



**HAL**  
open science

# Analyse des données de couverture vaccinale contre la COVID-19 des résidents et des professionnels de santé dans les Ehpad de Nouvelle-Aquitaine en fonction du flux d'approvisionnement du vaccin Comirnaty®

Élodie Feuerstein

► **To cite this version:**

Élodie Feuerstein. Analyse des données de couverture vaccinale contre la COVID-19 des résidents et des professionnels de santé dans les Ehpad de Nouvelle-Aquitaine en fonction du flux d'approvisionnement du vaccin Comirnaty®. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03436342

**HAL Id: dumas-03436342**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03436342>**

Submitted on 19 Nov 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021

Thèse n° 125

## MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Tenant lieu de

## THÈSE D'EXERCICE

Pour l'obtention du

## DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 Octobre 2021 à Bordeaux (33)

Par Élodie FEUERSTEIN

Née le 23/06/1993 à Strasbourg

### Analyse des données de couverture vaccinale contre la COVID-19 des résidents et des professionnels de santé dans les Ehpad de Nouvelle-Aquitaine en fonction du flux d'approvisionnement du vaccin Comirnaty®

Sous la direction du Docteur Aurélie FISCHER

#### Devant la commission d'examen composée de :

M <sup>me</sup> Marine AULOIS-GRIOT ...	PU, Université de Bordeaux .....	Président
M <sup>me</sup> Pauline SOULAS-SPRAUEL	PU-PH, Faculté de pharmacie de Strasbourg	Membre
M. Antoine PARIENTE .....	PU-PH, Centre hospitalier de Bordeaux ....	Membre
M <sup>me</sup> Sylvie QUELET .....	Directrice déléguée, ARS de Bordeaux .....	Membre

**Titre** Analyse des données de couverture vaccinale contre la COVID-19 des résidents et des professionnels de santé dans les Ehpad de Nouvelle-Aquitaine en fonction du flux d’approvisionnement du vaccin Comirnaty®

**Résumé** La vaccination Covid a débuté en France le 27 décembre 2020. Un approvisionnement différencié des Ehpad est mis en place : un circuit via les officines de ville (flux A) et un autre via des établissements de santé pivots (congélo-porteurs) (flux B).

L’objectif principal de ce travail est d’analyser les couvertures vaccinales (CV) obtenues contre la COVID-19 chez les résidents et les professionnels de santé (PS) des Ehpad de Nouvelle-Aquitaine (NA), en fonction du flux d’approvisionnement du vaccin Comirnaty®, après un trimestre de campagne. L’objectif secondaire est d’analyser l’évolution de la CV en Ehpad à partir des données de Santé Publique France (SpF), après 8 mois de campagne vaccinale.

Les CV sont estimées à l’aide d’une extraction de la base VAC-SI. Au total, 883 Ehpad de NA sont représentés, 647 dans le flux A et 236 dans le flux B. La CV des PS est de 33,4 % et celle des résidents est de 65,98 % après deux doses de vaccin. De plus, la CV des résidents en Ehpad du flux A est de 72,2 % contre 54,4 % pour les résidents du flux B, après deux doses de vaccin Comirnaty®.

Une surestimation des CV estimées à partir du SI-VAC est observée notamment sur le flux A. En effet, de nombreuses personnes non résidentes Ehpad se sont vu proposer des vaccinations afin de ne pas perdre de doses quand un flacon multidoses était ouvert. Ces surestimations ont conduit SpF à revoir ses propres estimations et se baser sur d’autres sources de données.

Cette étude montre qu’il est difficile de mettre en place, dans l’urgence en période de pandémie, des outils permettant d’obtenir des CV non biaisées, et d’adapter ces outils aux réalités du terrain. Elle montre aussi comment le terrain a dû s’adapter pour utiliser des flacons multidoses afin de ne pas gaspiller une ressource rare en début de vaccination. Il est important de réfléchir pour l’avenir à adapter l’outil VAC-SI et de mieux informer et former les utilisateurs à leur usage.

Enfin, il convient de noter que les CV sont évolutives et la campagne de vaccination se poursuit en France.

**Discipline** Pharmacie hospitalière

**Mots-clés** Vaccination, COVID-19, SARS-CoV-2, Ehpad, personne âgée, approvisionnement.

**Intitulé et adresse de l’UFR** Université de Bordeaux – UFR Sciences Pharmaceutiques – 146 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex.

# Remerciements

Au Professeur Aulois-Griot, de m'avoir fait le privilège d'être la présidente de mon jury de thèse.

A ma directrice de thèse, le Docteur Aurélie Fischer, pour son implication, son expérience dans le sujet et ses nombreuses remarques constructives. Merci pour l'idée de ce sujet de thèse très actuel.

Aux Professeurs Soulas-Sprauel et Pariente d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Au Docteur Sylvie Quelet, pour son soutien et sa gentillesse pendant toute la durée de mon stage à l'ARS.

A l'équipe de statisticiennes de l'ARS, pour leur aide sur l'étude ARS.

A toute l'équipe de l'ARS, pour sa bienveillance et sa présence pendant ce deuxième confinement.

A toute l'équipe de la pharmacie de Libourne, pour votre soutien et votre implication. Merci de me donner la chance de continuer en tant que pharmacien avec vous.

A mon papa, j'espère que tu seras fier de moi de là-haut.

A mes sœurs, pour leur soutien pendant toutes ces années d'étude. Merci pour ces jolis moments passés à vos côtés (week-ends, vacances et j'en passe). Merci pour votre joie de vivre et votre franc parlé.

A Florian, merci de rendre ma sœur heureuse.

A ma famille, même si vous ne comprenez pas toujours pourquoi j'ai fait autant d'années d'étude. Merci pour tous ces chaleureux moments qui font du bien. Merci d'être là dans les bons, comme dans les mauvais moments.

A Estelle, pour tous ces moments passés avec toi, pour ta présence dans ma vie depuis notre adolescence. Merci d'avoir été là pour moi. Sache que je serai toujours là pour toi.

A Cyrielle, pour ton soutien précieux pendant toutes nos études de pharmacie. A nos retrouvailles 10 ans après la primaire.

---

A Aurélie, pour m'avoir permis de rencontrer tes amis proches et pour toutes ces soirées plus rocambolesques les unes que les autres.

A mes amies de Bordeaux, pour cette conversation qui ne cesse de me faire rire. Merci pour le soutien que l'on se procure les unes aux autres, pour votre joie de vivre et vos histoires folles.

A mes amies de Strasbourg, pour tous ces jolis moments passés avec vous pendant ces années d'étude et après. A Justine et Manon, pour nos soirées, nos « presque » vacances et nos papotages interminables sur nos petites vies.

A Simon, pour ton soutien sans faille pendant ces moments difficiles et ton implication dans ce travail. Merci pour cette jolie mise en page  $\text{\LaTeX}$  qui n'aurait jamais vu le jour sans toi et merci pour le temps que tu as passé sur cette thèse avec moi. Tu es mon pilier au quotidien, merci de m'aider à être la meilleure version de moi-même ; merci d'être là.

# Table des matières

<b>Remerciements</b>	<b>v</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>xi</b>
<b>Table des figures</b>	<b>xiii</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>xv</b>
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1 État de l’art</b>	<b>3</b>
1.1 La maladie du coronavirus 2019 . . . . .	3
1.1.1 Histoire de la maladie . . . . .	3
1.1.2 Le virus . . . . .	4
1.1.3 Le cycle viral du SARS-CoV-2 . . . . .	5
1.1.4 La transmission . . . . .	7
1.1.5 La symptomatologie . . . . .	9
1.1.6 La réponse immunitaire envers le SARS-CoV-2 . . . . .	10
1.1.7 Le diagnostic . . . . .	13
1.1.8 Les variants . . . . .	14
1.2 Les différentes thérapeutiques pour lutter contre le SARS-CoV-2 . . . . .	17
1.2.1 Le déroulement d’un essai clinique . . . . .	17
1.2.2 Durée moyenne de développement d’un vaccin à la suite d’une ma- ladie émergente : exemples des maladies émergentes du dernier siècle	19
1.2.3 Les différents vaccins contre la COVID-19 en France . . . . .	20
1.2.4 Les vaccins ARN messenger avant la COVID-19 . . . . .	23
1.2.5 Les vaccins ARN messenger développés contre la COVID-19 . . . . .	23
1.2.6 Le vaccin Comirnaty <sup>®</sup> . . . . .	25
1.2.6.1 Essais cliniques . . . . .	25
1.2.6.2 Posologie . . . . .	32
1.2.6.3 Modalités d’administration . . . . .	33

1.2.7	Pharmacovigilance du vaccin Comirnaty <sup>®</sup> . . . . .	33
1.2.8	Les autres thérapeutiques pour lutter contre la COVID-19 . . . . .	35
1.3	La stratégie française de vaccination . . . . .	39
1.3.1	Le déroulement de la campagne de vaccination en France . . . . .	39
1.3.2	Les lieux de vaccination . . . . .	44
1.3.3	Qui peut vacciner ? . . . . .	45
1.3.4	Rôle de l'ARS Nouvelle-Aquitaine dans la vaccination anti-COVID . . . . .	48
1.4	Les établissements d'hébergement pour personne âgée dépendante . . . . .	50
1.4.1	Fonctionnement d'un Ehpad public/privé . . . . .	50
1.4.2	La personne âgée . . . . .	55
1.4.3	Epidémiologie en Ehpad . . . . .	56
1.4.4	Le circuit d'approvisionnement des vaccins (flux A/flux B) . . . . .	58
1.4.5	Organisation de la vaccination en Ehpad . . . . .	60
<b>2</b>	<b>Matériel et méthode</b> . . . . .	<b>63</b>
2.1	Définition de la couverture vaccinale . . . . .	63
2.2	Sources de données vaccinales . . . . .	63
2.3	Analyse des données de vaccination COVID à l'ARS . . . . .	66
2.4	Analyse des données de Santé publique France . . . . .	68
<b>3</b>	<b>Résultats</b> . . . . .	<b>69</b>
3.1	Analyse des données de vaccination à l'ARS à partir de l'extraction Vaccin-COVID . . . . .	69
3.2	Analyse des données de la littérature publiées par Santé Publique France . . . . .	74
3.3	Estimation de la couverture vaccinale des professionnels de santé dans les Ehpad/USLD . . . . .	76
<b>4</b>	<b>Discussion</b> . . . . .	<b>81</b>
4.1	Principaux résultats . . . . .	81
4.1.1	Principaux résultats issus de l'étude ARS . . . . .	81
4.1.2	Principaux résultats issus de l'analyse des données Santé publique France . . . . .	82
4.1.2.1	Couverture vaccinale des résidents . . . . .	82
4.1.2.2	Couverture vaccinale des professionnels de santé . . . . .	84
4.2	Les limites . . . . .	87
4.2.1	Limites de l'étude ARS . . . . .	87
4.2.2	Limites des données Santé publique France . . . . .	88

4.3	Comparaison des données de vaccination obtenues à partir de l'étude ARS par rapport aux données publiées par Santé Publique France . . . . .	88
4.4	Perspectives . . . . .	90
	<b>Conclusion</b>	<b>93</b>
	<b>Annexes</b>	<b>94</b>
A	Mesures barrières	97
B	Liste des comorbidités	99
C	Infographie : prise en charge d'une anaphylaxie post-vaccination	101





# Liste des abréviations

<b>Aggir</b>	Autonomie Gérontologie Groupe Iso Ressources
<b>GIR</b>	Groupe Iso Ressources
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>APA</b>	Allocation Personnalisée d'Autonomie
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CE</b>	Commission Européenne
<b>CV</b>	Couverture Vaccinale
<b>COVID-19</b>	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
<b>CRAPS</b>	Cellule Régionale d'Appui et de Pilotage Sanitaire
<b>CRPV</b>	Centre Régional de Pharmacovigilance
<b>CVE</b>	Carnet de Vaccination Electronique
<b>DREES</b>	Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
<b>Ehpad</b>	Établissement d'hébergement pour personne âgée dépendante
<b>EMA</b>	Agence Européenne du Médicament
<b>ESMS</b>	Établissement et Service Médico-Social
<b>FINESS</b>	Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux
<b>GHT</b>	Groupe Hospitalier de Territoire
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HCSP</b>	Haut Conseil de Santé Publique
<b>HBPM</b>	Héparine de Bas Poids Moléculaire
<b>HNF</b>	Héparine Non Fractionnée

---

<b>Ig</b>	Immunoglobuline
<b>LB</b>	Lymphocyte B
<b>LT</b>	Lymphocyte T
<b>NA</b>	Nouvelle-Aquitaine
<b>NIR</b>	Numéro d'Inscription au Répertoire
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PS</b>	Professionnel de Santé
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>R0</b>	Nombre de reproduction de base de la maladie
<b>Groupe SAGE</b>	Groupe Stratégique Consultatif d'Experts sur la vaccination
<b>SI-DEP</b>	Système d'Informations de DEPistage
<b>SpF</b>	Santé publique France

# Table des figures

1.1	Taxonomie, classification et position des sept coronavirus connus infectant l'homme, d'après [5]. . . . .	4
1.2	Structure du SARS-CoV-2, d'après [5]. . . . .	5
1.3	Cycle viral du SARS-CoV-2, d'après [11]. . . . .	8
1.4	Réponse immunitaire envers le SARS-CoV-2, d'après le cours "Mécanisme d'échappement à l'immunité anti-infectieuse" du Pr Soulas-Sprauel [19]. . .	12
1.5	Durée de développement d'un vaccin classique, d'après [33]. . . . .	19
1.6	Nombre d'années de développement des vaccins pour les maladies émergentes depuis plus de 100 ans, d'après [36]. . . . .	20
1.7	Mécanisme d'action d'un vaccin à ARNm (en bas), comparé à une infection par le SARS-CoV-2 (en haut), d'après le site Infovac Suisse [49]. . . . .	24
1.8	Réactions locales constatées 7 jours après l'administration d'un des deux candidats vaccins ou placebo, par groupe d'âge et dose reçue, d'après [51].	27
1.9	Réactions systémiques constatées 7 jours après l'administration d'un des deux candidats vaccins ou placebo, par groupe d'âge et dose reçue, d'après [51].	28
1.10	Efficacité du BNT162b2 contre le SARS-CoV-2 après la première dose de vaccin, d'après [52]. . . . .	30
1.11	Réactions locales et systémiques constatées 7 jours après les deux doses par groupe d'âge [52]. . . . .	31
1.12	Fenêtre thérapeutique pour lutter contre la COVID-19, d'après [66]. . . . .	37
1.13	La chronologie de vaccination des publics cibles. . . . .	41
1.14	Répartition des vaccinodromes sur le territoire français, d'après le site du ministère de la santé ( <i>carte actualisée le 28 mai 2021</i> ). . . . .	45
1.15	Grille Aggir. . . . .	54
1.16	Evolution de la population par groupe d'âge de 1946 à 2020 en France métropolitaine, d'après les données de l'Insee. . . . .	55
1.17	Nombre moyen quotidien (moyenne glissante sur 7 jours) de nouveaux décès de COVID-19 chez les résidents en ESMS, entre le 15 juillet 2020 et le 25 avril 2021 en France, d'après [86] . . . . .	58

1.18	Circuit des différents flux logistiques (diaporama ministère). . . . .	59
1.19	Circuit d’approvisionnement du flux A (diaporama ministère). . . . .	59
1.20	Circuit d’approvisionnement du flux B (diaporama ministère). . . . .	60
3.1	Evolution de la couverture vaccinale des résidents en Ehpad de Nouvelle-Aquitaine par flux d’approvisionnement en fonction du temps (source VAC-SI et FINESS). . . . .	72
3.2	Couverture vaccinale des résidents de chaque Ehpad ayant vacciné de Nouvelle-Aquitaine dans le flux A d’approvisionnement (source VAC-SI et Finess). . . . .	73
3.3	Couverture vaccinale des résidents de chaque Ehpad ayant vacciné de Nouvelle-Aquitaine dans le flux B d’approvisionnement (source VAC-SI et Finess). . . . .	74
3.4	Couverture vaccinale des résidents en Ehpad/USLD en NA en fonction du temps au 13 septembre 2021 (source Geodes). . . . .	75
3.5	Estimation de la couverture vaccinale des résidents en Ehpad/USLD en NA en date du 22 août 2021 (source Geodes). . . . .	76
3.6	Couverture vaccinale des professionnels en Ehpad/USLD en fonction du temps en NA comparé à la couverture vaccinale nationale au 13 septembre 2021 (source Geodes). . . . .	77
3.7	Estimation de la couverture vaccinale des professionnels de santé en Ehpad/USLD en NA en date du 22 août 2021 (source Geodes). . . . .	78
3.8	Couverture vaccinale nationale par catégorie professionnelle des soignants en Ehpad au 22 juillet 2021 (source Point Epidémiologique N°73 de SpF). . . . .	79
4.1	Densité de population sur la région Nouvelle-Aquitaine en 2015 (source ARS Nouvelle-Aquitaine [92]). . . . .	83
4.2	Evolution de l’adhésion vaccinale contre la COVID-19, selon les classes d’âge, dans la population générale, d’après [94]. . . . .	85
A.1	Les mesures barrières, d’après le ministère des solidarités et de la santé et Santé publique France. . . . .	97
B.1	Liste des comorbidités à risque de développer une forme sévère de COVID-19, d’après Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2, HAS, actualisée le 01/03/2021. . . . .	99
C.1	Infographie pour la prise en charge initiale de l’anaphylaxie par le vaccinateur, d’après le portefeuille "Vaccination anti-COVID" à destination des vaccinateurs, p57. . . . .	101

# Liste des tableaux

1.1	Tableau récapitulatif des différentes phases d'un essai clinique vaccin. . . . .	18
1.2	Caractéristiques des différents vaccins disponibles en France. . . . .	22
1.3	Tableau récapitulatif des différents effecteurs de la vaccination. . . . .	47
1.4	Concordance GIR et niveau de dépendance du patient. . . . .	53
3.1	Répartition des Ehpad ayant effectué des vaccinations par flux d'approvisionnement et statut juridique au 12 avril 2021 (source Vaccin-COVID). . .	70
3.2	Caractéristiques des résidents des Ehpad de Nouvelle-Aquitaine ayant reçu au moins une vaccination au 12 avril 2021 (source Vaccin-COVID). . . . .	70
3.3	Caractéristiques des professionnels de santé des Ehpad de Nouvelle-Aquitaine ayant reçu au moins une vaccination au 12 avril 2021 (source Vaccin-COVID). . . . .	71
3.4	Caractéristiques des résidents des Ehpad de Nouvelle-Aquitaine par flux d'approvisionnement ayant reçu au moins une vaccination au 12 avril 2021 (source Vaccin-COVID). . . . .	72
4.1	Couvertures vaccinales globales au 12 avril chez les résidents de NA estimées à partir de trois sources de données. . . . .	89
4.2	Couvertures vaccinales globales au 12 avril chez les professionnels d'Ehpad de NA estimées à partir de trois sources de données. . . . .	90



# Introduction

La vaccination est un acte pharmaceutique de prévention. A l'échelle de l'individu, la vaccination permet d'induire une protection contre une maladie infectieuse. Cependant à l'échelle d'une vaccination massive, elle permet de protéger une population entière en ralentissant ou en empêchant la propagation de l'agent infectieux. Grâce à la vaccination, la maladie de la variole a pu, par exemple, être éradiquée en 1979, il y a plus de 40 ans.

L'immunité collective contribue à la chance de réussite du procédé de vaccination. Elle correspond « *au pourcentage d'une population donnée qui est immunisée/protégée contre une infection à partir duquel un sujet infecté introduit dans cette population va transmettre le pathogène à moins d'une personne en moyenne, amenant de ce fait l'épidémie à l'extinction, car le pathogène rencontre trop de sujets protégés* » [1]. L'immunité collective est différente pour chaque maladie. Elle peut être obtenue lors d'une vaccination massive ou par l'infection naturelle, le tout est de procurer une immunisation de groupe afin que le pathogène s'épuise à ne plus pouvoir se multiplier.

Une nouvelle maladie émergente a vu le jour en décembre 2019 : la maladie de la COVID-19. Elle est causée par un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2 et induit un nombre important de décès à travers le monde. En effet, la mortalité liée à la COVID-19 est trois fois plus importante que celle induite par la grippe [2].

Une course contre la montre est alors lancée pour trouver le moyen d'éradiquer au plus vite cette maladie. Un engouement scientifique face à ce virus est né et de nombreuses équipes scientifiques à travers le monde ont publié plus de 140 000 articles en un peu plus d'un an. En comparaison le dernier virus « star », le VIH comptabilise 380 000 publications en 40 ans.

Les recherches s'orientent naturellement vers la mise au point d'un vaccin. En moins d'un an, le premier vaccin obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM). Une vaccination mondiale est alors lancée, cependant le nombre de vaccins disponibles en début de campagne de vaccination n'est pas suffisant pour assurer la vaccination de la population mondiale. En France, la vaccination débute avec les populations les plus fragiles et les plus exposées au virus. Les personnes âgées résidentes en établissement médico-social et les professionnels de santé travaillant dans ces structures sont les premiers publics ciblés



---

par cette vaccination.

En effet, les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) ont été touchés de plein fouet par cette épidémie. En 2020, trois Ehpad sur quatre ont signalé au moins un résident infecté et un établissement sur cinq a subi le décès d'au moins 10 résidents ou au moins 10 % de l'ensemble de leurs résidents [3].

Au niveau de la Nouvelle-Aquitaine (NA), la vaccination a débuté dans les Ehpad de la région fin décembre 2020, par deux circuits d'approvisionnement distincts. Une partie des Ehpad appartient au flux A et est livrée par les officines de la région et l'autre partie des Ehpad appartient au flux B et est livrée par les centres hospitaliers congélo-porteurs de la région.

L'objectif principal de ce travail est d'analyser les couvertures vaccinales (CV) obtenues contre la COVID-19 chez les résidents et les professionnels de santé des Ehpad de Nouvelle-Aquitaine, en fonction du flux d'approvisionnement du vaccin Comirnaty<sup>®</sup>, après un trimestre de campagne vaccinale. L'objectif secondaire est d'analyser l'évolution de la CV en Ehpad à partir des données fournies par la littérature, par Santé Publique France (SpF), après 8 mois de campagne de vaccination.

Cette thèse se divisera en deux parties principales.

Une première partie sera consacrée à l'introduction du sujet à partir d'un état de l'art. Il sera composé de quatre sous-parties : une partie sur la maladie du coronavirus 2019, une seconde sur la mise au point et l'aboutissement des premières thérapeutiques contre la COVID-19, une troisième sur le déroulement de la campagne de vaccination en France et une dernière sur le fonctionnement des Ehpad en France. La seconde partie sera consacrée à l'étude des couvertures vaccinales des résidents et des professionnels de santé dans les Ehpad de Nouvelle-Aquitaine en fonction du flux d'approvisionnement des vaccins anti-COVID. Cette étude est divisée en trois chapitres : matériel et méthode, résultats et discussion.

De plus, en considérant le sujet de cette thèse comme un sujet d'actualité, je vous serai gré de m'excuser par avance, si les données ont évolué depuis la rédaction de cette thèse.

# Chapitre 1

## État de l'art

### 1.1 La maladie du coronavirus 2019

#### 1.1.1 Histoire de la maladie

La maladie du coronavirus 2019 (COVID-19) est causée par un nouveau coronavirus, il porte le nom de *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* en anglais ou syndrome respiratoire aigu sévère du coronarovirus 2 en français, nous l'appellerons SARS-CoV-2. L'infection causée par le SARS-CoV2 est observée pour la première fois, en décembre 2019, dans les voies respiratoires d'un patient atteint d'une pneumonie à Wuhan, capitale de la province de Hubei en Chine. Il se manifeste chez l'homme par toutes sortes de symptômes, mais peut également passer inaperçu sous sa forme asymptomatique. Il est isolé pour la première fois chez un patient de Wuhan, le 7 janvier 2020 [4].

Ce coronavirus porte le numéro deux, étant donné que le premier SARS-CoV est apparu en novembre 2002 à Foshan en Chine. Ce premier coronavirus cause principalement une fièvre, des maux de tête et des problèmes respiratoires. Il a induit une épidémie mondiale en 2003, avec une mortalité de 10% à travers le monde. Au total, 28 pays ont été touchés avec 8096 cas et 774 décès [5]. Cette maladie a pu être endiguée grâce à une mobilisation mondiale et à des mesures d'isolement et de quarantaine. Le  $R_0$  du Sars-CoV était compris entre 2 et 4, mais contrairement au Sars-CoV-2, la personne contaminée était contagieuse uniquement après l'apparition des symptômes.

Par ailleurs, le 11 mars 2020, l'organisme mondiale de la santé (OMS) a qualifié la COVID-19 de pandémie. Depuis, la maladie a infecté plusieurs centaines de millions de personnes et tué plus de 4,5 millions de personnes à travers le monde [6], avec 192 pays touchés. Cette requalification en pandémie a permis d'accélérer les recherches biomédicales, afin de trouver au plus vite des thérapeutiques et vaccins pour éradiquer cette maladie.

### 1.1.2 Le virus

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des  $\beta$ -coronavirus ( $\beta$ -CoV). C'est un virus enveloppé non-segmenté à ARN, avec un génome simple bras de sens positif. Les coronavirus doivent leur nom à leur apparence en forme de couronne (*corona* en latin). Il existe quatre genres de coronavirus  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - et  $\delta$ . Les genres  $\alpha$ - et  $\beta$ -CoV infectent des mammifères, les  $\gamma$ -CoV des oiseaux et les  $\delta$ -CoV peuvent infecter les deux [7].

Sept types de coronavirus sont identifiés chez l'homme, quatre d'entre eux induisent des maladies bénignes (un tiers des rhumes chez l'homme), sauf chez les patients immunodéprimés ou les enfants chez lesquels des bronchiolites et pneumonies mettant en jeu le pronostic viral sont constatées. Ces quatre virus se répliquent au niveau des voies aériennes supérieures. Les trois autres coronavirus identifiés chez l'homme, plus communément appelés SARS-CoV-1, MERS-CoV et SARS-CoV-2, sont connus pour être responsables de pandémies et peuvent provoquer des infections des voies respiratoires sévères voire mortelles [5]. Le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV se répliquent au niveau du parenchyme pulmonaire, alors que le SARS-CoV-2 a la particularité de pouvoir se répliquer à la fois au niveau des voies aériennes supérieures et du parenchyme pulmonaire.

Dans la taxonomie des virus, voir figure 1.1, on peut observer la place de ces sept virus infectant l'homme, deux appartiennent au genre  $\alpha$ -CoV et cinq au  $\beta$ -CoV. Le SARS-CoV et le SARS CoV-2 sont très proches d'un point de vue génomique, avec une homologie de séquence identique à 79,6% [7, 8].

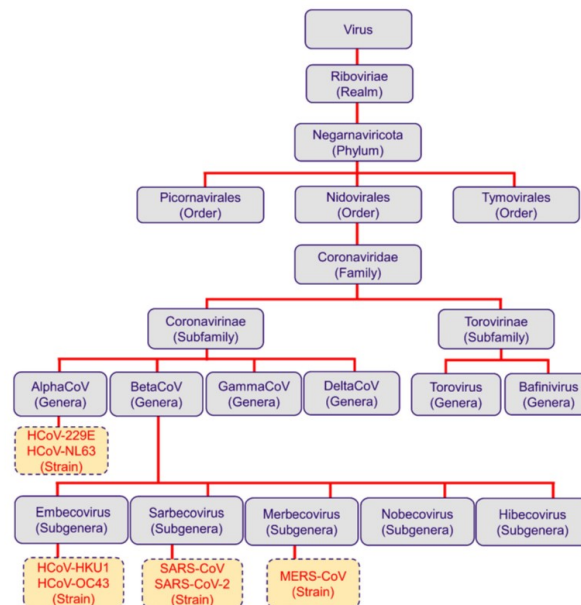


FIGURE 1.1 – Taxonomie, classification et position des sept coronavirus connus infectant l'homme, d'après [5].

La séquence génomique du virus est dévoilée le 10 janvier 2020 sur internet [9]. Elle

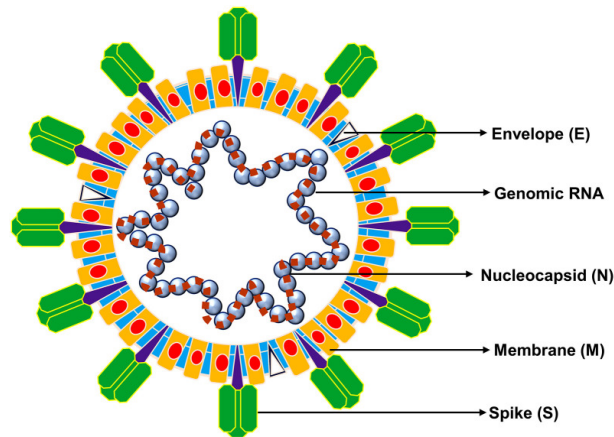


FIGURE 1.2 – Structure du SARS-CoV-2, d'après [5].

permet de lancer la course aux recherches précliniques et cliniques, concernant le SARS-CoV-2.

Le SARS-CoV-2 est composé de quatre protéines structurales, une glycoprotéine spike (S), une protéine d'enveloppe (E), une membrane glycoprotéique (M) et une nucléocapside (N), voir figure 1.2. Elles constituent la particule virale.

La glycoprotéine S est une protéine transmembranaire, elle permet l'attachement du virus à la cellule hôte. La protéine d'enveloppe E est la plus petite protéine du SARS-CoV-2, elle joue un rôle dans l'assemblage et la libération des virions. La nucléocapside ou protéine N est impliquée dans le cycle viral et dans la réponse cellulaire de la cellule hôte contre l'infection virale [7]. La protéine M ou membranaire peut se lier à l'ensemble des autres protéines structurales, elle aide à la stabilisation de la protéine N et permet l'achèvement viral en stabilisant le complexe protéine N-ARN, à l'intérieur du virion.

Le virus est un pathogène intracellulaire obligatoire, il doit donc obligatoirement pénétrer dans une cellule hôte pour envisager de se répliquer.

Afin d'envisager des thérapeutiques efficaces pour combattre ce virus, il faut avoir étudié son cycle viral en amont.

### 1.1.3 Le cycle viral du SARS-CoV-2

**Entrée du matériel viral dans le cytoplasme de la cellule hôte** La première étape du cycle viral du SARS-CoV-2 est l'entrée du matériel viral dans le cytoplasme de la cellule hôte, après au préalable avoir franchi la membrane cellulaire. L'attachement de la particule virale à la surface de la cellule hôte dépend de l'interaction de la glycoprotéine

Spike (spicule transmembranaire en forme de pointe à la surface du virus) au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ou *Angiotensin-converting Enzyme 2* (ACE2), qui joue le rôle du récepteur d'entrée.

Le récepteur viral joue un rôle très important dans la reconnaissance du virus pour le type de cellule qu'il peut infecter.

De plus, les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) sont fortement exprimés dans les voies respiratoires inférieures, notamment dans les cellules alvéolaires de type 2 et dans l'œsophage supérieur, également dans les entérocytes absorbants de l'iléon et du colon, les cholangiocytes, les cellules myocardiques, les cellules du tube proximal rénal et les cellules urothéliales de la vessie [10].

Les cellules épithéliales nasales (cellules ciliées et cellules sécrétoires/du gobelet) sont les cellules avec la plus haute expression ACE2 des voies respiratoires, ce qui permet de bien comprendre la symptomatologie/clinique de ce virus.

Une fois fixée à l'ACE2, la glycoprotéine S est clivée par une protéase furine présente à la surface de la cellule hôte. Cette étape est indispensable pour permettre l'exposition d'une partie de la séquence polypeptidique de la protéine S appelée "peptide de fusion", qui s'intègre ensuite dans la membrane cellulaire. Il s'en suit alors le processus de fusion entre l'enveloppe du virus et la membrane cellulaire, induit par la sérine protéase transmembranaire de type II (TMPRSS2) présente à la surface de la cellule.

Le virus peut également entrer dans la cellule hôte par endocytose. Dans ce cas, la fixation de la glycoprotéine Spike à l'ACE2 induit une invagination de la membrane plasmique, englobant le virus qui rentre dans un endosome, directement dans le cytoplasme. Il s'en suit la fusion entre la membrane endosomale cette fois-ci et l'enveloppe virale qui induit la libération de l'ARN viral au niveau du cytoplasme cellulaire, pour commencer la réplication virale, voir l'étape 1- dans figure 1.3.

**Traduction de la machinerie virale de réplication** Une fois dans le cytoplasme, le virus détourne la machinerie cellulaire, en faveur de la synthèse de ces composants viraux. L'ARN viral est traduit en protéine par les ribosomes de la cellule hôte, voir l'étape 2- dans figure 1.3.

Dans les premiers pas de la traduction, deux poly-protéines précurseurs (pp1a et pp1ab) sont produites. Ces deux enzymes possèdent une activité protéase, responsable de leur auto-clivage en plusieurs protéines non structurales. Celles-ci forment le complexe réplicase-transcriptase (CRT) nécessaire à la réplication du génome viral. On y trouve

notamment l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp).

**La réplication virale** L'ARN polymérase fabrique de nouvelles copies du génome viral, voir l'étape 3- dans figure 1.3.

**Traduction des protéines virales structurales** A l'intérieur du CRT, des transcrits viraux subgénomiques sont également produits, ils codent pour les protéines structurales qui sont au nombre de quatre (protéine M, E, S et N), voir l'étape 4- dans figure 1.3.

**Assemblage du virus** Dès que les protéines M, E et S sont traduites, elles intègrent directement la membrane du réticulum endoplasmique. La protéine N (ribonucléoprotéine) est responsable quant à elle de la reconnaissance et de l'emballage du génome viral répliqué pour former la nucléocapside. Elle interagit également avec la protéine M (membranaire) pour commencer la formation de la nouvelle particule virale.

L'assemblage du virus se fait à l'intérieur du réticulum endoplasmique : des vésicules composées de protéines virales membranaires et englobant la nucléocapside, émergent à l'intérieur d'un compartiment dérivé du réticulum endoplasmique, appelé "ERGIC", c'est le bourgeonnement, voir l'étape 5- dans figure 1.3. Au cours de cette étape, la protéine S est incorporée dans la particule naissante.

**Sécrétion virale** Les virions ainsi constitués sont acheminés vers la surface cellulaire, en suivant la voie de sécrétion (appareil de Golgi puis vésicules sécrétoires). Ils sont ensuite libérés dans le milieu extracellulaire par exocytose. Le nouveau virus alors créé est prêt à infecter de nouvelles cellules cibles.

#### 1.1.4 La transmission

La COVID-19 a été transmis à l'homme possiblement au marché de Wuhan, en décembre 2019. L'origine de la transmission à l'homme est toujours inconnue.

Le réservoir naturel du SARS-CoV-2 semble être la chauve-souris, le génome du SARS-CoV-2 montrant une séquence de nucléotide identique à 96,2 % avec le CoV RATG13, retrouvé chez la chauve-souris [9], mais cet animal n'est pas disponible à la vente sur le marché de Wuhan. L'hypothèse envisagée est la transmission par un hôte intermédiaire du SARS-CoV-2, comme le pangolin, la tortue ou le serpent, de par la présence du récepteur ACE2 dans les coronavirus signalés chez ces animaux [12]. De plus cette théorie est

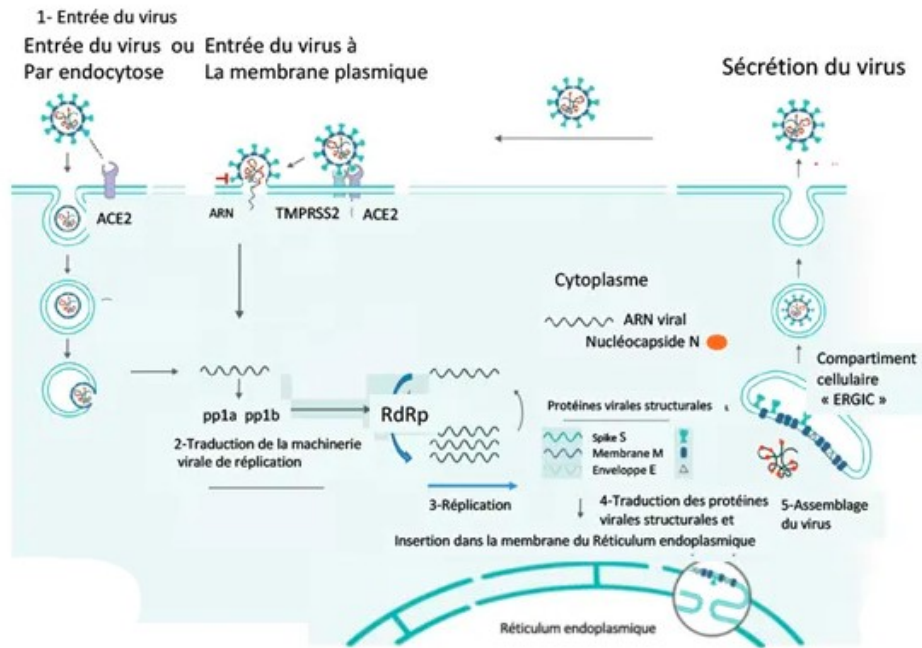


FIGURE 1.3 – Cycle viral du SARS-CoV-2, d'après [11].

d'autant plus plausible que des hôtes intermédiaires sont à l'origine de la transmission du MERS-CoV et du SARS-CoV à partir de la chauve-souris, respectivement le dromadaire (*Camelus dromedarius*) et la civette palmiste à masque (*Paguma larvata*) [5].

La maladie se transmet d'homme à homme par différents mécanismes listés ci-dessous : [label=●, leftmargin=2cm]Les gouttelettes (sécrétions invisibles de 5 à 10 microns projetées par un individu contaminé lors d'un contact étroit, d'une toux ou d'un éternuement). Elles sont inhalées par la personne saine. Un contact direct physique (poignée de main, accolade, bises, etc). La personne saine se contamine en portant ses mains à sa bouche. Un contact indirect (objet, surface contaminés...), la personne saine manipule les objets contaminés et s'infecte en portant ses mains à sa bouche [13].

Afin de se protéger au mieux de ce virus, un ensemble de règles a été instauré par les gouvernements du monde entier. Ce sont les gestes barrières et les mesures de distanciation sociale, voir figure A.1 dans l'annexe A. Ces mesures permettent de faire diminuer la transmission du virus à tropisme respiratoire.

Le nombre de reproduction de base de la maladie ( $R_0$ ) du virus correspond au nombre moyen de personnes qu'une personne infectée peut contaminer. Il permet de mesurer le potentiel de transmission d'une maladie. Si cet indicateur est supérieur à 1, cela signifie que l'épidémie progresse, s'il est inférieur à 1, l'épidémie régresse. Pour exemple, si le  $R_0$

est égal à 2, cela signifie qu'une personne infectée va contaminer 2 personnes, l'épidémie va donc évoluer de manière exponentielle. C'est un indicateur qui ne représente pas la situation épidémiologique au moment présent, mais plutôt la situation 7 jours auparavant [14]. En février 2020, 12 études utilisant trois méthodes d'estimation différentes (méthodes stochastiques, mathématiques et statistiques) ont permis de définir le  $R_0$  de la souche initiale du SARS-COV-2 entre 2 et 3 [15].

Ce facteur de reproduction a augmenté avec la présence des nouveaux variants, le  $R_0$  du variant Delta par exemple est estimé entre 6 et 7 en l'absence de mesure barrière telle que la vaccination. A la base le SARS-CoV-2 était beaucoup comparé au virus de la grippe, cependant avec un  $R_0$  entre 6 et 7, il est plus proche du virus de la variole en terme de contagiosité.

En résumé, le  $R_0$  d'une maladie est une donnée à surveiller, mais ce n'est qu'un indicateur parmi d'autres. C'est un indicateur qui doit être utilisé avec précaution.

### 1.1.5 La symptomatologie

Le délai d'incubation de la maladie est de 3 à 5 jours en général, mais peut s'étendre jusqu'à 14 jours [13]. Les signes cliniques évocateurs de la COVID-19 font référence à une infection respiratoire aiguë et induisent des symptômes comme de la fièvre, de la toux et de la dyspnée. Cependant, d'autres symptômes, moins fréquents, doivent faire évoquer cette maladie :

[label=●, leftmargin=2cm]une myalgie, des céphalées, des maux de gorge, des signes ORL, comme la congestion nasale, la rhinorrhée, l'anosmie et l'agueusie, des signes digestifs, comme la nausée, les vomissements, l'anorexie et la diarrhée [16].

Dans la majorité des cas, le SARS-CoV-2 se manifeste sous la forme d'une infection asymptomatique ou de manière modérée qui se résout naturellement au bout de quelques jours avec un traitement minimal de support. La maladie grave se manifeste 5 à 7 jours après le début des symptômes, elle est due à un excès de réponse immunitaire.

Une personne infectée est définie comme asymptomatique si elle ne présente aucun symptôme sur la durée totale de la maladie.

L'ensemble des personnes qui présentent des symptômes quel que soit le moment de la maladie sont dits symptomatiques. La part de patients asymptomatiques dans la population peut être évaluée grâce à des études de population avec suivi. Elle est estimée entre 15 et 30 %, en fonction des études analysées par l'institut national de santé publique du Québec [17]. Ces données sont à évaluer avec précaution, en particularité par rapport à l'âge et l'état de santé des participants. En effet, la probabilité d'avoir une forme asymptomatique diminue avec l'âge, cependant la proportion de personnes asymptomatiques semble plus



élevée chez les personnes supérieures à 75 ans. Ce phénomène s'explique certainement par la difficulté de distinguer chez les personnes âgées, les symptômes spécifiques à la COVID-19, des symptômes pré-existants dus à leurs pathologies chroniques.

Parallèlement, pour les patients susceptibles d'évoluer vers une forme grave, un ensemble de pathologies pré-disposantes est listé par la Haute Autorité de Santé (HAS). Cette liste est mise à jour régulièrement en fonction des analyses de la littérature réalisées par l'HAS, voir figure B.1 dans l'annexe B.

Les formes graves de la COVID-19 peuvent se manifester de plusieurs manières selon les patients. La forme la plus courante étant la pathologie respiratoire, se manifestant par deux phases successives : la maladie virale et la maladie inflammatoire (cf. la section 1.2.8). Des manifestations extra-pulmonaires sont également constatées, notamment des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des troubles neurologiques (céphalées, vertiges...), des manifestations cardio-vasculaires (atteintes myocardiques aigües, arythmies), des affections dermatologiques (éruptions cutanées, pseudo-engelures).

### 1.1.6 La réponse immunitaire envers le SARS-CoV-2

La réponse immunitaire s'articule autour de trois phases successives : la réponse immunitaire innée, la réponse immunitaire adaptative et la phase mémoire.

**Rappels sur la réponse immunitaire envers les virus** En cas d'infection, le système immunitaire réagit en activant en premier lieu la réponse immunitaire innée, c'est la première ligne de défense vis-à-vis d'un agent infectieux. Elle est immédiate et fonctionnelle durant 4 jours. Elle s'appuie sur des cellules immunitaires capables de détruire un virus de manière non spécifique. Elle se manifeste par une inflammation du tissu infecté, par l'activation du complément et de la phagocytose de l'agent pathogène, voir figure 1.4.

L'immunité innée est initiée lors d'un signal danger émis à la suite d'une interaction spécifique des récepteurs du soi PRR (*Pattern Recognition Receptors*) et des molécules du non-soi PAMP (*Pathogen associated molecular patterns*) présentes au niveau du micro-organisme pathogène. Les récepteurs PRR sont des groupes de récepteurs exprimés sur différentes cellules : les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules NK (*Natural Killer*), les polynucléaires neutrophiles, les mastocytes et les cellules résidentes (fibroblastes, cellules musculaires, cellules épithéliales). Ces signaux vont déclencher des voies de signalisation qui aboutissent à la production de cytokines pro-inflammatoires et d'interférons de type I et III par les cellules immunitaires (cellules dendritiques) et tissulaires (alvéolaires).

Les cytokines et interférons produits jouent un rôle important dans l'immunité innée :

ils vont se fixer sur leurs cellules cibles et exprimer leurs fonctions antivirales qui sont de plusieurs types : induction d'un état antiviral, renforcement des propriétés des barrières épithéliales, induction de la mort par apoptose des cellules infectées et recrutement des leucocytes circulants.

La seconde partie de la réponse immunitaire est l'immunité adaptative, elle est mise en place au bout de 4 jours. Le passage de l'immunité innée à l'immunité adaptative se fait par l'intermédiaire de cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les CPA sont principalement des cellules dendritiques, cependant les macrophages peuvent également en être. La réponse immunitaire adaptative correspond à la participation des lymphocytes. Les lymphocytes T (LT) se voient présenter l'antigène par les cellules présentatrices d'antigène, ils sont alors activés, prolifèrent et se différencient. Les LT se différencient en LT effecteurs ou en LT mémoire. Les LT effecteurs sont capables de stimuler les lymphocytes B (LB), pour induire leur prolifération et leur différenciation. Les LB sont responsables de l'immunité humorale, c'est à dire la production d'anticorps spécifiques contre un agent pathogène. Les LB peuvent se différencier en plasmocytes ou en LB mémoires. Les plasmocytes sont responsables de la sécrétion d'immunoglobulines (Ig) appelées aussi anticorps qui se fixent sur l'antigène (opsonisation) et facilitent ainsi la phagocytose du virus.

La troisième partie de la réponse immunitaire correspond à la « phase de mémoire ». Il s'agit de maintenir chez l'hôte des lymphocytes T et lymphocytes B mémoires, ainsi qu'un taux important d'anticorps. Lors d'une seconde infection par le même agent pathogène, ces deux paramètres permettront une réponse immunitaire plus rapide et ainsi la protection de l'hôte contre la réinfection [18].

**Une réaction immunitaire accrue en cas d'infection par le SARS-CoV-2.** Le virus du SARS-COV-2 est un virus à tropisme respiratoire. L'équilibre concernant la réponse immunitaire chez ce type de virus est périlleux, entre l'importance de l'élimination du virus [20] et le possible rôle délétère de la réponse immunitaire avec l'apparition de lésions pulmonaires à médiation immunitaire [21].

D'après une étude récente américaine [22], l'infection au SARS-CoV-2 est associée à une déficience de la réponse en interféron I et III et une production exagérée de chimiokines (CCL2, CCL8) et cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL1RA). D'après une autre étude [23], le récepteur ACE2 utilisé par le SARS-CoV-2 pour pénétrer dans les cellules, appartient à la famille des ISG (*Interferon Stimulated Gene*), ce récepteur est donc inductible par l'interféron. Le SARS-CoV-2 pourrait donc détourner la réponse cellulaire et

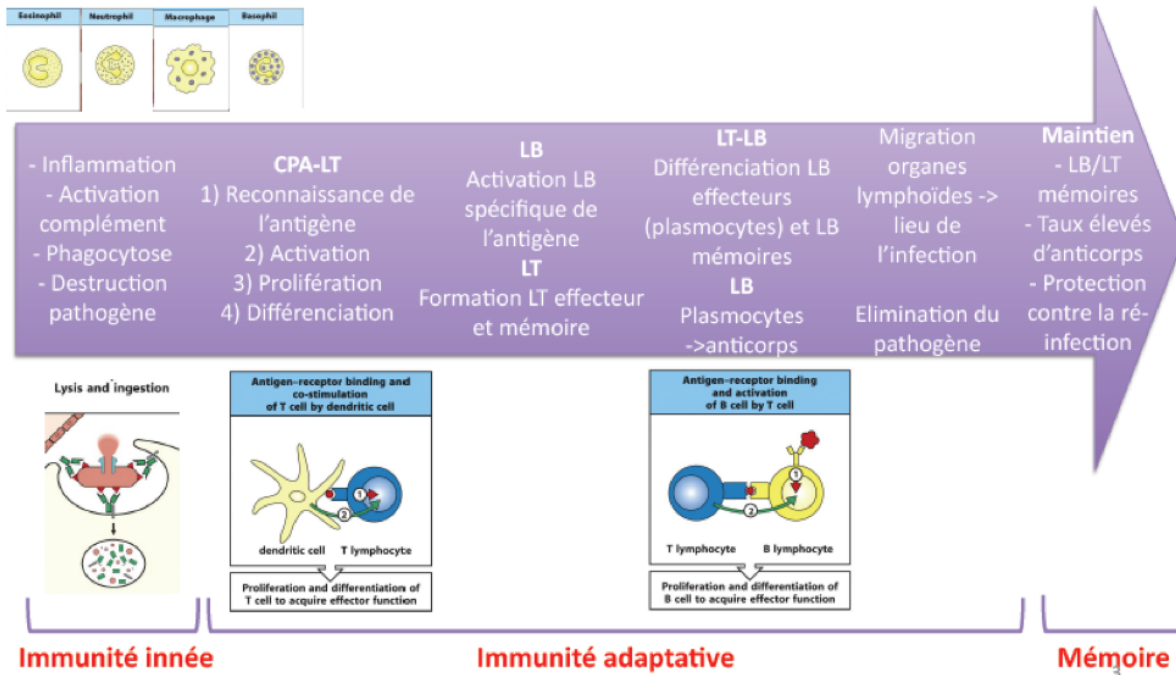


FIGURE 1.4 – Réponse immunitaire envers le SARS-CoV-2, d'après le cours "Mécanisme d'échappement à l'immunité anti-infectieuse" du Pr Soulas-Sprauel [19].

favoriser sa multiplication.

De plus, d'après une étude issue du JCI (*The Journal of Clinical Investigation*), comparant 21 patients classés selon la gravité de leur maladie, les patients atteints de détresse respiratoire ont un taux élevé de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ) et une diminution de l'expression d'IFN- $\gamma$  [24]. Aussi, les formes les plus sévères de COVID-19 semblent associées à ce qui est dénommé une « tempête cytokinique ».

**Immunité conférée contre le SARS-CoV-2.** La réponse adaptative est principalement mesurée par la réponse humorale médiée par les lymphocytes B. Au cours d'une infection par le SARS-CoV-2, cette réponse est dirigée contre de nombreux antigènes du virus (protéine S, nucléocapside, ...). L'apparition des anticorps est différente selon la protéine visée, les anticorps anti-N apparaissant plus tôt que les anticorps anti-S. Il a été démontré que les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques perdent plus rapidement leur anticorps que ceux ayant présenté une forme plus sévère.

Plusieurs études mentionnées dans l'avis HAS du 25 novembre 2020, évoquent également le fait que tous les patients ne développent pas de réponse anticorps. La guérison est possible sans anticorps neutralisant, notamment chez les patients jeunes ou asymptomatiques. Il semblerait qu'il existe d'autres réponses impliquées dans l'élimination virale,

notamment la réponse lymphocytaire T et la réponse immunitaire locale [25].

En effet, une étude évoque la présence d'IgA anti-SARS-CoV-2 dans les fluides nasaux et larmes de patients, en l'absence d'IgA et IgG dans leurs sérums, dans 15 à 20 % des cas et plus fréquemment chez de jeunes patients [26]. Cette dernière découverte suggère que, comme dans d'autres infections des voies aériennes, les patients présentant des formes légères à modérées, localisées au niveau des voies aériennes respiratoires supérieures, développent uniquement une réponse immunitaire locale et aucune réponse systémique [25].

Parallèlement, il existe une réponse lymphocytaire T à la fois CD4+ et CD8+. Elle est plus fréquemment retrouvée que la réponse anticorps car on l'observe également chez les patients asymptomatiques. Les réponses T CD4+ et CD8+ sont dirigées contre divers protéines du SARS-CoV-2, principalement la protéine S, mais également les protéines M, N et non structurales.

### 1.1.7 Le diagnostic

Afin de diagnostiquer au plus vite les patients atteints de la COVID-19, l'offre pour pouvoir réaliser des tests de diagnostic et de dépistage a été mise progressivement en place, partout en France, tout d'abord dans les centres hospitaliers puis les laboratoires de biologie médicale, les pharmacies d'officine, chez les médecins et infirmiers et enfin dans des barnums (tentes de dépistage mises en place de manière temporaire, le temps de la crise sanitaire) tenus par des professionnels de santé.

Le diagnostic est primordial, afin d'isoler au plus vite le patient porteur de la maladie et de permettre la recherche de ses cas contacts. Les cas contacts sont l'ensemble des individus avec lesquels la personne malade a été en contact dans les 7 derniers jours précédents le test positif. Le *contact-tracing* (recherche des cas contacts) est mis en place dès la positivité du test et il est assuré par l'Assurance Maladie.

Différents tests sont utilisés pour lutter contre la COVID-19, le test diagnostique virologique (RT-PCR), le test antigénique et le test sérologique.

Les tests diagnostiques virologiques et tests antigéniques détectent la présence du virus alors que les tests sérologiques détectent la présence d'anticorps.

Les tests par RT-PCR ont comme objectif de casser la chaîne de transmission du virus en détectant les personnes infectées, le plus tôt possible après la contamination. Les cibles recommandées dans le cadre des tests de dépistage sont la protéine S, son domaine de liaison au récepteur (RBD) et la protéine N. Les tests RT-PCR sont les tests de référence en France, concernant le dépistage des publics les plus vulnérables, les soignants, ainsi que les contacts des personnes contaminées.

Les tests antigéniques sont de trois types :

[label=●, leftmargin=2cm]les TDR ou Tests de Diagnostic Rapide réalisés par un biologiste, les TROD ou Tests Rapide d’Orientation Diagnostic réalisés par un professionnel de santé autre qu’un biologiste, formé au geste de prélèvement, les auto-tests.

Les tests antigéniques permettent de compléter la stratégie actuelle de détection du SARS-CoV-2, en permettant un diagnostic plus rapide (30 min environ) contre 24 à 48h pour une RT-PCR.

La HAS a défini des critères minimaux d’exigences, permettant d’avoir des tests antigéniques performants sur le territoire français. Ils doivent notamment présenter une sensibilité clinique supérieure à 80 % et une spécificité de 99 % chez les personnes symptomatiques et de l’ordre de 50 à 60 % chez les patients asymptomatiques.

Les tests RT-PCR et les tests antigéniques sont réalisés par prélèvement naso-pharyngé, par un écouvillonnage profond du nez. Les auto-tests sont réalisés directement par le patient, le prélèvement est moins profond que le prélèvement naso-pharyngé, il est effectué en nasal [27].

Les tests sérologiques ne sont pas fiables pour déterminer une potentielle contamination, une protection ou un statut immunitaire. Ils ne sont pas recommandés par le gouvernement pour une utilisation en routine. Les tests sérologiques peuvent être de deux types. Les tests de détection d’anticorps (IgG et IgM) qui permettent de déterminer si une personne a contracté la maladie antérieurement. Ils permettent d’observer la présence d’anticorps contre les protéines du SARS-CoV-2. Les tests de neutralisation permettent, quant à eux, de déterminer si une personne a développé une immunité contre le virus, en observant les anticorps neutralisants.

De plus, l’ensemble des résultats des tests de diagnostic ou de dépistage doivent être saisis dans SI-dep (Système d’Informations de DEPistage) pour transmission à l’assurance maladie afin d’assurer le *contact tracing*.

### 1.1.8 Les variants

Dans toute production de chaîne d’acides nucléiques, des erreurs peuvent survenir lors de la transcription, cette situation entraînant un changement dans l’information génétique, aussi appelé mutation. Ces mutations se produisent de manière aléatoire et spontanée pendant l’étape de la réplication virale à l’intérieur des cellules infectées. Ces erreurs sont plus fréquentes avec les virus à ARN simple bras, comme les coronavirus, car la polymérase ARN-dépendante à laquelle ils font appel lors de leur réplication ne permet pas d’effectuer

un contrôle et une correction éventuelle des nouvelles copies [28]. En moyenne, les chaînes d'ARN synthétisées incorporent une base erronée toutes les 10 000 bases transcrites. L'apparition de génomes viraux mutés est un processus naturel, rapide et continu, avec des mécanismes tel que des délétions (perte d'un segment de génome), des additions et des recombinaisons susceptibles de se produire entre plusieurs génomes présents dans la même cellule. Toutes les mutations qui se produisent, ne permettent pas de créer des nouveaux virus « super-puissants », au contraire une grande majorité des mutations sont délétères pour le virus et forment des génomes incapables de se répliquer. D'autres mutations peuvent également n'avoir aucune incidence sur les propriétés du virus. La comparaison des nombreuses séquences de souches différentes de virus, permet de retracer le parcours des virus et indique *a posteriori* depuis quand il évolue dans une population [29].

En conséquence, seul un petit nombre de mutations permet à un virus d'acquérir de nouvelles caractéristiques et propriétés. Ces mutations provoquent souvent des modifications au niveau des protéines virales, qui vont se retrouver soumises à la « pression de sélection ». Cette pression se traduit par tous les mécanismes et circonstances que la mutation va engendrer auprès du virus, un avantage ou un désavantage, par rapport au virus d'origine. Les virus avantageés ont tendance à devenir de plus en plus nombreux et deviendront à terme majoritaires, alors que les virus désavantageés vont s'éteindre petit à petit.

Ces phénomènes de sélection et de mutation permettent aux virus de s'adapter au mieux à son milieu. Les mutations étant des mécanismes aléatoires, il est très difficile de les prévoir.

Pour le SARS-CoV-2, le terme de variant est employé pour définir un virus modifié de par la présence de mutations dans son génome, par rapport au virus majoritaire en circulation. De nombreux variants émergent depuis le début de la pandémie, en décembre 2019. Certains variants demandent une surveillance particulière de par leur potentiel de diffusion par rapport aux virus en circulation.

Un groupe interinstitutionnel du gouvernement américain a développé un système de classification des variants en trois classes :

[label=●, leftmargin=2cm]**les variants à suivre** : variants avec preuves possibles de marqueurs génétiques spécifiques associés à des modifications de la liaison au récepteur, à une neutralisation réduite du virus lors d'une infection ou une vaccination antérieure, une efficacité réduite de traitement, un impact potentiel sur le diagnostic ou une augmentation possible de la transmissibilité ou de la gravité de la maladie,

**les variants préoccupants** : variants avec preuves d'augmentation de la trans-

missibilité, d'une maladie plus grave (augmentation des hospitalisations, des décès), une réduction significative de la neutralisation du virus par la production d'anticorps lors d'une infection ou d'une vaccination, efficacité réduite des traitements, échec de détection au diagnostic,

**les variant à haut risque de conséquence** : variants avec preuves claires que les mesures pour lutter contre le SARS-CoV-2 ne sont pas efficaces (échec de détection au diagnostic, perte d'efficacité de la vaccination, augmentation de la sévérité des symptômes, augmentation du nombre d'hospitalisations ou de décès...) [30].

Pour l'heure, aucun variant à haut risque de conséquence n'a été détecté dans le monde. En revanche, plusieurs variants sont considérés comme variant préoccupant. Ils sont principalement au nombre de quatre, le variant « anglais » (UK - lignage B.1.1.7) ou variant alpha, le variant « sud-africain » (SA - lignage B.1.351) ou variant beta, les variants « brésiliens » (BR-P1 et P2) ou variant gamma, ainsi que le variant « indien » (lignage B.1.617.2) ou delta. Ces quatre virus présentent des modifications génomiques sur l'ensemble du génome viral mais dont les plus importantes sont situées sur la protéine S, qui est la cible principale de la réponse immunitaire.

Parmi ces trois virus, des similitudes sont observées dans leurs mutations :

[label=●, leftmargin=2cm]La mutation en position 501 (N501Y) est présente chez les virus alpha, beta et gamma. Elle entraîne une augmentation de la transmissibilité de 30 à 60 % selon les virus. La mutation en position 484 (E484K) est présente chez les variants sud-africain et brésilien et elle entraîne un échappement immunitaire significatif, notamment lorsqu'elle est associée à d'autres modifications sur la protéine S (exemple : modification en 417, délétions dans la partie N terminale de la protéine S). La mutation L452R est associée à une augmentation de la transmissibilité, présente chez le variant delta.

Le variant alpha est détecté pour la première fois en France le 23 décembre 2020, puis ce variant n'a cessé de progresser par rapport aux autres virus présents en France. A la mi-mai, il était responsable de plus de 90 % des contaminations. Les deux autres variants préoccupants (variants beta et gamma) représentaient 5,5 % des contaminations sur le territoire. Par ailleurs, ils étaient largement majoritaires dans d'autres parties du monde. L'éloignement géographique et les correspondances aériennes étant rares avec ces pays depuis l'évocation de ces variants, la propagation a été moins rapide en France, contrairement au variant anglais, du fait de la proximité géographique avec le Royaume-Uni.

Le variant indien ou delta n'était pas présent en France à la mi-mai. D'après le point

épidémiologique de santé publique France du 22 juillet 2021, le variant delta progresse beaucoup en France et en Europe, il est maintenant majoritaire en France avec plus de 81 % des contaminations, il est devenu majoritaire en seulement quelques mois (première détection en France fin avril) [31].

En conclusion, plus le virus se réplique, se diffuse et se transmet à grande échelle, plus le risque de créer des variants est préoccupant. Les variants accumulant un grand nombre de mutations peuvent devenir résistant à la seule arme thérapeutique préventive dont nous disposons : la vaccination.

Dans la section suivante, nous allons aborder les thérapeutiques mises au point pour lutter contre la COVID-19.

## 1.2 Les différentes thérapeutiques pour lutter contre le SARS-CoV-2

### 1.2.1 Le déroulement d'un essai clinique

En moyenne, il faut compter environ une quinzaine d'années entre la découverte d'une nouvelle molécule et la commercialisation d'un nouveau médicament [32].

Après avoir découvert une molécule d'intérêt thérapeutique, plusieurs étapes se succèdent avant que celle-ci n'obtienne une autorisation de mise sur le marché : les phases des essais précliniques, puis cliniques.

Les essais précliniques se déroulent en laboratoire chez l'animal, ils permettent d'identifier l'efficacité et la toxicité d'un médicament, avant son administration chez l'homme. Les essais dit cliniques, sont ensuite réalisés chez l'homme. Ils se divisent en quatre phases successives : les essais cliniques de phase I, II, III et IV.

L'ensemble des études précliniques et cliniques (phase I, II, III) durent en général 10 à 12 ans.

[label=●, leftmargin=2cm]La phase I permet de tester le médicament pour la première fois chez l'homme sur une dizaine de personnes volontaires et non malades. Elle permet d'évaluer la cinétique du médicament dans l'organisme et les potentielles toxicités sur l'homme.

La phase II se déroule sur une centaine de personnes. Elle permet la recherche de la plus petite dose efficace et l'observation d'effets secondaires nocifs en testant plusieurs doses de médicament.

La phase III se déroule à plus grande échelle (grand nombre de patients et sur



Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Sécurité	Immunogénicité	Efficacité	Pharmaco- épidémiologie
Immunogénicité	Sécurité	Sécurité	
1ère administration chez l'homme	Détermination de la dose et du calendrier vaccinal	Etude à grande échelle, validation du dossier pour l'obtention de l'AMM	Post-AMM
N (nombre de participants) = Dizaine	N = Centaine	N = Milliers	N > 10 000

TABLE 1.1 – Tableau récapitulatif des différentes phases d'un essai clinique vaccinal.

plusieurs années), c'est la dernière étape avant la commercialisation du médicament. Elle permet de comparer l'efficacité du nouveau médicament au traitement de référence ou à un placebo, s'il n'existe pas de traitement de référence. Les patients participant à cette étude sont sélectionnés selon des critères précis (critères d'inclusion et d'exclusion), permettant d'identifier l'efficacité et le bénéfice du médicament testé comme nouveau traitement standard de la maladie. L'étude sur un plus grand nombre de patients permet d'identifier plus d'effets indésirables, souvent rares, n'ayant pas été mis en évidence lors des phases précédentes. Durant cette phase, des essais relatifs sont mis en place, liés au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement (gélule, sirop...).

La phase IV se déroule après la commercialisation du médicament. La surveillance du médicament continue dans les conditions réelles d'utilisation et permet l'évaluation à grande échelle et à long terme de sa tolérance.

Pour les essais cliniques concernant un vaccin, différents paramètres sont observés, afin d'évaluer notamment la potentielle réponse immunitaire développée après l'injection, il s'agit de l'immunogénicité. Les critères de sécurité permettent d'évaluer la réactogénicité à l'injection et les événements indésirables à long terme. L'efficacité s'observe par la présence ou non de la maladie après vaccination. Le tableau 1.1 permet d'apprécier les différentes phases d'un essai clinique pour un vaccin. La figure 1.5 nous indique la durée moyenne nécessaire pour développer un vaccin de la découverte de la molécule à l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

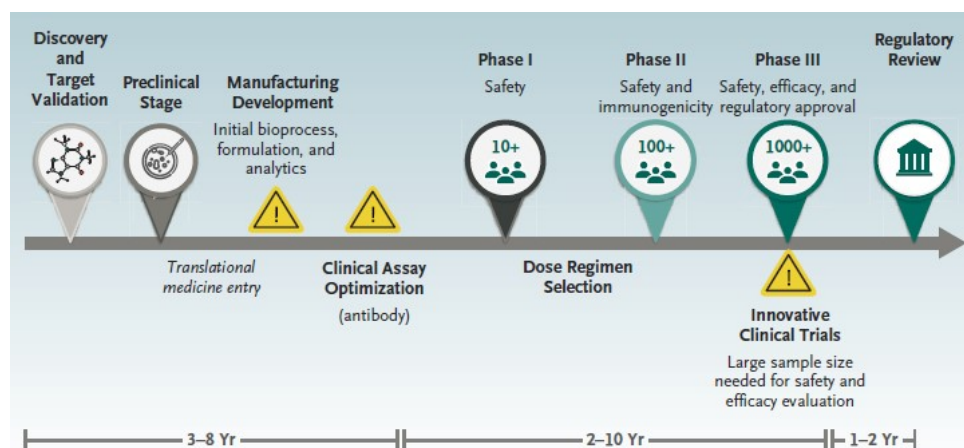


FIGURE 1.5 – Durée de développement d'un vaccin classique, d'après [33].

## 1.2.2 Durée moyenne de développement d'un vaccin à la suite d'une maladie émergente : exemples des maladies émergentes du dernier siècle

La durée de développement des vaccins anti-COVID est impressionnante comparée aux autres nouvelles maladies émergentes ayant causé des épidémies majeures durant le dernier siècle.

Prenons les exemples de la Dengue, du Chikungunya et du Zika, maladies pour lesquels les développements des essais cliniques ont pris respectivement 52 ans, 19 ans et 9 ans, comme indiqué sur la figure 1.6.

Un vaccin contre la Dengue a tout d'abord été étudié pendant la deuxième guerre mondiale, avec l'utilisation d'un virus de Dengue atténué sur des souris [34], mais c'est seulement après plus d'un siècle de circulation du virus et plus de 50 ans de recherche, qu'un vaccin vivant atténué tétravalent a vu le jour en 2018 par le groupe Pasteur Sanofi [35]. Il a fallu trois décennies pour tester pour la première fois chez l'homme un vaccin contre Ebola. Il est approuvé chez l'homme pour la première fois en décembre 2019, après plus de 30 ans de recherche [36].

Parallèlement à ces maladies émergentes ayant abouti à des recherches cliniques en un temps relativement long, les maladies émergentes les plus récentes mènent rapidement à des essais cliniques.

C'est notamment le cas pour le virus Zika. Le premier vaccin ADN est étudié seulement neuf ans après l'épidémie de 2007 aux îles Yap, mais seulement trois ans après la forte épidémie en Polynésie française de 2013 et moins de six mois après que l'OMS en 2016 ait déclaré la maladie comme urgence de santé publique de portée internationale (PHEIC). Les essais cliniques de phase I sont publiés dans le journal le Lancet [37] et un autre essai

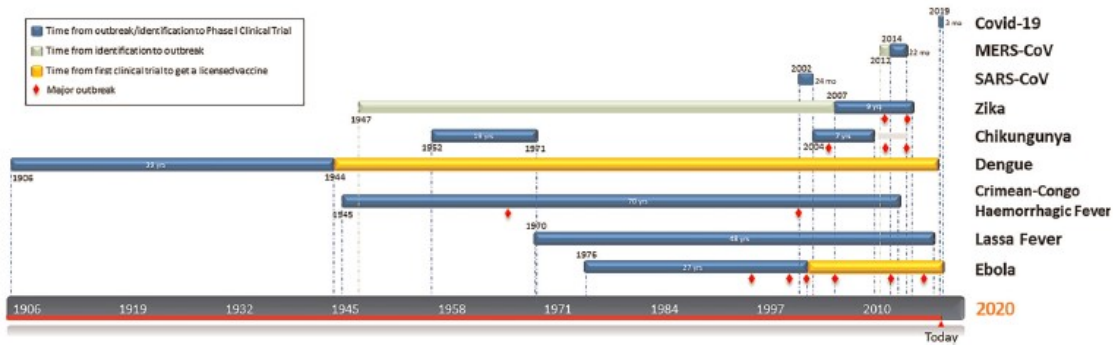


FIGURE 1.6 – Nombre d’années de développement des vaccins pour les maladies émergentes depuis plus de 100 ans, d’après [36].

de phase I a débuté en juin 2019 avec le laboratoire Moderna, utilisant un autre type de vaccin, le vaccin à ARN messenger (ARNm) (NCT04064905).

Concernant les deux autres virus responsables de pandémie dans la famille des coronavirus, le MERS-CoV et le SARS-CoV, des essais cliniques se sont mis en place respectivement 22 et 25 mois après le début des épidémies en 2012 et en 2003. Un vaccin était en développement pour le SARS-CoV, suite à l’épidémie de 2003, par le groupe Pasteur, mais son développement s’est interrompu lorsque la maladie a été endiguée [38].

### 1.2.3 Les différents vaccins contre la COVID-19 en France

Tout le processus de développement des vaccins contre la COVID-19 a été très rapide, puisque l’ensemble des études précliniques à cliniques jusqu’à la phase III, s’est déroulé en moins d’un an, pour les premiers vaccins notamment Pfizer, Moderna, Astrazeneca et Janssen.

Cette rapidité de mise sur le marché s’explique par un contexte de crise sanitaire mondiale, avec un nombre de décès qui ne cesse de croître à travers le monde, des confinements à répétition dans une grande majorité des pays du monde induisent des perturbations économiques mondiales. L’absence de traitement curatif pour l’ensemble des patients fait du vaccin le meilleur moyen de lutter contre le SARS-CoV-2 en prévenant la maladie.

Au premier janvier 2021, plus de 60 essais cliniques et 172 essais précliniques étaient en cours de développement pour un vaccin contre la COVID-19 [39].

Parmi les vaccins en développement et ceux ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché, différents types de vaccins sont représentés : des vaccins à acide nucléique, à vecteur viral, inactivé, sous unitaire...

A l’heure actuelle, quatre vaccins ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché par l’agence européenne du médicament pour lutter contre le SARS-COV-2.

Le vaccin mRNA-1273 du laboratoire Moderna a battu un record de précocité en débutant les essais cliniques de phase I, le 16 mars 2020, soit uniquement 69 jours après la découverte du pathogène responsable de la maladie le 7 janvier [4].

Le tableau 1.2 répertorie l'ensemble des vaccins indiqués pour la prévention contre la COVID-19, disponibles en France. Ce tableau résume les principales caractéristiques de chaque vaccin, leurs mécanismes d'action ainsi que la date de délivrance de l'AMM par l'EMA par rapport à la date des premières randomisations dans les essais cliniques de phase I. Il indique également leur efficacité sur les formes symptomatiques, celles-ci sont différente d'un vaccin à l'autre, mais similaire pour un même type de vaccin, (exemple des vaccins Moderna et Pfizer : efficacité de 95 % et 94,1 % respectivement) et l'efficacité contre les formes sévères similaire pour l'ensemble des vaccins.

**Posologie** La plupart des vaccins s'administre en deux doses espacées de quelques semaines, seul le vaccin de Janssen a démontré une immunogénicité suffisante pour l'utiliser en une dose unique.

**Conditionnement et conservation** Les différentes températures de conservation induisent différents circuits de distribution, en fonction des vaccins. Ils sont tous conditionnés en flacons multidoses, ce qui engendre une logistique importante.

1.2. Les différentes thérapeutiques pour lutter contre le SARS-CoV-2

	Pfizer [40]	Moderna [41]	Astrazeneca [42]	Janssen [43]
Nom du vaccin	BNT162b2 Comirnaty <sup>®</sup>	mRNA-1273 Spikevax <sup>®</sup>	ChAdOx1nCoV-19 Vaxzevria <sup>®</sup>	Ad26CoV2.S
Type de vaccin	ARN messenger	ARN messenger	Vecteur à adenovirus de chimpanzé	Vecteur à adenovirus humain
Début des essais de phase I	23/04/2020	16/03/2020	23/04/2020	22/07/2020
Date de délivrance de l'AMM	21/12/2020	06/01/2021	29/01/2020	11/03/2021
Efficacité sur les formes symptomatiques de COVID-19	95 %	94.1 %	62.6 %	67 %
Efficacité sur les formes sévères de COVID-19	90 %	100 %	100 %	85.4 %
Posologie	2x30 $\mu$ g à 21j ou 28j $\rightarrow$ 42j selon population	2x100 $\mu$ g à 28j $\rightarrow$ 42j	2x5x10 <sup>10</sup> particules virales à 12 sem	1x5x10 <sup>10</sup> particules virales
Conservation	6 mois à -80°C, 5j $\rightarrow$ 30j à 2-8°C	7 mois à -20°C, 30j à 2-8°C	6 mois à 2-8°C	3 mois à 2-8°C
Conservation après ouverture	6h à 2-25°C	6h à 2-25°C	6h jusqu'à 30°C, 48h à 2-8°C	6h 2-25°C
Nombre de doses par flacon	5 $\rightarrow$ 6 $\rightarrow$ 7 doses (08/01/2021)	10 $\rightarrow$ 11 doses	10 $\rightarrow$ 11 doses	5 doses

TABLE 1.2 – Caractéristiques des différents vaccins disponibles en France.

Au niveau du transport, le vaccin Spikevax<sup>®</sup> est le plus fragile. Il est nécessaire de le manipuler avec précaution, d'effectuer un trajet maximal de 12h en évitant les secousses, entre 2 et 8 degrés. Les flacons doivent être transportés à la verticale.

### 1.2.4 Les vaccins ARN messenger avant la COVID-19

Les vaccins à ARNm ont été développés depuis plus de trente ans, le premier succès publié revient au pionnier Jon Wolff en 1990 montrant l'administration d'un gène ARNm à une souris et la détection de la production d'une protéine [44]. Cependant, depuis ce premier résultat prometteur, un ensemble de contraintes est observé lors de l'utilisation d'ARNm. Il est instable, l'administration *in vivo* est inefficace et il induit une immunogénicité innée très élevée [45]. Toutes ces contraintes ont induit un manque d'intérêt pour cette molécule, et il faudra attendre la dernière décennie et des innovations technologiques majeures, pour permettre à l'ARNm de devenir une alternative thérapeutique aux vaccins classiques.

Depuis 10 ans, de nombreux vaccins à ARNm se sont développés pour diverses maladies, mais aucun vaccin à ARNm n'avait obtenu d'AMM, avant les vaccins ARNm contre la COVID-19.

La majorité de ces essais étaient encore au stade préclinique, à l'étude sur les souris, rats, furets ou cochons [45], avant l'arrivée des vaccins ARNm contre la COVID-19. Toutefois des résultats encourageants obtenus chez les animaux (réponse immunitaire sûre et de longue durée) ont permis à plusieurs vaccins à ARNm d'être en cours d'essai clinique chez l'homme.

Plusieurs laboratoires se sont engagés dans ce domaine de recherche, c'est le cas des laboratoires Moderna et Curevac, qui développent des molécules d'intérêt thérapeutique à la fois pour les maladies infectieuses et les cancers. Ainsi, Moderna développe des vaccins à ARNm contre de nombreux virus responsable de maladies infectieuses comme par exemple le cytomégalovirus, le virus Zika, le Chikungunya, le virus Epstein-Barr (EBV) et le virus de la grippe, mais également contre des cancers comme le mélanome, le lymphome, le cancer ovarien ou les tumeurs solides.

Curevac se positionne également en développant des vaccins à ARNm pour les infections contre la rage [46, 47] et des vaccins contre des cancers comme le cancer de la prostate, le cancer du poumon non à petite cellule, le mélanome, les cancers de la tête et du cou et le carcinome de la peau.

### 1.2.5 Les vaccins ARN messenger développés contre la COVID-19

L'ensemble des recherches concernant le SARS-CoV-2 au niveau international sont mis en commun pour trouver au plus vite des thérapeutiques efficaces. Cette pratique a permis d'accélérer le développement des vaccins, ainsi deux laboratoires se sont lancés très rapidement dans les essais sur les vaccins à ARNm.

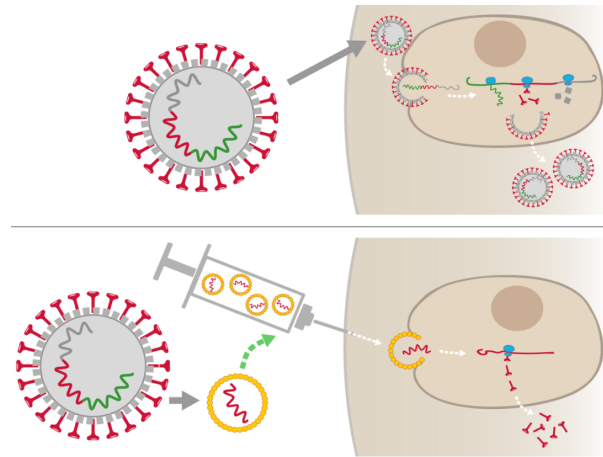


FIGURE 1.7 – Mécanisme d'action d'un vaccin à ARNm (en bas), comparé à une infection par le SARS-CoV-2 (en haut), d'après le site Infovac Suisse [49].

Pour obtenir un vaccin à ARNm, il faut tout d'abord choisir l'antigène, capable d'induire la réponse immunitaire lors de l'infection par le pathogène. Le gène correspondant est alors séquencé, synthétisé et cloné dans un plasmide d'ADN. L'ARNm est obtenu par transcription *in vitro* à partir du plasmide [48]. Il est ensuite introduit dans une particule lipidique. Le vaccin à ARNm consiste en l'injection directe d'un fragment du matériel génétique du virus (ARNm), encapsulé dans une nanoparticule lipidique, qui le protège d'une dégradation par la machinerie cellulaire de la cellule hôte. Le vaccin à ARNm utilise la machinerie cellulaire de la cellule hôte pour traduire l'ARNm en antigène. L'antigène choisit permettra alors de mimer une infection virale et donc induire une réponse immunitaire humorale et cellulaire.

Dans le cas des vaccins à ARNm développés contre le SARS-CoV-2, l'ARNm code uniquement pour une partie du code génétique du virus qui est la glycoprotéine d'enveloppe Spike, c'est à dire la protéine essentielle pour l'entrée du virus dans la cellule hôte. Après production ces protéines virales (protéines Spike), la cellule hôte les rejette dans l'organisme, ce qui alerte le système immunitaire et permet la production d'anticorps contre la protéine Spike. L'ARNm reste dans l'organisme de façon transitoire, il est rapidement dégradé par la machinerie cellulaire. Il ne peut s'intégrer au génome humain, car il est présent uniquement dans le cytoplasme de la cellule et ne pénètre à aucun moment dans le noyau.

Lors d'une infection par le SARS-CoV-2, contrairement à la vaccination, la machinerie cellulaire traduit la totalité de l'ARN du virus et fabrique un virion entier (les différentes protéines, plus l'ARN viral). Les virions sont ensuite libérés dans l'organisme pour contaminer d'autres cellules. Pour stopper la production de virus, le système immunitaire réagit après plusieurs jours de contamination, en produisant des anticorps. La différence des deux

processus est imagée dans la figure 1.7. En haut de l'image, nous pouvons voir l'infection par le SARS-CoV-2 et en bas de l'image, la vaccination par un vaccin à ARNm.

Le vaccin à ARNm présente des avantages par rapport aux vaccins classiques, notamment d'un point de vue sécurité, efficacité et production. Premièrement, l'ARNm est non infectieux, non intégratif et il ne peut pas induire d'infection. Secondairement, une grande variété de modifications peut être apportée à l'ARNm pour lui permettre d'être plus stable et hautement traduisible en protéine. Sa demi-vie peut être régulée facilement par sa méthode de délivrance. Troisièmement, la production des vaccins est rapide, elle peut débuter quelques semaines après la découverte du génome du virus, (exemple du vaccin Moderna contre le SARS-CoV-2, pour lequel les essais cliniques ont débuté 69 jours après la découverte du pathogène). Elle demande une production peu coûteuse et une facilité de production, une fois le fragment du matériel génétique intéressant isolé en laboratoire, elle est reproductible et adaptable facilement à d'autres pathogènes.

## 1.2.6 Le vaccin Comirnaty®

### 1.2.6.1 Essais cliniques

Deux candidats vaccins ont été mis au point par Pfizer et BioNTech en décembre 2020, pour lutter contre le SARS-CoV-2. En premier lieu, deux études de phase I/II ont été réalisées sur le candidat vaccin BNT162b1 pour évaluer son immunogénicité (production d'anticorps et réponse cellulaire T Th1) d'un côté et sa réactogénicité et immunogénicité d'un autre [50].

Parallèlement à ces deux essais, un essai de phase I "*Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates*" a comparé les deux candidats vaccins sur la réactogénicité et l'immunogénicité [51]. Cet essai avait comme critère de jugement principal la sécurité, définie par le dénombrement des différentes réactions locales et générales des deux candidats vaccins ainsi que la gradation des effets indésirables constatés. Le second critère de jugement était l'immunogénicité, permettant de constater si les candidats vaccins induisaient une réponse immunitaire chez les participants à la suite de la vaccination, en comparaison à un panel de sérums de patients convalescents à l'infection au SARS-CoV-2. Les deux candidats vaccins étaient le BNT162b1 et le BNT162b2. L'ARNm du BNT162b1 codait pour le domaine de liaison au récepteur du SARS-COV-2, modifié par l'ajout d'un domaine de trimérisation, pour augmenter son immunogénicité. L'ARNm du BNT162b2 codait pour la protéine spike du SARS-CoV-2, modifié par deux mutations ponctuelles, permettant une stabilisation de la protéine S pour une meilleure antigénicité.



Les participants étaient des adultes en bonne santé entre 18 et 55 ans et entre 65 et 85 ans. Un total de 195 patients a été randomisé entre le 4 mai et le 22 juin 2020, dans quatre sites aux États-Unis, et répartis en 13 groupes de 15 participants (12 recevant un vaccin et 3 un placebo). Les participants ont reçu l'un des deux candidats vaccins, à 10, 20, 30  $\mu\text{g}$  ou un placebo avec deux doses à 21 jours d'écart. Un groupe de participants a reçu une seule dose à 100  $\mu\text{g}$  de BNT162b1. Les critères d'exclusion sont une infection HIV, hépatite C ou hépatite B, une immunodépression, un historique de maladie auto-immune, un antécédent de diagnostic clinique ou microbiologique au Covid-19, la prise de médicament en prévention du Covid-19, un antécédent de vaccination au coronavirus, un test sérologique positif (IgM ou IgG) pour le SARS-CoV-2 au screening ou un test RT-PCR positif 24h avant la première injection de vaccin. Pour le candidat BNT162b2, il a été constaté un plus faible pourcentage de réactions locales chez le groupe 65-85 ans par rapport au groupe de participants plus jeunes, voir figure 1.8. Les réactions constatées pour les deux candidats vaccins étaient légères à modérées, de trois types : douleur, rougeur et gonflement au point d'injection.

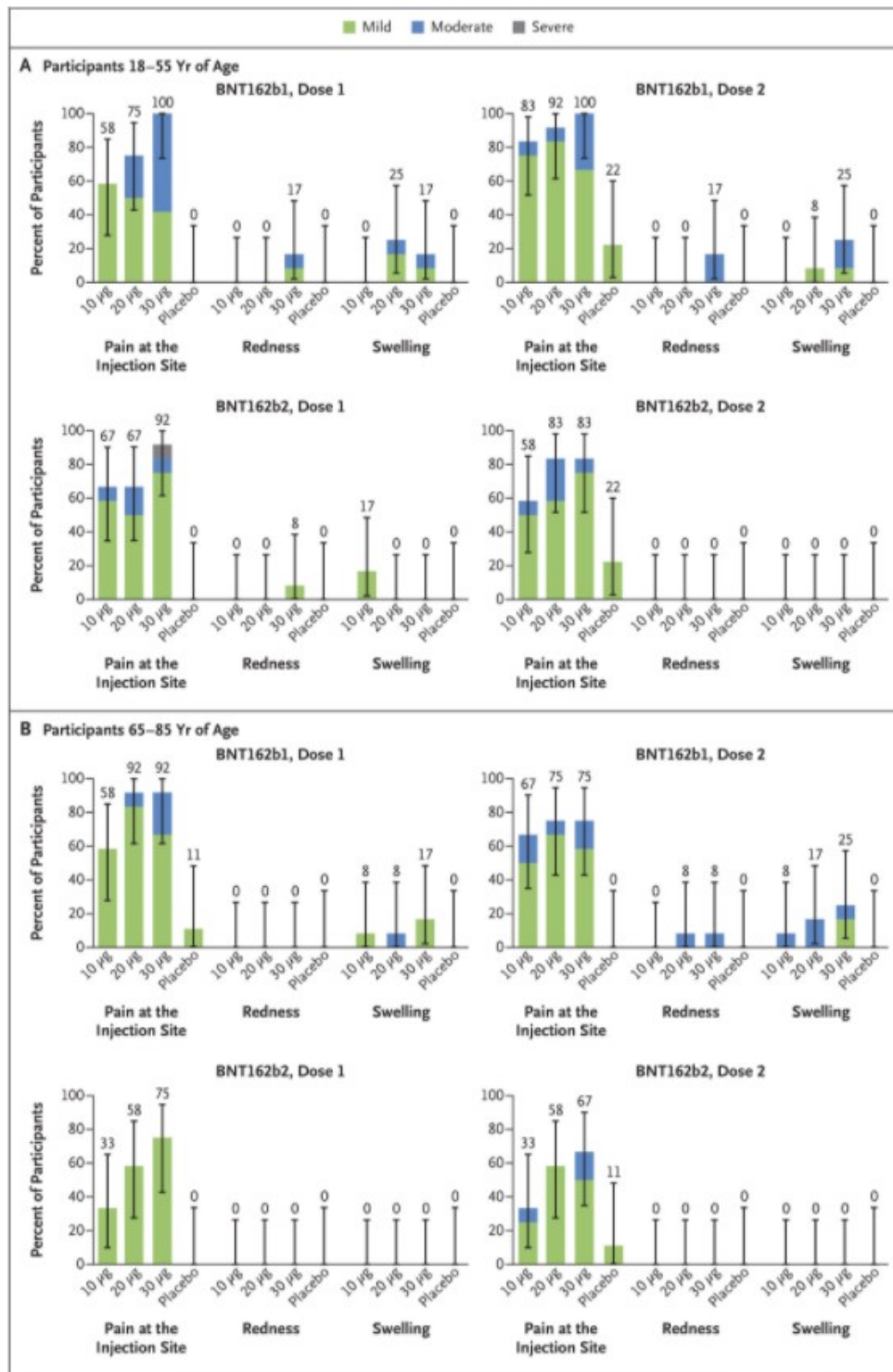


FIGURE 1.8 – Réactions locales constatées 7 jours après l'administration d'un des deux candidats vaccins ou placebo, par groupe d'âge et dose reçue, d'après [51].

Les réactions systémiques du candidat vaccin BNT162b2 étaient associées à une incidence et une sévérité moindre par rapport au candidat BNT162b1, surtout chez les personnes âgées, voir figure 1.9.

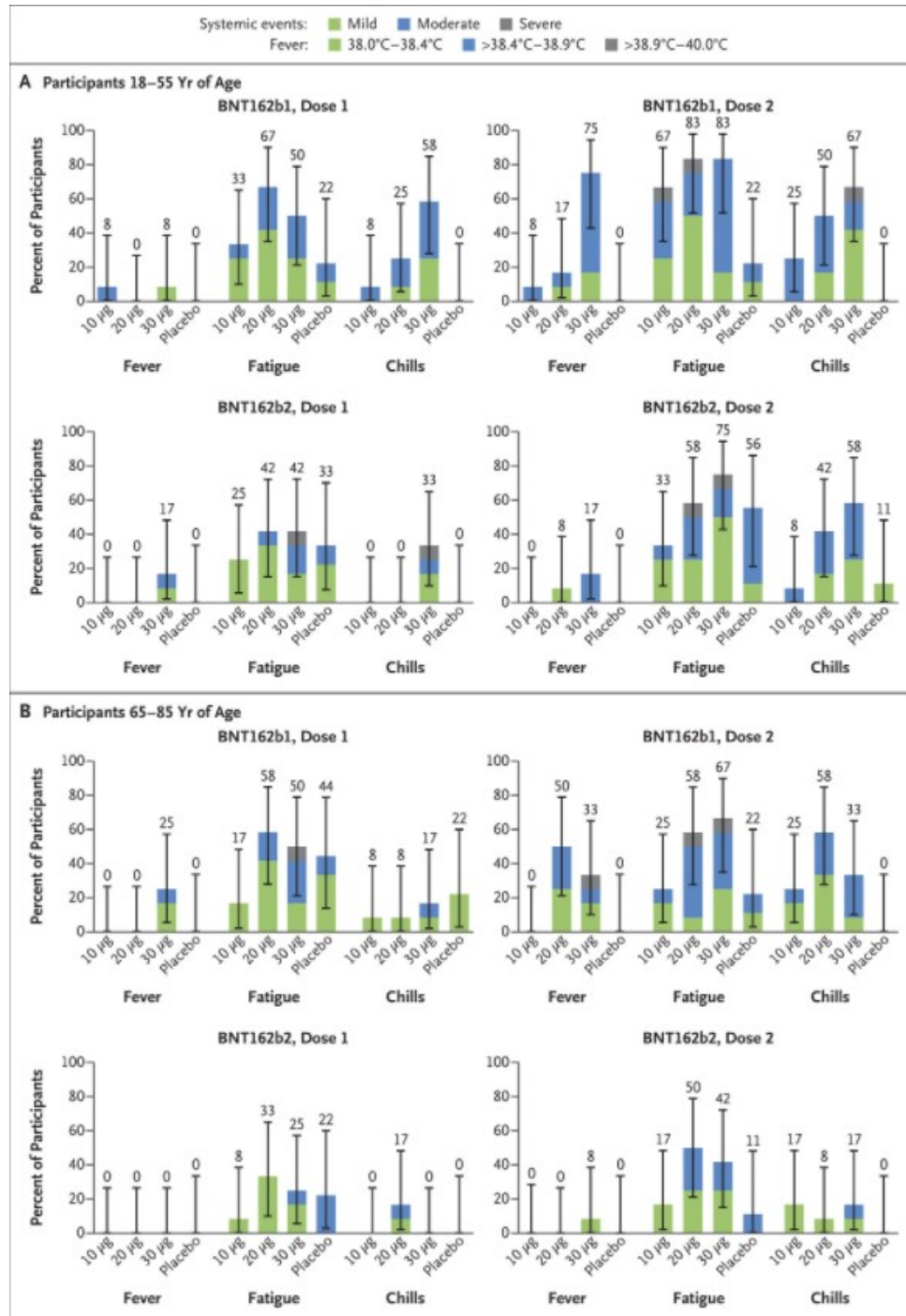


FIGURE 1.9 – Réactions systémiques constatées 7 jours après l'administration d'un des deux candidats vaccins ou placebo, par groupe d'âge et dose reçue, d'après [51].

Les deux candidats vaccins montraient l'induction d'une réponse humorale, notamment des anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2, des IgG anti-S1 (dirigés contre la glycoprotéine spike 1) et des IgG anti-RBD (dirigés contre le domaine de liaison au récepteur) chez les sujets jeunes et âgés. Les titres d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV2 étaient équivalents pour les deux candidats vaccins, proportionnel à la dose administrée et similaires ou supérieurs à des titres d'anticorps moyens d'un panel de sérum de patients

convalescents de la COVID-19. L'immunogénicité était donc similaire pour les deux candidats. En analysant les différents essais cliniques de phase I des deux candidats vaccins, BNT162b2 a été sélectionné (réactogénicité moindre) pour des essais de phase II et III.

L'étude de phase III [52] débutée le 27 juillet 2020 a permis de définir l'efficacité et la sécurité du candidat vaccin BNT162b2 versus placebo chez un grand nombre de participants. Entre le 27 juillet et le 14 novembre 2020, 43 548 participants ont été randomisés dans 152 sites à travers le monde et 43 448 personnes ont reçu des injections (21 720 le BNT162b2 et 21 728 le placebo). Les participants étaient âgés de 16 ans et plus et divisés en deux groupes : 16-55 ans et plus de 55 ans. Au total, 42 % des participants avaient plus de 55 ans, 35 % étaient obèses et 21 % avaient au moins une comorbidité. Ils pouvaient être en bonne santé ou présenter une maladie chronique stable comme le HIV, l'hépatite B, l'hépatite C. Les critères d'exclusion étaient un historique de maladie à la COVID-19, un traitement par immunosuppresseur ou le diagnostic d'une maladie induisant une immunodépression. Chaque participant a reçu deux doses de 30  $\mu$ g espacées de 21 jours. Le critère de jugement principal de l'étude était l'efficacité du BNT162b2 contre la COVID-19, en l'absence d'infection au SARS-CoV-2 au moins 7 jours après la seconde injection. L'infection était définie par la FDA (*Food and Drug Administration*) par la présence d'un des critères suivants : fièvre, toux nouvelle ou accrue, essoufflement nouveau ou accru, frissons, douleur musculaire, perte récente du goût ou de l'odorat, maux de gorge, diarrhée ou vomissement associé à un test RT-PCR positif. Le second critère de jugement était l'efficacité contre une forme grave de la COVID-19. Elle était définie par la FDA par la présence d'un des critères suivants : arrêt respiratoire, choc, dysfonctionnement rénal, hépatique ou neurologique, admission dans un service de soins intensifs ou décès. Au total, 8 cas d'infection au SARS-CoV-2 ont été observés dans le bras BNT162b2 contre 162 dans le bras placebo. Le vaccin est donc efficace à 95 % pour la prévention de la COVID-19. Le vaccin est efficace 12 jours après la première injection, voir figure 1.10. L'augmentation du nombre de cas est identique dans les deux groupes jusqu'à 12 jours, puis très faible augmentation du nombre de contamination est observée sur le groupe vaccin par rapport au groupe placebo pour lequel les cas continuent d'augmenter. L'efficacité sur les formes graves de COVID-19 est prouvée puisque sur les 10 cas de formes graves, apparus après la première dose, 9 étaient dans le bras placebo.

La sécurité a été évaluée par la présence de réactogénicité locale et systémique, ainsi que par l'apparition d'évènement indésirable non connu un mois et six mois après la seconde injection. Les réactions locales étaient plus importantes dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo, voir figure 1.11 La réaction locale la plus décrite dans le bras BNT162b2 était la douleur au point d'injection, elle est davantage décrite dans le groupe des 18-55 ans. Aucun effet indésirable de grade 4 n'a été constaté dans cet essai clinique.

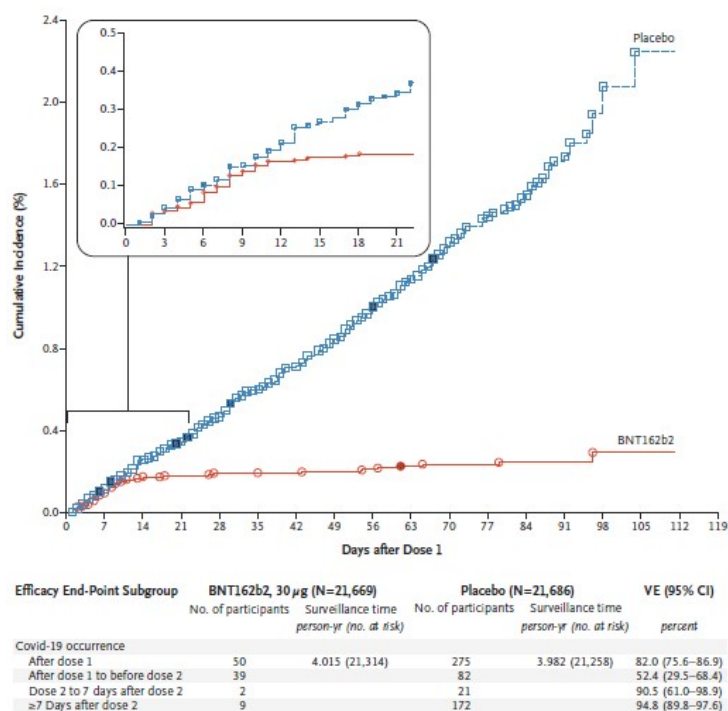


FIGURE 1.10 – Efficacité du BNT162b2 contre le SARS-CoV-2 après la première dose de vaccin, d'après [52].

Les réactions systémiques étaient plus couramment décrites lors de la seconde injection et dans le groupe des 18-55 ans à la fois dans le bras BNT162b2 et dans le bras placebo, voir figure 1.11. Les deux effets les plus rapportés étaient la fatigue et le mal de tête. La majorité des réactions systémiques étaient de grade 1 ou 2 et résolu en un ou deux jours après la vaccination.

Peu d'effets indésirables étaient constatés dans cette étude. Ils sont plus nombreux dans le bras vaccin (27 % contre 12 % dans le bras placebo). Quatre effets indésirables graves liés à l'injection du vaccin sont rapportés dans le bras vaccin : douleur à l'épaule, lymphadénopathie axillaire droite, arythmie ventriculaire paroxystique et paresthésie de la jambe droite.

Ces deux études nous montrent que ce vaccin a prouvé son immunogénicité, sa sécurité, ainsi que son efficacité contre la COVID-19. La sécurité des participants va continuer à être évaluée pendant deux ans après la fin de ces essais. Des études complémentaires sont attendues notamment pour prouver l'efficacité sur la transmission du virus.

Le vaccin BNT162b2 a été autorisé par la Commission européenne après avis du comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'agence européenne du médicament (EMA) le 21 décembre 2020, par une procédure centralisée. De part cette procédure, le vaccin est autorisé dans tous les états membres de l'Union européenne. Il bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle. Elle est accordée lorsque le médicament

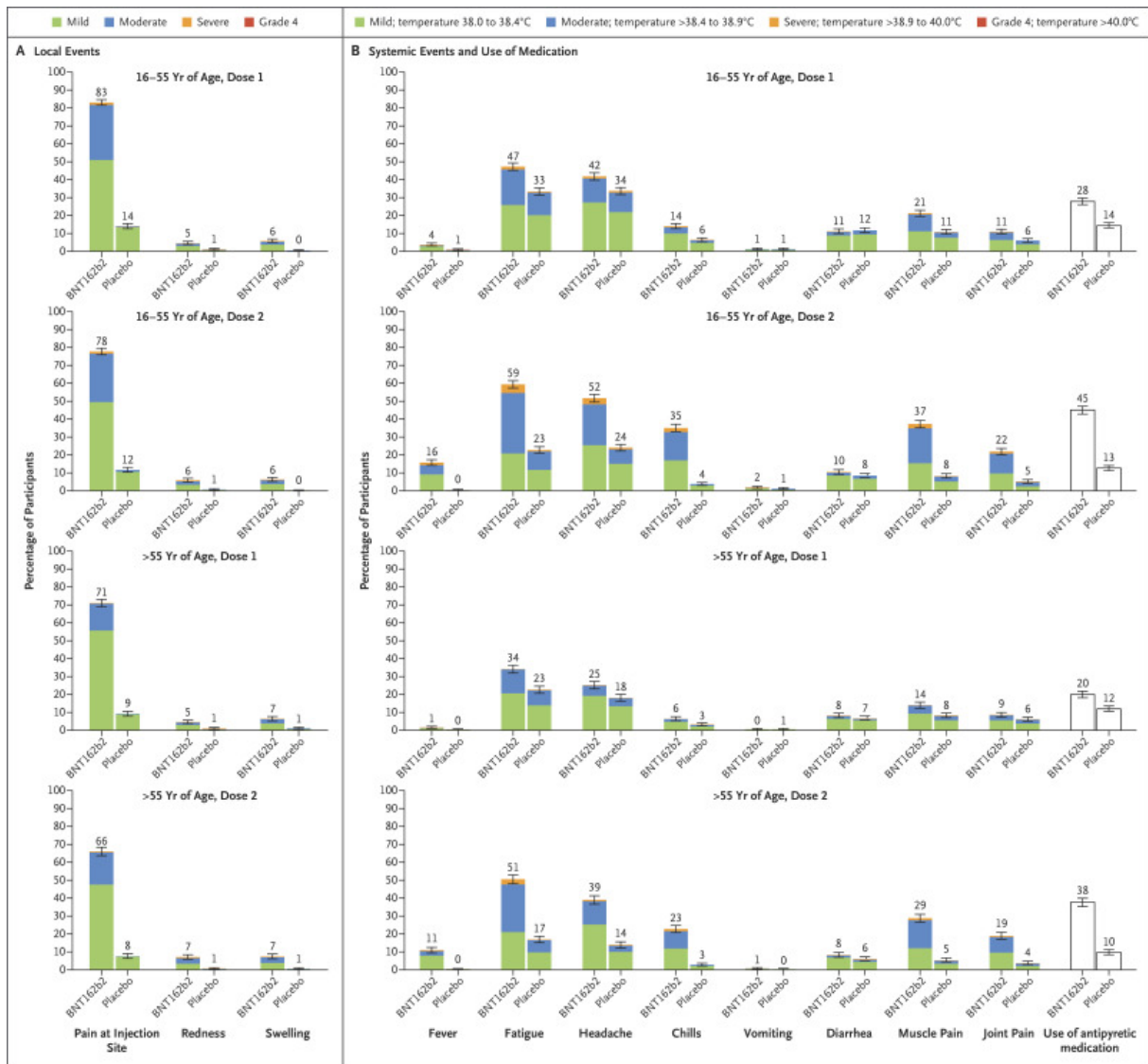


FIGURE 1.11 – Réactions locales et systémiques constatées 7 jours après les deux doses par groupe d'âge [52].

doit répondre à un besoin médical non satisfait par les thérapeutiques disponibles, sans attendre les résultats de données au long court sur l'efficacité et la sécurité. Elle est octroyée uniquement si les données d'efficacité et de sécurité disponibles lors des essais cliniques sont satisfaisantes et si les bénéfices de son utilisation immédiate l'emporte sur le risque inhérent de l'absence de recul. Nous sommes dans une crise sanitaire sans précédent avec la COVID-19, ce qui permet d'avoir recours à ce type d'AMM, le vaccin BNT162b2 ayant prouvé des résultats positifs en efficacité, sécurité et immunogénicité en un temps record. Une AMM conditionnelle est délivrée pour un an et peut être renouvelée. Celle-ci peut également être transformée en AMM standard lorsque l'ensemble des données complémentaires sont reçues par l'EMA.

Par ailleurs, d'autres pays ont accordé l'AMM au vaccin Comirnaty<sup>®</sup> et depuis des études complémentaires évaluent différents critères à plus grande échelle [53].

### 1.2.6.2 Posologie

La posologie choisie pour le vaccin Comirnaty<sup>®</sup> est de 30  $\mu\text{g}$ .

Le vaccin Comirnaty<sup>®</sup> a prouvé son efficacité dans ses essais cliniques, lorsque l'espacement entre les deux doses était de 21 jours, cet espacement est donc la référence retenue pour le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). L'espacement de 21 jours est retenu pour l'administration du vaccin Comirnaty<sup>®</sup> dans les établissements d'hébergement pour personne âgée dépendante (Ehpad) et unité de soins de longue durée (USLD), pour les vaccinations s'effectuant en dehors des Ehpad/USLD, un espacement de 28 jours est priorisé.

En France, en début de campagne de vaccination, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) émet un avis indiquant que la seconde dose du vaccin Comirnaty<sup>®</sup> peut être injectée entre 21 et 42 jours. Elle s'appuie sur l'essai thérapeutique de phase II/III ou la fenêtre thérapeutique entre les deux doses est de 19 à 42 jours sans induire de baisse de l'efficacité, et afin d'accélérer le déploiement des premières doses [54]. Au regard de cet avis, de l'avis du groupe SAGE de l'OMS [55] et de Santé publique France (SpF), la HAS s'est penchée sur le sujet et a donné un avis favorable à l'espacement de 28 jours à 42 jours le 22 janvier 2021, pour les deux vaccins à ARNm (Pfizer et Moderna) [56]. Cet avis n'est pas suivi par le gouvernement français. Il considère la population en cours de vaccination, en début de campagne trop âgée, la réponse immunitaire étant moindre chez ce type de population [39].

Cet avis a été revu et la décision d'espacer la deuxième dose à 42 jours est effective à partir du 14 avril 2021, pour les vaccins à ARNm, la vaccination des personnes les plus âgées dans notre population (plus de 75 ans ou en Ehpad/USLD) étant bien engagée à cette date.

### 1.2.6.3 Modalités d'administration

Le vaccin Comirnaty<sup>®</sup> se conserve à une température de -80°C pendant une période de 6 mois. Il peut se conserver pendant uniquement 5 jours entre 2 et 8 degrés. La particularité de conservation de ce vaccin lui confère une logistique toute particulière. En effet, la présence de congélateur à -80°C est indispensable pour le conserver plus de 5 jours, or en France, peu de lieux dispose d'infrastructure de la sorte. SpF équipe donc une centaine de centres hospitaliers à travers la France pour stocker ce vaccin.

Le vaccin Comirnaty<sup>®</sup> est produit par Pfizer/BioNtech sous forme de flacons multi-doses de cinq doses initialement. A l'aide de dispositif de prélèvement adapté (aiguille à faible volume mort), une sixième dose et plus récemment une septième dose est extraite d'un seul flacon Comirnaty<sup>®</sup>. Les flacons reconstitués à l'aide d'1,8 mL de sérum physiologique peuvent se conserver pour une durée maximale de 6h. Il est donc nécessaire d'anticiper la vaccination afin d'éviter le gaspillage de doses.

### 1.2.7 Pharmacovigilance du vaccin Comirnaty<sup>®</sup>

Suite à la mise sur le marché du vaccin Comirnaty<sup>®</sup>, un dispositif de surveillance renforcée a été mis en place par l'ANSM en lien avec les centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Chaque semaine, les CRPV de Bordeaux et Marseille sont en charge de la synthèse et le suivi des effets indésirables pour le vaccin Comirnaty<sup>®</sup>. Depuis le début de la campagne de vaccination, un rapport hebdomadaire, puis bimensuel à partir de la 12ème semaine, est publié sur le site de l'ANSM.

Ce dispositif a pour but de détecter le plus rapidement possible tout effet indésirable inattendu (en terme de nouveauté ou de gravité) constaté suite à la vaccination par un des vaccins disposant d'une AMM en France [57].

En effet, la pharmacovigilance a pour but la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable, découlant de l'utilisation d'un médicament [58].

Cette surveillance est d'autant plus importante que ces vaccins sont d'une part d'un nouveau mécanisme d'action pour les vaccins Comirnaty<sup>®</sup> et Spikevax<sup>®</sup>, et d'autre part que leurs AMM sont conditionnelles, ce qui signifie qu'ils sont autorisés avant d'avoir obtenu l'ensemble des données de sécurité et d'efficacité.

Les professionnels de santé tels qu'un médecin, un chirurgien-dentiste, une sage-femme et un pharmacien sont dans l'obligation, d'après l'article R.5121-161 du code de la santé publique (CSP), de déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté après la prise d'un médicament ou d'un produit de santé, dont ils ont connaissance [59]. Les autres pro-



fessionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer ces effets indésirables, à leur centre régional de pharmacovigilance.

Les effets indésirables peuvent être classés en différentes catégories, d'après l'article R.5121-152 du CSP [60] :

[label=●, leftmargin=2cm]un effet indésirable est « une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R.5121-150 », un effet indésirable grave est « un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale », un effet indésirable inattendu est « un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit ».

Les effets indésirables peuvent être déclarés par les professionnels de santé et les personnes vaccinées ou leur entourage, directement sur le portail des signalements auprès de leur CRPV ou directement sur l'outil téléservice Vaccin-COVID utilisé pour la traçabilité de la vaccination par les professionnels de santé. Les déclarations sont ensuite analysées et enregistrées sur la base nationale de pharmacovigilance.

Depuis le début de la campagne de vaccination, il est imposé à chaque personne éligible à la vaccination, une surveillance rapprochée de 15 minutes après l'injection. Le principal risque encouru dans les minutes suivant la vaccination est le risque anaphylactique. Ce risque est faible, il est observé chez moins d'une personne sur 100 000 vaccinations [61], mais il peut concerner n'importe quel patient ou vaccination. Afin de pallier à une éventuelle réaction allergique, tous les professionnels de santé vaccinateurs doivent pouvoir réagir, en attendant les secours.

De ce fait, chaque lieu de vaccination doit être muni d'un kit d'urgence pour le traitement de l'anaphylaxie. Ce kit comprend deux ampoules d'adrénaline, deux seringues tuberculiques de 1 mL, deux aiguilles intramusculaires 21 G, deux compresses pré-imbibées d'antiseptique et une notice infographique, voir figure C.1 dans l'annexe C.

D'après le rapport n°13 de pharmacovigilance concernant le vaccin Comirnaty® [62], étudiant la période du 27 décembre 2020 au 15 avril 2021, 14 988 cas d'effets indésirables potentiels ont été déclarés sur la base nationale de pharmacovigilance. Parmi les 14 988 cas pris en compte, 7 772 sont renseignés comme résolus, dont 91 avec séquelles. Environ 73 % de ces cas sont survenus chez des femmes et un peu plus de 26 % chez des hommes. La tranche d'âge des 50-64 ans se distingue par son nombre de cas cumulés qui s'élèvent

à 5 473 cas, soit 36,5 % de l'ensemble des cas déclarés.

De plus, 3 665 cas sont considérés comme des cas graves. Ils sont classés selon différents critères de gravité : le décès, la mise en jeu du pronostic vital, l'hospitalisation, l'invalidité ou incapacité ou médicalement significatif. Sur l'ensemble de cette période, 448 décès ont été déclarés, ce qui représente 3 % du nombre total de cas graves. La majorité des effets observés concernent des troubles généraux et des anomalies au site d'administration, ces effets correspondent à 63,3 % des cas non graves et 43 % des cas graves, s'ensuit des troubles du système nerveux pour 24,6 % des cas non graves et 28 % des cas graves.

Parallèlement, sur les 14 988 cas rapportés, 9 756, soit 65,1 % décrivent des effets à type de réactogénicité. Au total, 1 524 cas de réactogénicité sont considérés comme grave, cela représentent 15,6 % des cas total de réactogénicité. Sur ces 1 524 cas, 213 cas sont identifiés comme des cas d'hypersensibilité/d'anaphylaxie. En comptant qu'il y a eu 11 735 737 vaccinations avec le vaccin Pfizer, depuis le début de la campagne de vaccination jusqu'au 15 avril, ces 213 cas représentent environ 1 cas sur 100 000 injections.

A noter que ces chiffres sont certainement sous-estimés, les déclarations de pharmacovigilance ne sont pas effectuées de façon systématique par l'ensemble des professionnels de santé, malgré l'obligation à déclarer pour les médecins, sage-femmes, chirurgien-dentistes et pharmaciens.

### 1.2.8 Les autres thérapeutiques pour lutter contre la COVID-19

En dehors de la vaccination, des traitements symptomatiques sont proposés aux patients. Selon le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) [63], le traitement de support standard ou « *Standard Of Care* » (SOC) est le traitement de référence, pour lutter contre la COVID-19, quelque soit la gravité de la maladie. Il doit être adapté à l'état du patient et consiste en une oxygénothérapie, une analgésie, une antibiothérapie et une thromboprophylaxie.

L'oxygène doit être utilisé, lorsque le patient présente une pneumopathie grave à SARS-CoV-2, dès que la saturation en oxygène (SPO<sub>2</sub>) est inférieure à 94 %. La cible de saturation en oxygène doit être compris entre 92 % et 96 %. L'utilisation des antalgiques, et notamment le paracétamol, est recommandée pour le traitement symptomatique d'une fièvre mal supportée ou de douleurs. Il n'est pas conseillé de l'utiliser par voie intraveineuse chez les patients en réanimation en dehors d'une fièvre supérieure à 40 °C ou en cas d'indication particulière (patient avec lésion cérébrale).

Le risque de maladie thromboembolique veineuse (embolie pulmonaire, thrombose vei-

neuse profonde) est élevé en cas d'infection à SARS-CoV-2, en raison de plusieurs facteurs de risque ajoutés à l'infection. Il y a notamment le manque de mobilité, l'obésité et la réaction inflammatoire conduisant à la production excessive de cytokines connues pour induire des dysfonctions de l'endothélium vasculaire et donc produire des anomalies de l'hémostase. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et le fondaparinux sont les anticoagulants utilisés en première intention, sauf chez le patient insuffisant rénal sévère (DFG < 30 mL/min) ou l'héparine non fractionnée (HNF) est recommandée.

L'utilisation des corticoïdes doit être évaluée selon l'état respiratoire du patient. D'après l'étude RECOVERY [64], l'utilisation de 6 mg de dexaméthasone pendant 10 jours est associée à une diminution de la mortalité à 28 jours, chez les patients sous ventilation mécanique invasive ou oxygénothérapie seule, en plus des soins habituels. Ce bénéfice n'a pas été observé chez les patients sans assistance respiratoire.

L'antibioprophylaxie systématique n'est pas recommandée. Il est à noter que les surinfections bactériennes et fongiques sont extrêmement rares en ambulatoire et chez les patients hospitalisés en secteur conventionnel. Cependant, chez les patients hospitalisés en réanimation sous ventilation mécanique invasive, la surinfection bactérienne est d'environ 50 % [65]. Elle peut se manifester par une multitude de bactéries différentes, dont des bactéries multirésistantes.

Par ailleurs, la maladie évolue classiquement en deux phases, voir figure 1.12. Une première phase d'environ une semaine après la date de contamination, correspondant à la phase de réplication virale et une seconde phase correspondant au processus inflammatoire. La connaissance de ces deux phases permet d'envisager au mieux les thérapeutiques. Les antiviraux reconnus comme efficaces, trouveront leur place lors de la première phase et les immuno-modulateurs, lors de la seconde phase. Pour l'heure, aucune de ces deux familles de médicaments n'a trouvé sa place dans l'arsenal thérapeutique du coronavirus. L'utilisation des antiviraux doit se faire dans la bonne fenêtre thérapeutique, lors de la première semaine après exposition au SARS-CoV-2. Cependant, il est difficile d'évaluer quel patient est susceptible de faire une forme grave au coronavirus. La même logique doit être utilisée pour les immunomodulateurs [66].

Beaucoup de thérapeutiques font l'objet de recherche, concernant leur possible efficacité sur la COVID-19 (immunothérapie, immunoglobulines polyvalents, immunomodulateurs, anti-hypertenseurs agissant sur les récepteurs de l'angiotensine 2, statines, remdesivir, hydrochloroquine, ivermectine, lopinavir/ritonavir, vitamine C et D, zinc...). Aucun

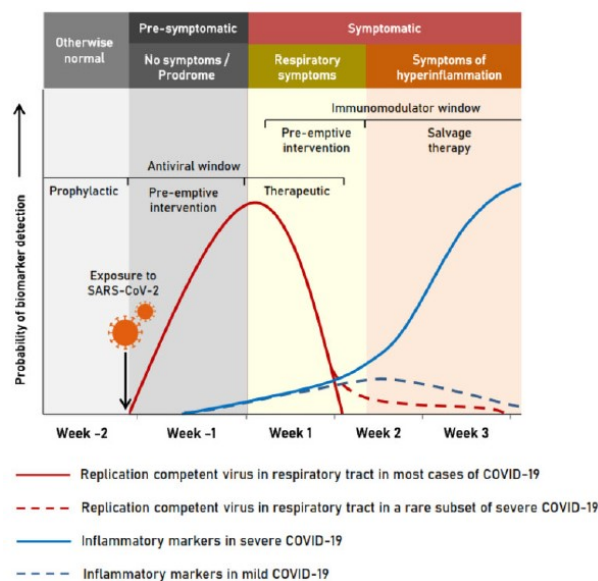


FIGURE 1.12 – Fenêtre thérapeutique pour lutter contre la COVID-19, d'après [66].

de ces traitements n'a, à ce jour, apporté la preuve d'un bénéfice sur l'évolution de la maladie, permettant de le recommander, pour une utilisation contre la COVID-19 [63].

Des études de haut niveau de preuve sont attendues pour prouver l'efficacité de ces traitements.

Le premier traitement par anticorps monoclonal est disponible en France depuis fin février, il se nomme bamlanivimab. Il est soumis à prescription hospitalière et a le statut d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte. Le bamlanivimab peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'etesevimab. Une autre bitérapie est disponible sous ATU de cohorte, il s'agit de la combinaison casirivimab et imdevimab.

Le bamlanivimab et l'etesevimab sont tous deux des anticorps recombinants humains IgG1K mAb, ils se lient sur des épitopes différents et ont une activité neutralisante dirigée contre la protéine S du SARS-CoV2. Ils bloquent la fixation de la protéine S aux récepteurs ACE2 humains, empêchant ainsi l'entrée du virus dans les cellules humaines et la réplication virale.

L'essai clinique BLAZE-1 évalue le bamlanivimab en monothérapie, mais aussi en association à l'etesevimab. L'étude BLAZE-1 [67], étude multicentrique de phase II, est basée sur un critère de jugement principal virologique et un critère de jugement secondaire clinique. Le critère de jugement principal virologique n'est pas significatif pour le bamlanivimab seul, cependant une baisse de la charge virale et des symptômes, ainsi que du risque d'hospitalisation sont observés lorsque celui-ci est administré précocement. L'étude de phase III permet de compléter ces données avec un critère d'évaluation princi-

pal clinique : la proportion de participants ayant présenté une hospitalisation à cause de la COVID-19 (défini comme supérieur à 24h en soins intensifs) ou le décès quelque soit la cause, jusqu'au jour 29, après le test positif.

Au total, 518 participants sont inclus dans le groupe bamlanivimab et etesevimab à 2 800 mg en perfusion unique et 517 dans le groupe placebo. Tous les participants sont considérés à risque élevé de développer une forme grave de COVID-19. On observe un risque plus grand de faire un évènement dans le groupe placebo par rapport au groupe B/E (réduction de 70 % du risque relatif et 5 % du risque absolu). Aucun décès n'est constaté dans le groupe de patients traités par l'association alors que 10 décès sont observés dans le groupe placebo.

Toutes ces données permettent de définir cette association comme un traitement essentiel dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19, l'utilisation est recommandée uniquement au cas par cas, selon une population cible bien définie, susceptible d'évoluer vers une forme grave de COVID-19, voir figure B.1 dans l'annexe B.

L'association casirivimab et imdevimab est destinée à la même cible de population que l'association bamlanivimab et etesevimab, dans la même indication.

Le casirivimab et l'imdevimab sont également des anticorps monoclonaux recombinants de type IgG1 non modifiés au niveau des fragments constant (Fc) et ils ciblent chacun des épitopes différents de la protéine S, non chevauchant, situés dans le domaine de liaison au récepteur.

Une étude clinique de phase I/III évalue l'association casirivimab et imdevimab, association également appelée REGN-COV2 [68]. Les critères de jugement principaux sont la variation de charge virale à 7 jours et le pourcentage de patients ayant au moins une visite médicale pour motif de COVID-19 jusqu'au jour 29. Au total, 275 patients non hospitalisés sont randomisés en trois groupes (ratio 1 :1 :1), pour recevoir un placebo ou une dose de chacun des deux anticorps à 1200 mg ou à 4000 mg. Seul le groupe recevant 4000 mg de casirivimab et imdevimab obtient une différence significative de la charge virale à J7. Le pourcentage de patients ayant eu au moins une visite médicale n'est significatif dans aucun des groupes (3 % dans les groupes REGN-COV2 et 6 % dans le groupe placebo).

Une étude de phase II est menée chez 799 patients en ambulatoire atteints de la COVID-19. Le critère d'évaluation virologique principal est la réduction de la charge virale journalière ( $\log_{10}$  copies/mL) entre le jour de l'inclusion et le 7ème jour. Chez les patients avec une charge virale supérieure à  $10^6$  copies/mL à l'inclusion, on observe une réduction significative de la charge virale quotidienne chez les patients traités par l'association casirivimab et imdevimab à 1200 mg chacun ( $p < 0,0001$ ). Le critère d'évaluation secondaire est le nombre de visite médicale. Il comporte les hospitalisations, les visites

aux urgences, les soins d'urgence et les consultations en télémédecine ou cabinet médical. Un nombre de visite médical moindre s'observe dans le groupe 1200 mg (2,8 % versus 6,8 %) dans le groupe placebo.

Ces deux bithérapies sont utilisées chez les patients présentant une forme symptomatique légère à modérée à risque élevé de développer une forme grave. La bithérapie doit être administrée dans un délai maximal de 5 jours après le début des symptômes [69]. Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques.

En conclusion, beaucoup de recherches ont été initiées pour trouver des traitements efficaces contre la COVID-19. La vaccination reste le seul traitement préventif pour lutter contre cette pandémie. La vaccination a débuté le 27 décembre 2020 en France et dans toute l'Europe. Nous allons maintenant nous intéresser à la stratégie vaccinale française mise en place par le gouvernement.

## 1.3 La stratégie française de vaccination

La vaccination s'est déroulée en plusieurs phases en France, notamment à cause de la faible proportion de vaccin en début de campagne vaccinale. Une priorisation des cibles vaccinales a été effectuée, afin de vacciner, en premier lieu, les personnes les plus fragiles.

### 1.3.1 Le déroulement de la campagne de vaccination en France

La campagne de vaccination en France repose sur trois principes majeurs :

[label=●, leftmargin=2cm]le libre choix, la gratuité, la sécurité.

**La distribution des vaccins** En Europe, les vaccins sont négociés et commandés par l'EMA pour le compte de tous les pays européens.

La Commission européenne a constitué un portefeuille diversifié de vaccins à l'intention de l'ensemble des citoyens européens, en amont de la vaccination. Des contrats ont été conclus avec six entreprises qui mettent au point des vaccins prometteurs, pour un approvisionnement pouvant aller jusqu'à 4,4 milliards de doses.

Le nombre de vaccins promis par les différents laboratoires est découpé comme suit :

[label=●, leftmargin=2cm]Pfizer : 2,4 milliards, Moderna : 460 millions, Astrazeneca : 400 millions, Janssen : 400 millions, CureVac : 405 millions (autorisation en cours

d'élaboration), Sanofi-GSK : 300 millions (autorisation en cours d'élaboration).

L'ensemble de ces contrats n'a pas pu être honoré, car les vaccins Curevac et Sanofi-GSK notamment n'ont pas encore obtenu d'AMM. Ces contrats non honorés constituent une perte notable de vaccins pour les membres de l'Union Européenne.

**Les différentes phases de vaccination** La première phase de vaccination a débuté le 27 décembre dans toute l'Europe. Elle correspond à une période en flux tendu de vaccin et en parallèle une très forte demande internationale. En effet, seul le vaccin Comirnaty<sup>®</sup> a obtenu l'AMM conditionnelle en Europe et la production de ce vaccin ne permet pas de satisfaire les besoins de vaccinations internationaux.

De ce fait, le gouvernement français, en accord avec les recommandations de la HAS du 30 novembre 2020 [70], a décidé de privilégier les premiers vaccins reçus pour les populations les plus à risque.

Cette première phase ciblait les personnes âgées résidant dans des établissements d'hébergement collectif. Sont considérés comme établissements d'hébergement collectif, les Ehpad et les unités de soins de longue durée (USLD) en priorité. D'autres établissements rentrent également dans cette catégorie, c'est le cas des résidences autonomes et des résidences services seniors. Cette première phase ciblait également les professionnels de santé exerçant dans ces structures si eux-mêmes présentent un risque de forme grave ou un âge supérieur à 65 ans. En début de vaccination, ces recommandations ont été étendues aux professionnels de santé de plus de 50 ans.

La seconde phase a débuté le 18 janvier 2021, elle correspondait au lancement de la campagne de vaccination auprès du grand public en commençant par les personnes âgées de plus de 75 ans ne vivant pas en communauté, puis les personnes âgées de 65 à 74 ans. Cette étape correspondait à la mise à disposition d'un nombre de vaccin plus important.

Pour finir, la troisième phase a débuté le 12 mai 2021. Elle concordait à un élargissement supplémentaire de la vaccination à l'ensemble de la population adulte. Elle a coïncidé avec l'arrivée massive de vaccins sur le territoire français. A partir du 15 juin, la vaccination s'est ouverte aux enfants de 12 à 17 ans uniquement avec le vaccin Comirnaty<sup>®</sup>. C'est le seul vaccin dont les essais cliniques concernaient également des enfants. Son AMM a été modifiée pour permettre la vaccination à ces mineurs. Ces trois étapes sont détaillées par date sous forme de frise dans la figure 1.13.



FIGURE 1.13 – La chronologie de vaccination des publics cibles.



**Les difficultés rencontrées lors de la campagne de vaccination** La première difficulté rencontrée a été le manque de vaccin en début de campagne vaccinale. La priorisation des vaccins a été effectuée par le gouvernement en fonction du nombre d'habitants par région. Le découpage par département était à la charge des ARS de chaque région.

Des difficultés concernant les vaccins Astrazeneca et Janssen ont été rencontrées à la suite de leur mise sur le marché

Le vaccin Vaxzevria<sup>®</sup> par exemple, a obtenu initialement une AMM conditionnelle pour la vaccination des personnes de moins de 65 ans, car la population des plus de 75 ans présente dans l'essai clinique de phase III mené par Astrazeneca ne représentait que 2,8 %. Une étude écossaise montrant une efficacité importante chez la personne âgée, 94 % d'efficacité 28 à 34 jours après la première injection [71] a remis en cause cette AMM. De plus, des cas d'évènements thromboemboliques de localisation inhabituelle sont apparus après l'administration de ce vaccin chez des personnes de moins de 50 ans. Le gouvernement a donc décidé de suspendre le vaccin Vaxzevria<sup>®</sup> le 15 mars, en attendant l'avis sanitaire européen sur l'imputabilité de ce vaccin dans les cas d'évènements thromboemboliques. La suspension a duré jusqu'au 17 mars, après que la HAS ait recommandé l'utilisation de ce vaccin chez les plus de 55 ans. Au total, 555 000 personnes de moins de 55 ans avaient reçu une première dose de Vaxzevria<sup>®</sup> avant cette restriction. Qu'en est-il de l'administration de la seconde dose pour l'ensemble de ces personnes ? La HAS a émis un avis le 9 avril pour indiquer que la seconde dose serait une dose de vaccin à ARNm à 12 semaines de la première injection par le vaccin Vaxzevria<sup>®</sup> [72].

Par ailleurs, le vaccin Janssen a obtenu son AMM conditionnelle le 11 mars 2021. Il complète ainsi l'offre de vaccins et détient les mêmes indications que le vaccin Astrazeneca, c'est-à-dire la vaccination des plus de 55 ans avec ou sans comorbidités. Il devait être disponible en Europe à la mi-avril, mais son déploiement a été suspendu à la suite des préconisations formulées par le régulateur américain au regard des cas de thromboses rapportés aux Etat-Unis. L'EMA a ensuite décidé de se positionner en faveur de ce vaccin en se référant aux essais cliniques et au fait qu'aucun lien n'avait été prouvé entre la vaccination et les cas de thromboses rapportés aux Etat-Unis. La levée de la suspension de ce vaccin a permis sa livraison dans les officines à partir du 20 avril 2021.

Toute la complexité de cette vaccination vient du fait que l'immunité post-vaccinale procurée par ces différents vaccins n'est pas connue. C'est pour cela qu'à plusieurs reprises des décisions ont été prises pour modifier le schéma posologique de certains vaccins. Le schéma posologique des vaccins à ARNm a été modifié pour passer de 28 jours à 42 jours,

à partir du 14 avril.

Parallèlement, l'avis du conseil d'orientation de la stratégie vaccinale du 6 avril stipule que pour les personnes sévèrement immunodéprimées, l'injection d'une troisième dose de vaccin ARNm (Pfizer/Moderna) est recommandée 28 jours après la seconde injection ou dès que possible si ce délai est dépassé [73]. Sont considérés comme immunodéprimés sévères les transplantés d'organe solide, transplantés récents de moelle osseuse, les patients dialysés, les patients atteints de maladie auto-immune sous traitement immunosuppresseur fort de type anti-D20 ou anti-métabolites.

**Le passe sanitaire** En supplément des mesures permettant l'accès à la vaccination pour toute personne de plus de 12 ans, le gouvernement français instaure le passe sanitaire à partir du 9 juin 2021. Ce passe sanitaire permet d'indiquer la preuve d'une non contamination à la COVID-19.

Il peut s'agir d'un schéma vaccinal complet effectif deux semaines après l'injection de la dernière dose de vaccin Pfizer, Moderna et Astrazeneca, quatre semaine pour le vaccin Janssen. Une RT-PCR négative de moins de 48h ou bien une RT-PCR positive attestant du rétablissement datant d'au moins 11 jours et de moins de 6 mois sont aussi valables. Il est exigé dans les événements accueillant plus de 1 000 personnes, indiquant un brassage de public plus important et donc un risque accru sur le plan sanitaire, c'est le cas pour les grandes salles de spectacle, les événements sportifs ou culturels, les festivals, les foires et salons.

Un passe sanitaire européen appelé « certificat Covid numérique UE » a également été mis en place à partir du 1er juillet 2021 dans l'ensemble de l'Europe. Il doit être présenté à la police aux frontières ou aux compagnies aériennes et permet au voyageur d'entrer sur le territoire si un voyant vert s'affiche. Ce certificat est reconnu dans tous les pays membres de l'Union européenne et six autres pays (Andorre, Islande, Liechtenstein, Monaco, Norvège et Suisse). Les règles d'entrée et de sortie de chaque pays restent cependant propres à chacun.

Durant l'été et devant la recrudescence des contaminations en France, le passe sanitaire est étendu à partir du 21 juillet aux lieux de culture et de loisir accueillant plus de 50 personnes et à partir du mois d'août à l'ensemble des bars, restaurants, trains et avions pour les longs trajets, hôpitaux, maisons de retraite, à partir de l'âge de 12 ans. Pour les 12 à 18 ans, la vaccination étant autorisée uniquement depuis le 15 juin, des règles de souplesse sont accordées jusqu'à la fin du mois d'août. A partir du mois d'août, ce passe sanitaire est obtenu au bout de 7 jours après la dernière dose de vaccination, au lieu de 14 jours précédemment.

En conclusion, cette campagne de vaccination a été déployée dans l'urgence de la crise sanitaire mondiale. Elle est en constante évolution du fait de la gamme de vaccins qui s'agrandit, de la population à vacciner qui change, des apports d'information sur les vaccins et de la fluctuation de l'épidémie.

Au début, la vaccination été essentiellement consacrée aux personnes âgées et fragiles, 6 mois plus tard, celle-ci cible les enfants de plus de 12 ans. La France passe également par plusieurs phases depuis le début de cette campagne de vaccination entre confinement et retour à la liberté avec la réouverture des frontières, des commerces non essentiels, des boîtes de nuit... Le président de la République a également annoncé au courant du mois de juillet, la décision de rendre obligatoire la vaccination pour les soignants au contact des personnes fragiles. Cette décision est effective à partir du 15 septembre 2021 et entraînera la mise à pied des agents réfractaires, sans apport de revenu.

### 1.3.2 Les lieux de vaccination

Plusieurs lieux de vaccination sont déployés pour cette campagne de vaccination. Début janvier, le gouvernement a demandé à chaque département d'ouvrir des centres de vaccination. Au total, 400 centres de vaccination sont ouverts en un peu plus d'une semaine. Ces centres de vaccination sont déployés à la fois au sein des hôpitaux, permettant de vacciner le personnel soignant et les personnes extérieures à l'hôpital et dans les villes, pour les soignants libéraux et la population générale, en accord avec le préfet de chaque département.

En deux mois de vaccination, c'est plus de 1000 centres de vaccination qui ont ouverts sur le territoire français. Des méga-centres sont également ouverts progressivement courant du mois d'avril, car la campagne de vaccination s'est accélérée, avec un nombre de vaccins en augmentation constante. En effet, six fois plus de doses sont réceptionnées en juin par rapport au mois de février. Le but des méga-centres ou vaccinodrome est de vacciner entre 1000 et 2000 personnes par jour, le déploiement s'est fait sur l'ensemble du territoire, voir figure 1.14. Les méga-centres sont gérés par l'état et sont distribués directement par les dépositaires.

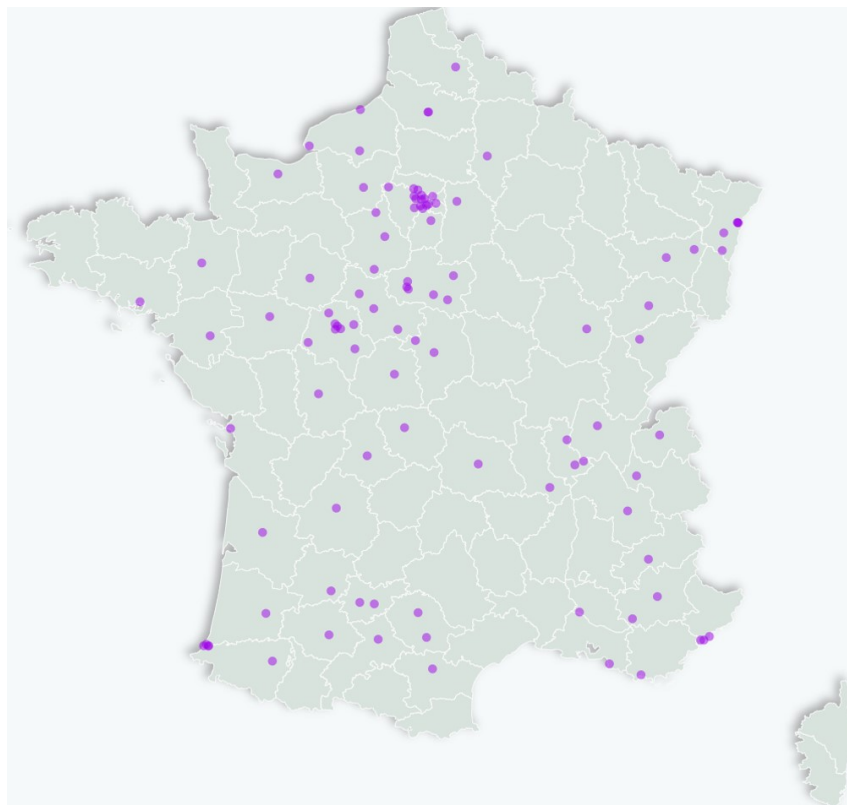


FIGURE 1.14 – Répartition des vaccinodromes sur le territoire français, d'après le site du ministère de la santé (*carte actualisée le 28 mai 2021*).

Au début de la campagne de vaccination, la vaccination se déploie également dans les différentes structures hébergeant des personnes âgées. A partir du 25 février 2021, les médecins généralistes peuvent vacciner dans leur cabinet avec le vaccin Vaxzevria<sup>®</sup>. Les pharmaciens et les sage-femmes reçoivent l'autorisation de vacciner respectivement dans leur officine et cabinet, le 15 mars 2021.

A partir du mois d'avril, la vaccination se déploie également dans les entreprises, au sein des services de médecine au travail avec le vaccin Vaxzevria<sup>®</sup>, pour les personnes de plus de 50 ans.

### 1.3.3 Qui peut vacciner ?

Au tout début de la vaccination contre la COVID-19, d'après le décret n°2020-1691 du 25 décembre 2020 [74], seuls les médecins sont autorisés à prescrire, administrer les vaccins anti-COVID et les infirmiers à les administrer si un médecin peut intervenir à tout moment.

Par la suite les pharmaciens d'officine, pharmaciens mutualistes et de secours minières, ainsi que les sage-femmes sont habilités à prescrire et administrer les vaccins par le décret n°2021-248 [75], en excluant certaines populations de patients, comme indiqué dans le

tableau 1.3.

Suite à l'avis de la HAS n°2021.0023 du 25 mars 2021 [76], concernant l'élargissement des compétences vaccinales dans le cadre de la montée en masse de la vaccination sur le territoire français, la liste des effecteurs s'est agrandie en autorisant désormais les vétérinaires, les manipulateurs d'électroradiologie médicale, les étudiants en santé, les dentistes, les techniciens de laboratoire et en ouvrant la vaccination aux autres pharmaciens comme les pharmaciens hospitaliers et biologistes. Le nouveau décret n°2021-325 du 25 mars autorise également les infirmiers à prescrire et administrer les vaccins, sans présence de médecin, les infirmiers peuvent ainsi se rendre au domicile des patients pour leur administrer l'un des vaccins.

Le tableau 1.3 présenté ci-dessous résume l'ensemble des modalités de prescription et d'administration encadrant la vaccination contre la COVID-19, pour tous les effecteurs de la vaccination autorisés par la loi.

Effecteurs	Compétences	Condition de formation	Lieu de vaccination	Prescription autorisée pour	Administration autorisée pour
Médecin	Prescription et administration de tous les vaccins COVID (1)	Aucune	Centre de vaccination, cabinet médical, équipe mobile	Tous	Tous
Sage-femme	Prescription et administration de tous les vaccins COVID (1)	Aucune	Centre de vaccination, cabinet médical, équipe mobile	Femmes enceintes, entourage de la femme enceinte et de l'enfant pendant la période post-natale	Tous à l'exception des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique
Infirmier	Prescription et administration de tous les vaccins COVID (1)	Aucune	Centre de vaccination et équipe mobile	Tous à l'exception des femmes enceintes, des personnes présentant des troubles de l'hémostase et des personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques	Tous à l'exception des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique (6)
Pharmacien d'officine, mutualiste et de secours minières	Prescription et administration de tous les vaccins COVID (1)	Formation à la vaccination exigée (2)	Officine et centre de vaccination, mais obligation de déclaration de l'activité de vaccination à l'officine (3)	Tous à l'exception des femmes enceintes, des personnes présentant des troubles de l'hémostase et des personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques	Tous à l'exception des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique
Pharmacien exerçant en PUI, en laboratoire de biologie médicale, dans un service d'incendie et de secours, dans le bataillon de marins-pompiers de Marseille et dans la brigade de sapeurs-pompiers de Paris	Prescription et administration de tous les vaccins COVID (1)	Formation à la vaccination(4)	Centre de vaccination uniquement	Tous à l'exception des femmes enceintes, des personnes présentant des troubles de l'hémostase et des personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques	Tous à l'exception des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique
Chirurgiens-dentistes	Prescription et administration de tous les vaccins COVID (1)	Formation à la vaccination (4)	Centre de vaccination et équipe mobile	Tous à l'exception des femmes enceintes, des personnes présentant des troubles de l'hémostase et des personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques	Tous à l'exception des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique
Techniciens de laboratoire et manipulateurs d'électroradiologie médicale	Administration de tous les vaccins COVID (1)	Formation à la vaccination (5)	Centre de vaccination uniquement	NON	Tous à l'exception des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique (6)
Étudiants en troisième cycle court de pharmacie	Administration de tous les vaccins COVID (1)	Formation à la vaccination (5) ou enseignement théorique lors du cursus	Centre de vaccination et officine pour les étudiants en pharmacie	NON	Tous à l'exception des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique (6)
Techniciens de laboratoire, manipulateurs d'électroradiologie médicale, vétérinaires, sapeurs-pompiers, sapeurs-sauveteurs, étudiants en troisième cycle en médecine et pharmacie	Administration de tous les vaccins COVID (1)	Formation à la vaccination (5)	Centre de vaccination uniquement	NON	Tous à l'exception des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique (6) (7)
Étudiants en santé (8)	Administration de tous les vaccins COVID (1)	Enseignements théoriques et pratiques à la vaccination dans le cadre de leur cursus	Centre de vaccination et officine pour les étudiants en pharmacie	NON	Tous à l'exception des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique (6) (7)

TABLE 1.3 – Tableau récapitulatif des différents effecteurs de la vaccination.

### Compléments d'information sur le tableau des vaccinateurs

(1) Vaccins présents à l'annexe 6 de l'article 55-1 (« vaccins à acide ribonucléique (ARN) messager » et « vaccins à vecteur viral »).

(2) Formation fixée par l'arrêté le 23 avril 2019, fixant « *le cahier des charges relatif aux conditions techniques à respecter pour exercer l'activité de vaccination et les objectifs pédagogiques de la formation à suivre par les pharmaciens d'officine* ».

(3) D'après l'article R.5125-33-8 du code de la santé publique « *Le pharmacien titulaire d'une officine ou gérant d'une pharmacie mutualiste ou de secours minière responsable du site déclare l'activité de vaccination, par tout moyen donnant date certaine à la réception de la déclaration, auprès du directeur général de l'agence régionale de santé dans le ressort de laquelle son officine se situe. La cessation de cette activité est déclarée auprès de la même autorité* ».

(4) « *Formation remplissant les objectifs pédagogiques fixés pour la formation à la vaccination des pharmaciens d'officine mentionnée au 2° du III de l'article R.5125-33-8* ». Le pharmacien ou le chirurgien-dentiste peut avoir suivi un enseignement relatif à la vaccination dans le cadre de sa formation initiale, si ce n'est pas le cas, il doit se procurer une attestation de formation délivrée par un organisme ou une structure de formation respectant les objectifs pédagogiques fixés par arrêté du ministre de la santé.

(5) Formation spécifique à la réalisation de l'acte, dispensée et attestée par un professionnel de santé formé à l'administration.

(6) Réaction anaphylactique à un des composants de ces vaccins ou ayant présenté une réaction anaphylactique lors de la première injection.

(7) Sous la responsabilité d'un médecin pouvant intervenir à tout moment.

(8) Etudiants de troisième cycle en médecine et pharmacie, étudiants de deuxième cycle des formations de médecine, pharmacie et maïeutique, étudiants en soins infirmiers ayant validé leur première année de formation, étudiants de deuxième et troisième cycle en odontologie et les étudiants de premier cycle de la formation de médecine à partir de la deuxième année ayant effectué leur stage infirmier.

#### 1.3.4 Rôle de l'ARS Nouvelle-Aquitaine dans la vaccination anti-COVID

L'ARS joue un rôle de médiateur entre le gouvernement et les professionnels sur le terrain. Elle permet de transmettre les informations descendantes émanant du gouvernement et de faire remonter les informations communiquées par les acteurs du terrain.

Un des rôles de l'ARS en temps normal est la prise en charge de la veille sanitaire et

la sécurité sanitaire. Un service entier est dédié à cette activité, il s'appelle la cellule de veille et de gestion sanitaire (CVAGS). Suite à la crise COVID, depuis le 8 mars 2020, une organisation renforcée de gestion de crise est déclenchée au sein de l'ARS. Au siège de l'ARS Nouvelle-Aquitaine situé à Bordeaux, une cellule régionale d'appui et de pilotage sanitaire (CRAPS) est créée, avec en relais les 12 cellules départementales d'appui au sein des délégations départementales. Ces 12 cellules permettent le relais au plus près des acteurs de terrain [77].

L'ARS a mobilisé des acteurs et moyens du territoire pour la création des centres de vaccination. Les délégations départementales en lien avec les préfets de chaque territoire ont été mobilisées pour permettre la création de 100 centres en 15 jours. Elles assurent également la gestion du nombre de doses de vaccin pour chaque centre de vaccination et établissement de santé de leur territoire. Cette mission était extrêmement fastidieuse en début de campagne de vaccination, lorsque le nombre de dose était limité pour la région.

La CRAPS ainsi que l'ensemble des agents de l'ARS mobilisés sur la crise depuis le début du COVID assurent la gestion de la crise au niveau régional. L'organisation de la vaccination nécessite la création d'interfaces logistiques, le recensement et l'activation des moyens notamment au niveau des organisations de transport, de la conservation et la gestion des stocks, la distribution du nombre exact de doses Pfizer pour les Ehpad et la répartition proportionnée et bien répartie sur l'ensemble du territoire, en flux tendu des doses de vaccins.

Il faut également assurer la traçabilité des vaccins et accompagner les centres et les établissements de santé dans leur activité (difficultés, besoins, logistiques...).

L'ARS est en lien avec Santé publique France (SpF) qui est en charge de la distribution des vaccins et des dispositifs médicaux associés sur l'ensemble du territoire. L'ARS est en charge de gérer tout problème intervenant entre la sortie du dépositaire et la livraison dans les différents lieux de vaccination (établissements congélo-porteurs, centres de vaccination, officine, cabinet médical...)

En conclusion, cette campagne de vaccination est l'une des plus grandes mise en place dans notre pays. C'est la première fois qu'a lieu une mobilisation aussi massive autour d'un vaccin.



## 1.4 Les établissements d'hébergement pour personne âgée dépendante

### 1.4.1 Fonctionnement d'un Ehpad public/privé

Un Ehpad est une maison de retraite médicalisée qui propose une prestation en chambre. L'établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes accueillent généralement des personnes de plus de 60 ans, en situation de dépendance, ayant besoin d'aide ou de soins au quotidien. L'Ehpad assure des missions primordiales auprès de ses résidents comme l'hébergement, la restauration, l'animation et les soins. Il garantit également l'accompagnement des personnes fragiles et la préservation de leur autonomie [78].

Les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes sont considérés comme des établissements médico-sociaux d'après le point 6° du chapitre I de l'article L.312-1 du code de l'action sociale et des familles : *« les établissements et les services qui accueillent des personnes âgées ou qui leur apportent à domicile une assistance dans les actes quotidiens de la vie, des prestations de soins ou une aide à l'insertion sociale. »*

*« Les établissements mentionnés au point 6° du chapitre I de l'article L. 312-1 qui accueillent un nombre de personnes âgées dépendantes dans des proportions supérieures à des seuils appréciés dans des conditions fixées par décret sont des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, »* d'après le I de l'article L.313-12. Par ailleurs si les établissements mentionnés au même article ont une capacité inférieure à un seuil fixé par décret (moins de 25 places), ils sont considérés comme des petites unités de vie [79].

Au sein de l'Ehpad, une équipe pluridisciplinaire est présente afin d'offrir un projet de soins et une prise en charge personnalisée pour chaque résident.

L'équipe pluridisciplinaire est composée d'au moins un médecin coordinateur, un infirmier titulaire du diplôme d'Etat, d'aides-soignants, d'aides médico-psychologiques, d'accompagnants éducatifs et sociaux et de personnels psycho-éducatifs [80]. En plus de la présence d'un médecin coordinateur au sein de l'Ehpad lors des horaires d'ouverture, le résident conserve son médecin traitant, l'Ehpad est tenu d'informer le médecin traitant de l'état de santé de son patient.

Le rôle du médecin coordinateur est défini par l'article L.313-12 du code de l'action sociale et des familles. Il contribue *« auprès des professionnels de santé exerçant dans l'établissement, à la bonne adaptation aux impératifs gériatriques des prescriptions de médicaments et des produits et prestations inscrits sur la liste mentionnée à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, qu'il peut lui-même réaliser, en cette qualité et en*

*articulation avec le médecin traitant, dans des conditions prévues par décret* ». Il aide également à l'élaboration d'une liste par classe pharmaco-thérapeutique, des médicaments à utiliser en premier lieu, en lien avec les médecins traitants des résidents et de la pharmacie référente de l'Ehpad.

La délivrance des médicaments est assurée par l'Ehpad à partir d'une prescription médicale. L'approvisionnement des médicaments des résidents de l'Ehpad se fait via la pharmacie à usage intérieur de l'Ehpad, s'il en dispose, sinon l'Ehpad signe une convention avec une pharmacie d'officine proche de l'Ehpad.

L'article L5126-6-1 du code de la santé publique définit le cadre des conventions qui sont conclues entre un Ehpad et un ou plusieurs titulaires d'officine, lorsque l'Ehpad ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur en son sein ou qu'il n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur [81]. La ou les dites conventions définissent un pharmacien titulaire référent pour l'Ehpad. Ce pharmacien sera en charge de la bonne gestion et du bon usage des médicaments au sein de la structure. Il est amené à collaborer avec les médecins traitants, le médecin coordinateur, les autres membres de l'équipe pluridisciplinaire, afin de définir la liste des médicaments à utiliser préférentiellement dans chaque classe pharmaco-thérapeutique (article L.313-12). Le libre choix est laissé au résident ou à son représentant légal d'assurer l'approvisionnement de ses médicaments par le pharmacien de leur choix. Cependant, lors de la vaccination COVID, un seul pharmacien est choisi par l'Ehpad pour assurer l'approvisionnement de l'ensemble des vaccins pour les résidents et professionnels de santé. Le libre choix n'est plus laissé à la personne hébergée, cependant la notion de pharmacie référente est en accord avec la loi.

**Le financement des Ehpad en fonction du statut juridique** Il existe trois types d'Ehpad :

[label=●, leftmargin=2cm]public, associatif (privé à but non lucratif), privé commercial.

Parmi ces trois types, il existe pas moins de cinq statuts juridiques différents. Concernant les Ehpad publics, ils peuvent être sous l'autorité du centre d'action sociale, de l'assistance publique ou d'un centre hospitalier. Ils sont dit respectivement autonome, territorial et rattaché à un centre hospitalier. Le tarif fixé pour le résident dépend du conseil général du département. Les Ehpad publics sont habilités à l'aide sociale alors que seul la moitié des Ehpad privés le sont.

Un Ehpad est dit privé lorsqu'il appartient à une caisse de retraite, une mutuelle, un groupe hôtelier, une fondation ou une association de type 1901. Un Ehpad public est

moins coûteux qu'un Ehpad privé, il s'adapte plus facilement aux personnes âgées à faible revenu. Les Ehpad privés sont plus coûteux du fait de la qualité des prestations proposées et de l'attribution ou non d'aides financières publiques (Aide Personnalisée à l'Autonomie (APA), aides sociales, ...).

De plus, avec l'apparition de la loi 2015-1776 du 28 décembre 2015 sur l'adaptation de la société au vieillissement, deux décrets améliorent les prestations en maison de retraite. Le premier permet de garantir aux résidents en Ehpad, un socle minimal de prestation et le second encadre le prix des prestations d'hébergement dans les Ehpad non habilités à l'aide sociale.

Parallèlement, la réforme de la tarification des Ehpad est entrée en vigueur le 1er janvier 2017. Cette réforme propose un financement forfaitaire pour les résidents en fonction de leur dépendance et des besoins en soins, dans les établissements et services sociaux et médico-sociaux. Elle est décrite dans les deux décrets du 21 décembre 2016. Le premier porte le n°2016-1814, il concerne les principes généraux de la tarification des différents points précédemment cités, comme le forfait global de soins, le forfait global de la dépendance et les tarifs journaliers des Ehpad. Le second décret n°016-1815 porte sur les règles tarifaires, budgétaires et comptables. Le contrat pluriannuel d'objectifs et de moyens devient obligatoire. Il remplace désormais la convention tripartite conclue entre l'Ehpad, l'ARS et le département.

Le système tarifaire en vigueur dans les Ehpad est composé de trois budgets :

[label=●, leftmargin=2cm]le budget hébergement qui finance la partie hôtellerie, restauration, entretien des locaux, les démarches administratives... Le montant est financé par le résident, mais un ensemble d'aides publiques existe comme l'APL ou l'ASH, pour aider le résident à financer une partie. Ce budget est fixé par le conseil départemental dans les structures éligibles à l'aide social et par le gestionnaire pour les structures privées, le budget soin correspond aux dépenses relatives aux soins prodigués. Il est entièrement pris en charge par la Sécurité Sociale et distribué par les ARS. Il permet de financer le personnel soignant, les médicaments, ainsi que le matériel médical, le budget dépendance finance l'aide aux gestes du quotidien, ainsi que la surveillance médicale des personnes dépendantes. Ce budget est financé en partie par l'Aide Personnalisée à l'Autonomie (APA) en fonction de l'état d'autonomie du patient, définit par le GIR (Groupe iso-ressources). Le reste à charge également appelé "ticket modérateur" est payé par le résident.

Afin de déterminer l'état d'autonomie du patient, il existe trois tarifs dépendances :

[label=●, leftmargin=2cm]le tarif GIR 1-2 pour les résidents en perte d'autonomie importante, le tarif GIR 3-4 pour les résidents en perte d'autonomie moyenne, le tarif GIR 5-6 pour les résidents autonomes.

Le GIR 1 correspond à une perte d'autonomie totale et le GIR 6 à une autonomie totale, voir le tableau 1.4.

Groupe GIR	Niveau de dépendance
GIR 1	Perte d'autonomie mentale, corporelle, locomotrice et sociale
GIR 2	Fonctions mentales partiellement altérées mais capacités motrices conservées
GIR 3	Autonomie mentale mais besoin d'aide pour les soins corporels
GIR 4	Autonomie mentale et capacité à se déplacer au sein du domicile, mais des difficultés sur certaines tâches quotidiennes
GIR 5	Autonomie mentale totale et aucun problème pour ses déplacements dans son logement
GIR 6	Aucun problème dans la réalisation des actes de la vie courante

TABLE 1.4 – Concordance GIR et niveau de dépendance du patient.

L'évaluation de la perte d'autonomie des résidents de chaque établissement est réalisée grâce à la grille nationale Aggir (Autonomie Gérontologie Groupe Iso Ressources). Cette évaluation est réalisée par le médecin coordinateur de l'établissement, lors de l'admission d'un nouveau résident.

La grille Aggir permet de mesurer les capacités de la personne âgée, dans le cadre d'une demande d'allocation personnalisée d'autonomie. Cette grille évalue 10 activités corporelles et mentales, dites activités discriminantes et 7 activités domestiques et sociales, dites activités illustratives. Seules les 10 activités discriminantes sont comptabilisées pour la détermination du GIR, voir le tableau 1.15.

Elle est intégrée à un référentiel d'évaluation qui permet de recueillir l'ensemble des informations nécessaires à l'élaboration du plan d'aide de la personne âgée.

Nom et prénom MI Sec.Soc. Adresse Né(e) le Âge		Date de l'évaluation				Fiche récapitulative AGGIR	
Activités réalisées par la personne seule		Pour chaque item, cocher les cases quand les conditions ne sont pas remplies <b>(Réponse NON)</b>				S = Spontanément H = Habituellement T = Totalemment C = Correctement	Code final
		S	T	C	H	Code	
<b>1. Cohérence</b>	communication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	comportement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<b>2. Orientation</b>	dans le temps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	dans l'espace	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<b>3. Toilette</b>	haut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	bas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<b>4. Habillage</b>	haut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	moyen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	bas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<b>5. Alimentation</b>	se servir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	manger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<b>6. Élimination</b>	urinaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	fécale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<b>7. Transferts</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>8. Déplacements à l'intérieur</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>9. Déplacements à l'extérieur</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>10. Alerter</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>11. Gestion</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>12. Cuisine</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>13. Ménage</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>14. Transports</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>15. Achats</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>16. Suivi du traitement</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>17. Activités du temps libre</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

**Activités corporelles, mentales, domestiques et sociales.**

**Codage intermédiaire**

Pour chaque item **cochez** les cases quand les conditions ne sont pas remplies (réponse **NON**).

Puis **codez** secondairement par A, B ou C selon le nombre d'adverbes cochés dans les quatre cases S à H.

- Si **aucun adverbe n'est coché** codez **A**.
- (fait spontanément, totalement, correctement et habituellement)
- Si **tous les adverbes sont cochés** codez **C** (ne fait pas)
- Si **une partie des adverbes seulement est cochée** codez **B**.

**Code final si sous-variables**

- **Cohérence** :  
- AA = **A** ;  
- CC, CB, BC, CA, AC = **C** ;  
- AB, BA, BB = **B**
- **Orientation** :  
- AA = **A** ;  
- CC, CB, BC, CA, AC = **C** ;  
- AB, BA, BB = **B**
- **Toilette** :  
- AA = **A** ;  
- CC = **C** ;  
- Autres = **B**
- **Habillage** :  
- AAA = **A** ;  
- CCC = **C** ;  
- Autres = **B**.
- **Alimentation** :  
- AA = **A** ;  
- CC, BC, CB = **C** ;  
- Autres = **B**
- **Élimination** :  
- AA = **A** ;  
- CC, BC, CB, AC, CA = **C** ;  
- Autres = **B**

**Groupe iso-ressources**

Défini par

le système informatique

FIGURE 1.15 – Grille Aggir.

L'évaluation de la perte d'autonomie des résidents de chaque établissement est ensuite transmise pour contrôle et validation, à un médecin désigné par le président du conseil départemental et à un médecin désigné par le directeur général de l'ARS du territoire concerné.

## 1.4.2 La personne âgée

Dans les pays industrialisés, la part de personne âgée ne cesse d'augmenter. Les personnes âgées d'au moins 65 ans en France représentent 20,5 % de la population générale. Leur part a gagné 4,7 points en 20 ans [82].

D'après le graphique, représenté sur la figure 1.16, depuis 1946 la part des plus de 60 ans a doublé, celle des 75 ans et plus a plus que triplé, alors que la part des moins de 20 ans à tendance à stagner. Ce graphique permet d'observer aisément le vieillissement de la population.

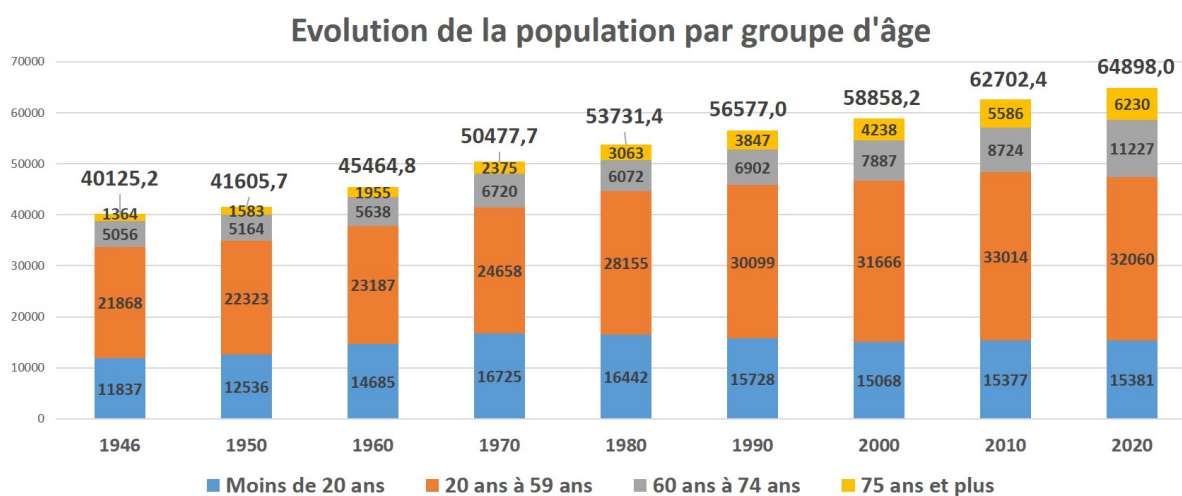


FIGURE 1.16 – Evolution de la population par groupe d'âge de 1946 à 2020 en France métropolitaine, d'après les données de l'Insee.

Le vieillissement s'accompagne de pathologies multiples et diverses. Des facteurs de prédisposition favorisent les infections et le nombre de comorbidités (diabète, Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), accident vasculaire cérébral...).

L'impact du vieillissement immunitaire est probablement non négligeable dans le développement de ces pathologies. En effet, le système immunitaire subit un remodelage complexe et continu avec l'âge, conjointement à la diminution de volume de tous les organes lymphoïdes.

Le déclin du système immunitaire est appelé immunosénescence. Cela correspond à un vieillissement physiologique, il est cependant non homogène, certaines fonctions apparaissent altérées comme l'immunité cellulaire alors que d'autres apparaissent augmentées comme l'immunité innée [83].

Cet état de dysrégulation de la réponse immunitaire implique une prédisposition plus importante des maladies infectieuses chez la personne âgée, ainsi qu'une diminution de la

réponse vaccinale. Cette observation a été constatée pour les vaccins de la grippe et du pneumocoque. Il existe sur le marché des vaccins hautement dosés pour le vaccin de la grippe réservés aux personnes de plus de 65 ans, en raison de cette immunosénescence.

Le vieillissement est également associé à une détérioration des barrières cutanéomuqueuses de la peau, des poumons et du tractus gastro-intestinal. L'altération de ces barrières épithéliales permet la pénétration d'agents pathogènes au niveau de ces muqueuses fragiles. Dans l'infection par le SARS-CoV-2, le tractus respiratoire est pris pour cible. Or chez la personne âgée, la muqueuse de l'appareil respiratoire subit des modifications : diminution du réflexe de toux et diminution de la clairance des sécrétions bronchiques.

L'épithéliale bronchique permet d'initier une réponse immunitaire par l'intermédiaire des cytokines. Lorsque celui-ci est dégradé, une altération des défenses immunitaires est observée avec une réduction de l'immunité locale (cellule T et immunoglobulines) et une entrée favorisée des agents pathogènes à transmission aérienne. Toutes ces altérations permettent de comprendre la fréquence élevée des pneumonies et leur sévérité chez le sujet âgé [83].

La vie en collectivité augmente également le risque infectieux (soins, toilettes, promiscuité, repas avec les autres résidents...). La polymédication par des médicaments immunosupresseurs comme par exemple les corticoïdes, fragilise également l'immunité du patient. Les soins multiples chez la personne âgée comme la pose de sondes urinaires, l'accès compliqué à l'abord parentéral, la pose de dispositifs médicaux invasifs comme des prothèses augmentent également le risque infectieux.

L'ensemble de ces points permet d'apprécier la fragilité de la personne âgée selon différents critères, ce qui en fait une cible de choix pour la maladie de la COVID-19.

### 1.4.3 Epidémiologie en Ehpad

Conformément à l'avis de la HAS du 27 novembre 2020 [84], concernant la stratégie de priorisation des populations à vacciner, durant la phase initiale critique d'approvisionnement des vaccins, il convient de vacciner en priorité les populations les plus vulnérables et les plus exposées au virus SARS-CoV-2.

Le gouvernement communique tous les jours sur les chiffres de cas confirmés et de décès dus au coronavirus depuis le début de l'épidémie en France. Ces chiffres sont repris sur le site de Santé publique France (SpF) sous forme de point épidémiologique hebdomadaire. Les données apparaissant dans le paragraphe ci-dessous sont récoltées à partir

du point épidémiologique hebdomadaire du 26 novembre [85]. Ces données concernent la période du 1<sup>er</sup> mars au 22 novembre 2020.

La France déplore 48 732 décès depuis le début de la crise, 21 644 décès étant des résidents en établissement d'hébergement pour personnes âgées (Ehpad, résidence autonomie, résidence seniors ou autre établissement EHPA). Auparavant, 96 059 cas confirmés de résidents dans ces établissements ont été répertoriés depuis mars 2020. D'après ces chiffres, le taux de mortalité pour un cas confirmé en Ehpa est de plus de 22 %, et le nombre de résidents décédés représentent plus de 44 % des décès du SARS-CoV-2 au niveau national. Un résident atteint de la COVID-19 a une chance sur 5 d'en décéder. 47 428 cas confirmés de personnel travaillant en Ehpa sont répertoriés depuis le début de la crise en France. Cela signifie que pour deux résidents diagnostiqués positif au coronavirus, une personne travaillant en Ehpa est contaminée.

D'après ces chiffres, la priorisation choisie par le gouvernement à la fin novembre 2020 est facilement compréhensible. La priorité a été donnée aux résidents d'Ehpad ou Unité de Service de Longue Durée (USLD), ainsi qu'aux professionnels exerçant dans ces établissements présentant eux-mêmes un risque accru de forme grave ou de décès.

Ces mêmes données ont été étudiées jusqu'au 25 avril 2021, grâce au point hebdomadaire n°61 du 29 avril 2021 [86]. La France déplore 102 858 décès en cumulé depuis le début de la crise, 36 368 décès étant des résidents en Ehpa et 175 729 cas confirmés de résidents dans ces établissements ont été répertoriés depuis mars 2020. D'après ces chiffres, le taux de mortalité pour un cas confirmé en Ehpa est de plus de 20 %, et le nombre de résidents décédés représentent plus de 35 % des décès du SARS-CoV-2, au niveau national. En comparant ces chiffres aux données précédentes, nous constatons qu'un résident qui se contamine a toujours une chance sur cinq d'en décéder, par contre le nombre de résidents décédés diminuent sur le nombre total de décès, sur la France entière, il passe de 44 % à 35 %. D'après la figure 1.17, nous observons également que le nombre de décès des résidents en Ehpa et plus généralement en établissements et services médico-sociaux (ESMS) ne cessent de baisser depuis le début de la campagne de vaccination, il approche de zéro depuis début mars 2021.

En conclusion, le gouvernement en accord avec la HAS a défini les personnes âgées et plus précisément celles résidant en établissements médico-sociaux, comme étant les personnes les plus à risque de développer des formes graves du virus. Ceci s'explique de part les statistiques relatives à l'épidémie depuis le début de la pandémie, et d'autre part par leur nombre souvent élevé de pathologies correspondant à des facteurs de complication de la COVID-19. Par ailleurs, les Ehpad sont des lieux de vie et de collectivité où il est



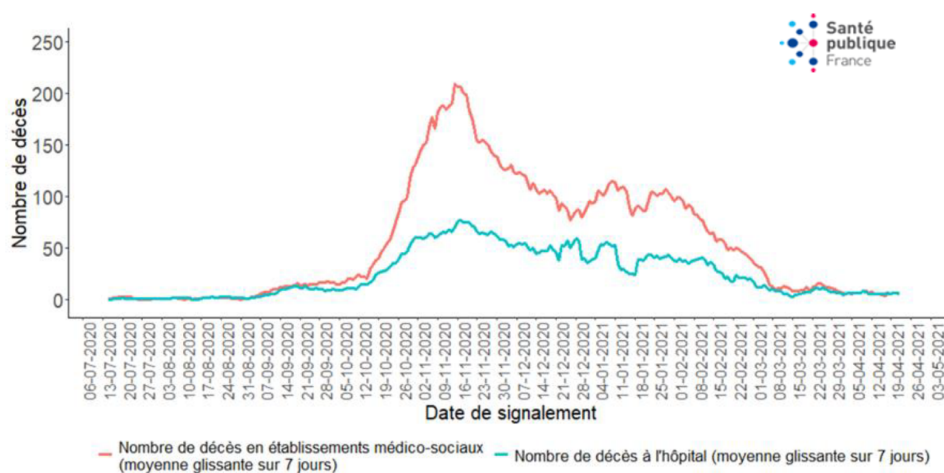


FIGURE 1.17 – Nombre moyen quotidien (moyenne glissante sur 7 jours) de nouveaux décès de COVID-19 chez les résidents en ESMS, entre le 15 juillet 2020 et le 25 avril 2021 en France, d’après [86]

difficile d’enrayer le processus de propagation du virus. Ces éléments ont donc conduit à débiter la vaccination par les personnes les plus à risque suivant un calendrier vaccinal précis.

#### 1.4.4 Le circuit d’approvisionnement des vaccins (flux A/flux B)

Deux chaînes logistiques sont mises en place pour assurer l’approvisionnement des vaccins Comirnaty<sup>®</sup> jusqu’aux établissements de santé ou centres de vaccination, voir figure 1.18. Cette logistique est obligatoire en raison du statut de conservation compliqué du vaccin Comirnaty<sup>®</sup>.

Le flux A définit le circuit d’approvisionnement des vaccins via les officines de ville et le flux B via les établissements de santé pivots (congélo-porteurs).

Le flux A permet l’approvisionnement des vaccins Comirnaty<sup>®</sup>, à partir des plateformes de pharma-logisticiens (équipés de congélateur à  $-80^{\circ}\text{C}$ ) jusqu’aux établissements ne relevant pas du flux B, directement dans les PUI d’établissements, si l’établissement en dispose d’une ou en officine de référence désignée au préalable, en formant des couples officine/Ehpad. Une seule officine par Ehpad est approuvée pour l’approvisionnement des vaccins Comirnaty<sup>®</sup>, voir figure 1.19.

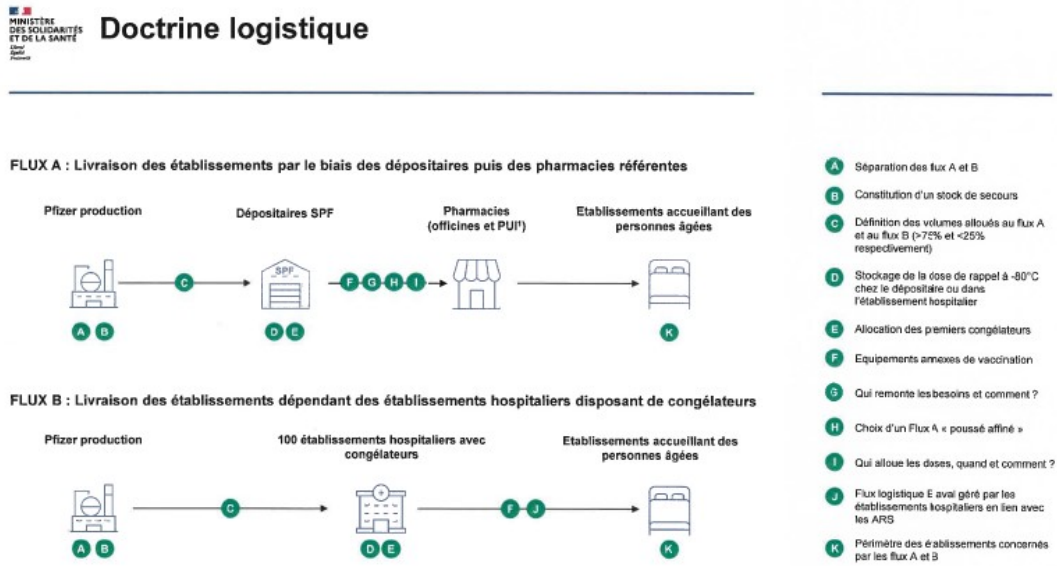


FIGURE 1.18 – Circuit des différents flux logistiques (diaporama ministère).

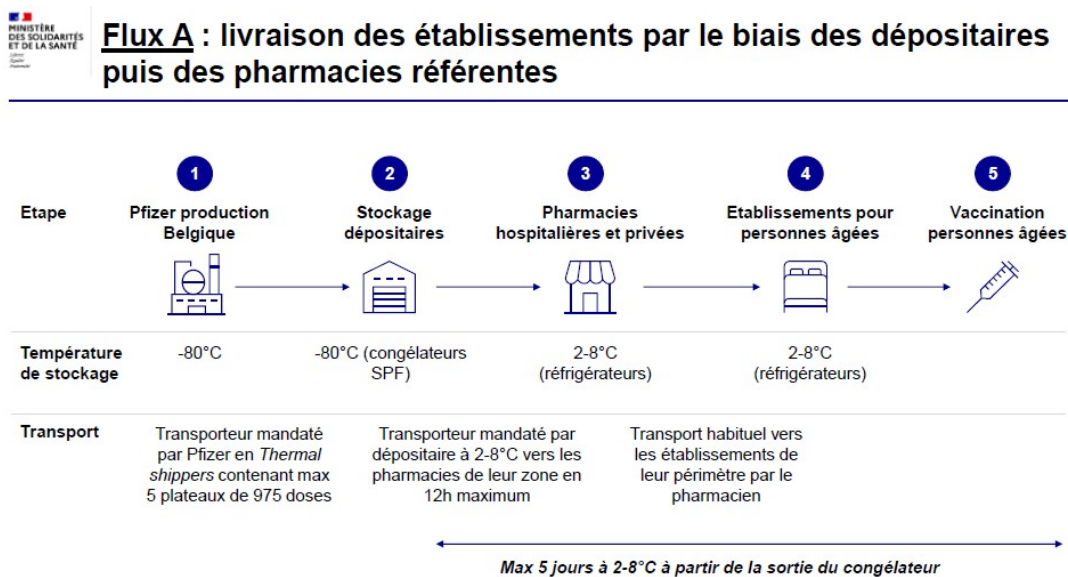


FIGURE 1.19 – Circuit d’approvisionnement du flux A (diaporama ministère).

Le flux B approvisionne 100 établissements publics de santé, également appelé établissements pivots ou établissements congélo-porteurs. Les 100 établissements pivots sont répartis sur le territoire français, en faisant en sorte qu’il y ait au moins un établissement pivot par département. Pour exemple en Nouvelle-Aquitaine, 14 établissements pivots sont présents, un dans chaque département, sauf en Charente-Maritime et en Pyrénées-Atlantique ou ils sont deux. La PUI de l’établissement pivot est le point de stockage à -80°C des vaccins Comirnaty®. Ce flux alimente les Ehpad dépendant des établissements de santé publics, les USLD qu’ils approvisionnent habituellement, les établissements de

santé publics dépendant de leur groupement hospitalier de territoire (GHT), ainsi que les Ehpad dépendant de ces établissements, voir figure 1.20.

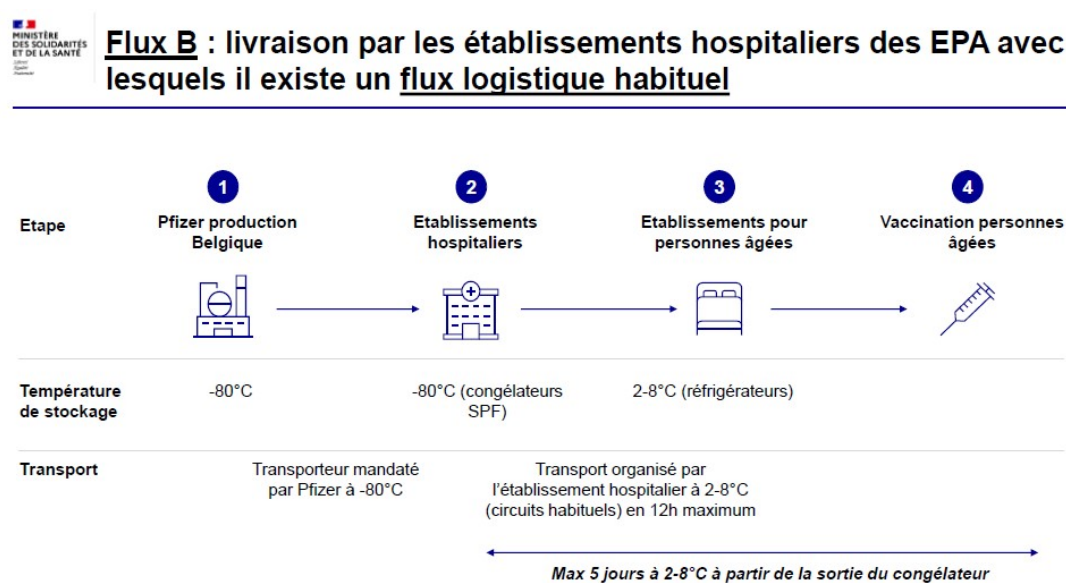


FIGURE 1.20 – Circuit d’approvisionnement du flux B (diaporama ministère).

### 1.4.5 Organisation de la vaccination en Ehpad

La vaccination est un acte médical reposant sur deux piliers : le premier est le respect des dispositions générales du CSP, concernant l’information des usagers et l’expression de leur consentement et la seconde est l’estimation au cas par cas des bénéfices et risques pour le patient, d’après le site du ministère de la santé [87].

La consultation prévacinale est obligatoire lors de la vaccination en Ehpad, elle est obtenue auprès du résident lui-même ou d’une personne de confiance.

D’après l’article R. 4127-36 du code de la santé publique, le consentement d’une personne examinée ou soignée doit être recherché dans tout examen médical [88]. Toute personne pouvant exprimer son opinion et indiquant son opposition aux soins proposés entraîne le respect de cette décision par le médecin et une explication des conséquences de ce refus. Ce consentement est obtenu par un médecin en vertu du code de la santé publique et du code de la déontologie. L’information délivrée doit être loyale, claire et appropriée.

Dans le cadre de la première phase de vaccination, le seul vaccin disponible est le vaccin Comirnaty<sup>®</sup>, un certain nombre de contraintes logistiques sont associées à ce vaccin. La vaccination dans les Ehpad doit donc être anticipée en amont de l’arrivée des vaccins, en effet les vaccins arrivent décongelés entre 2 et 8 degrés et peuvent être conservés cinq

jours<sup>1</sup> à cette température et seulement 6h une fois que le flacon est ouvert. La création d'une instance de pilotage est essentielle pour la réussite de la vaccination en Ehpad et permet ainsi le moins de perte de doses possible. Le médecin coordinateur avec l'aide de son équipe de soins (IDE, aide-soignant) organise l'arrivée des doses de vaccins.

Au vu de la courte durée de vie des flacons Comirnaty<sup>®</sup>, cette vaccination nécessite de préparer en amont l'ordre de passage des résidents et professionnels de santé, ainsi que la nécessité d'organiser une surveillance post-vaccination, afin de détecter toute réaction anaphylactique pendant minimum 15 minutes. L'Ehpad doit également se munir de seringues d'adrénaline en cas d'urgence.

Un Ehpad déclarant un cluster au sein de sa structure doit le signaler le plus tôt possible auprès de l'ARS, afin que la livraison de ces vaccins puissent être annulée par le gouvernement avant la mise à disposition des vaccins pour l'Ehpad.

Des dispositifs « d'aller-vers » par des équipes mobiles de médecin ou infirmier sont mis en place dans tous les départements par l'agence régionale de santé au niveau des directions départementales, afin de permettre la vaccination des personnes les plus isolées ou les nouveaux résidents.

Trois livraisons dans le flux A sont planifiées dans chaque Ehpad toutes les trois semaines afin de respecter le schéma vaccinal du vaccin Comirnaty<sup>®</sup> chez les résidents en Ehpad et les professionnels de santé travaillant dans ces structures.

Les trois livraisons permettent d'assurer la vaccination de nouveaux résidents ou de personnes anciennement positives au SARS-CoV-2 non éligibles à la vaccination lors de la première livraison.

A la fin de ces trois livraisons, un certain nombre d'Ehpad n'a pas pu organiser de vaccination en son sein, suite à la présence de clusters dans les trois mois précédant la date de livraison des vaccins. Une nouvelle session de trois livraisons est organisée à partir de mi-avril 2021 pour permettre la vaccination de toutes les personnes et résidents le souhaitant.

---

1. L'agence européenne du médicament s'est prononcée le 17 mai 2021 pour assouplir la RCP du vaccin Comirnaty<sup>®</sup>, afin que la conservation entre 2 et 8 degrés passent de 5 jours à 30 jours. La vaccination en Ehpad était déjà terminée, lorsque cette modification a eu lieu.



# Chapitre 2

## Matériel et méthode

Les données de vaccination des résidents et des professionnels de santé dans les Ehpad de Nouvelle-Aquitaine sont établies à partir de plusieurs sources. Les données de SpF permettent notamment de différencier les couvertures vaccinales (CV) des populations ciblées dès le début de la campagne de vaccination comme les résidents et les professionnels de santé en Ehpad. Cependant, des données plus précises par tranche d'âge, par sexe ou par flux d'approvisionnement ne sont pas publiées en ligne. A l'aide d'une analyse de données suite à l'extraction via le téléservice Vaccin-COVID, une étude plus fine des données de vaccination a pu être établie.

Les objectifs de l'analyse de données à partir de l'extraction Vaccin-COVID (VAC-SI) sont d'estimer les couvertures vaccinales contre la COVID-19 des résidents et des professionnels de santé en fonction du flux d'approvisionnement des vaccins.

Une comparaison entre les couvertures vaccinales obtenues à partir de l'extraction Vaccin-COVID et les données publiées par Santé publique France a été effectuée.

### 2.1 Définition de la couverture vaccinale

La CV se définit comme un nombre de personnes vaccinées (numérateur) divisé par un nombre de personnes cibles (dénominateur). Elle s'exprime en pourcentage.

### 2.2 Sources de données vaccinales

Les données de CV contre la COVID-19 en Ehpad disponibles peuvent être issues :  
[label=●, leftmargin=2cm]du téléservice « vaccin COVID » qui enregistre des vaccinations (numérateur) mais ne permet pas d'obtenir directement des CV. Des estimations de CV sont possibles en croisant avec d'autres bases permettant d'obtenir le dénominateur comme la base Finess des données de l'assurance maladie ou

la base RESID-EHPAD, Des enquêtes ponctuelles de couverture vaccinale contre la COVID-19 en établissements médicaux sociaux (ESMS) menées par SpF.

Le téléservice Vaccin-COVID est le système d'information de suivi de la vaccination, mis au point par l'assurance maladie pour la vaccination contre la COVID-19. Il est alimenté par les professionnels de santé lors de l'acte de vaccination. L'outil est déployé à partir du 4 janvier 2021. Vaccin-COVID a pour finalité de permettre la préparation, la gestion et le suivi de la campagne de vaccination contre la COVID-19.

Les estimations de couverture vaccinale des résidents en Ehpads fournies par SpF sont calculées, jusqu'au 18 avril 2021, à partir des données de Vaccin-COVID (personnes vaccinées en « Ehpads ou USLD » et âgées de plus de 65 ans) et dont le lieu de vaccination était un « Ehpads ou USLD ». Les estimations de CV en Ehpads ont été stoppées entre le 18 avril 2021 et le 17 juin 2021.

A partir du 17 juin 2021, la base de données RESID-EHPAD a permis à SpF d'estimer les couvertures vaccinales pour des résidents en Ehpads ou USLD en croisant avec Vaccin-COVID. Les résidents inclus dans la base RESID-EHPAD sont des résidents d'établissements dont la caisse pivot est la caisse nationale d'assurance maladie. Le numérateur (nombre de personnes vaccinées) est identifié *a priori* par la Cnam (Nb résidents) à partir de Vaccin-COVID et le dénominateur (nombre de résidents en Ehpads et USLD) est issu de la base RESID-EHPAD en date du 1<sup>er</sup> mars 2021. Les résidents vaccinés (Vacc résidents) doivent avoir reçu au moins une dose de vaccin ou être complètement vaccinées contre la COVID-19.

Cette base a aussi permis d'estimer, à partir du 17 juin 2021, les couvertures vaccinales pour des professionnels en Ehpads ou USLD : le numérateur (nombre de professionnels vaccinés) est identifié *a priori* par la Cnam dans la base Vaccin COVID et le dénominateur (nombre de professionnels en exercice dans les Ehpads ou USLD) est identifié par recherche de l'employeur essentiellement via le versement d'indemnités journalières au cours des 12 derniers mois par l'AM. Les professionnels vaccinés sont les personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin ou étant complètement vaccinées contre la COVID-19.

Avant cette date, les estimations de couverture vaccinale dans cette population utilisaient une méthode différente. Les professionnels en Ehpads n'étant pas identifiés en tant que tels dans Vaccin-COVID, les professionnels en Ehpads étaient principalement définis comme des personnes dont le lieu de vaccination était un Ehpads ou USLD et âgées de moins de 65 ans ou des personnes identifiées *a priori* par la Cnam comme étant un professionnel exerçant en Ehpads ou USLD ou des personnes identifiées *a priori* par la Cnam comme personnels soignants ou les personnes identifiées manuellement comme profession-

nels de santé lors de la vaccination et vaccinés en Ehpad.

Une enquête de couverture vaccinale dans les établissements sociaux et médico-sociaux (ESMS) est menée par SpF, du 08 juin au 09 juillet 2021, via un questionnaire en ligne, afin d'estimer la couverture vaccinale des professionnels et des résidents, en complément de la source Vaccin-Covid. L'enquête cible les résidents hébergés de manière permanente en Ehpad, ainsi que les professionnels salariés et en poste depuis au moins trois mois dans l'établissement et en contact avec les résidents, que leur vaccination ait eu lieu ou non dans l'établissement. Les couvertures vaccinales décrites sont des moyennes pondérées par les effectifs des établissements. Les personnes non vaccinées du fait d'antécédents de COVID-19 ont été recueillies mais retirées des dénominateurs.

**Publication et accès aux données de vaccination** Les données de CV contre la COVID-19 sont publiées par SpF. Des points hebdomadaires sont publiés par cette agence : ils permettent d'observer l'ensemble des indicateurs épidémiologiques de la maladie du COVID-19 (nombre de cas, d'hospitalisations, de décès, etc.) et donnent des taux de CV déclinés à l'échelle nationale et régionale à partir de la base Vaccin-COVID pour le numérateur et les données INSEE pour le dénominateur (population générale) ou des bases AM puis RESID-EHPAD à partir du 17 juin 2021 pour les résidents Ehpad.

De plus, l'observatoire Geodes (<https://geodes.santepubliquefrance.fr>) est mis à disposition par SpF pour explorer et visualiser sous forme de cartes, graphiques et tableaux interactifs un large éventail de données statistiques. En effet, les critères de vaccination détaillés sont le nombre de personnes ayant reçu une dose et deux doses, par date d'injection, par âge et par sexe, par type de vaccin ainsi que le détail dans des populations spécifiques comme les résidents en Ehpad, les professionnels de santé... Ces données sont disponibles à l'échelle nationale, régionale et départementale et sont issues des mêmes bases que celles utilisées pour les données publiées dans les bulletins.

Les ARS ont également accès aux données de VAC-SI de l'assurance maladie. En NA, ce sont les statisticiennes du service études et statistiques de l'ARS qui disposent de cet accès et peuvent effectuer des extractions de données anonymisées pour ensuite faire des analyses. L'ARS peut ainsi produire des indicateurs adaptés à l'échelon local, pour adapter sa politique de santé en matière de vaccination.



## 2.3 Analyse des données de vaccination COVID à l'ARS

Une étude a été menée à l'ARS afin d'estimer la couverture vaccinale contre la COVID-19 des résidents et professionnels de santé d'Ehpad.

**Objectif :** Évaluer la couverture vaccinale contre la COVID-19 des résidents et professionnels de santé en Ehpad en fonction du flux d'approvisionnement en vaccins (A ou B) afin d'estimer si ce facteur a pu influencer la vaccination en Ehpad.

Les Ehpad appartenant au flux A (livraison à partir des officines) se sont vus livrer des vaccins trois fois sur une période de neuf semaines, soit une livraison toutes les trois semaines. Ceux appartenant au flux B se sont vus livrer des vaccins à leur convenance en accord avec l'établissement congélo-porteur et la délégation départementale de l'ARS dont ils dépendaient.

**Etablissements et populations ciblés** Les établissements inclus dans cette analyse des données de vaccination sont l'ensemble des Ehpad de NA. Les populations cibles correspondent aux résidents en Ehpad et aux professionnels de santé (PS) travaillant en Ehpad, ayant reçu au moins une dose de vaccin anti-COVID (quel que soit le type de vaccin) dans un Ehpad de NA. Les professionnels de santé sont principalement des médecins, infirmiers et aide-soignants.

### Source de données

**Numérateur :** Le nombre de personnes vaccinées (résidents et professionnels) a été estimé à partir de la source Vaccin-COVID. Le service statistique de l'ARS de NA m'a permis d'avoir accès à ce téléservice. Une extraction des données brutes a été réalisée le 12 avril 2021 par le service statistique de l'ARS Nouvelle-Aquitaine, **Dénominateur :** Des fichiers internes à l'ARS ont permis de connaître avec précision le nombre de résidents dans chaque Ehpad de NA, grâce au fichier national des établissements sanitaires et sociaux (FINESS). Le FINESS est un répertoire regroupant une sélection d'informations sur les établissements sanitaires et sociaux, en particulier sur les places en maison de retraite, en logements-foyers, en hébergements temporaires et les lits de soins longue durée. Le nombre de professionnels de santé a quant à lui été connu à partir de l'enquête auprès des établissements d'hébergement pour personnes âgées (EHPA). L'enquête EHPA2015 a permis de recueillir des informations sur l'activité des établissements médico-sociaux accueillant les personnes âgées, ainsi que sur le personnel qui y travaille. Elle apporte notamment des informations importantes sur les effectifs et qualités des personnels.

**Période d'étude** L'extraction de VAC-SI tient compte des vaccinations ayant eu lieu entre le 27 décembre 2020 et le 12 avril 2021. La vaccination dans les Ehpad a débuté dès le début de la campagne de vaccination et s'est poursuivie selon un schéma précis de livraison.

**Analyse des données** Les données de Vaccin-COVID ont été retravaillées à l'aide du numéro FINESS géographique de chaque établissement.

Lors du nettoyage de la base de données, je me suis aperçue que les profils de vaccination ne permettaient pas de distinguer un professionnel de santé d'un résident. En effet, lors de la saisie, le vaccinateur renseigne une vaccination grâce au NIR de la personne à vacciner. Ainsi, le prénom, le nom, le sexe et la date de naissance de la personne se pré-remplissent automatiquement dans VAC-SI. Lors de l'extraction des données, l'âge est communiqué par tranche d'âge de 5 ans. Les vaccinateurs ont également la possibilité de renseigner un type de public. Les profils suivants ont été saisis : - 50, 50-65, 75+, EHPAD, Personnel PA (personne âgée), preca 75+ (précaire de 75 ans et plus), PS (professionnel de santé), PS ambu (professionnel de santé en ambulatoire), PS autres (professionnel de santé autres), PS EHPAD (professionnel de santé en Ehpad), PS ES (professionnel de santé en établissement de santé), sinon, le profil apparaissait en non renseigné et non ciblé. Les vaccinations de la catégorie "non renseigné" ont été estimées à 10 % des vaccinations renseignées dans l'extraction.

Afin de pallier à ce nombre élevé de profils de vaccinations non renseignés, toutes les données ont été retravaillées pour permettre de distinguer les professionnels de santé, des résidents en Ehpad à l'aide de l'âge et du profil du vacciné :

[label=●, leftmargin=2cm]Les professionnels de santé étaient considérés s'ils avaient moins de 65 ans et/ou un des profils suivants : PS (professionnel de santé), PS ambu (professionnel de santé en ambulatoire), PS autres (professionnel de santé autres), PS EHPAD (professionnel de santé en Ehpad), PS ES (professionnel de santé en établissement de santé), Personnel PA (personne âgée) et -50 ans, Les résidents étaient considérés s'ils avaient plus de 60 ans et/ou un des profils suivants : 75+, EHPAD, preca 75+ (précaire de 75 ans et plus).

Les personnes âgées entre 60 et 64 ans ont été exclues lorsqu'aucun profil de vaccination n'était renseigné (classifié en « BUG »). Ils représentaient 1.3 % des vaccinations renseignées et ne permettaient pas de savoir s'il s'agissait d'un résident ou d'un professionnel d'Ehpad. De plus, la part des résidents vaccinés de moins de 60 ans sans profil de vaccination n'a pas été prise en compte dans l'analyse des données. Cependant, cette catégorie d'âge ne représentaient que 0,6 % des résidents au niveau national en 2015, d'après l'étude Drees [89].

## 2.4 Analyse des données de Santé publique France

**Objectif :** Analyser la couverture vaccinale des résidents et des professionnels de santé en Ehpad et son évolution en fonction du temps.

**Cible :** Les données analysées sont celles concernant les vaccinations des résidents ou des professionnels de santé d'Ehpad de NA ou sur le territoire national.

**Source de données :** Les données analysées sont celles fournies par Santé publique France à partir de bulletins hebdomadaires, d'une enquête *ad hoc* menée en juin 2021 et du site Geodes [90].

**Période d'étude :** Les bulletins de Santé publique France d'avril 2021 et juillet 2021 ont été consultés ainsi que les données Geodes au 22 août 2021 et 13 septembre 2021, après consolidation des données suite au changement de méthode d'estimation des couvertures vaccinales mis en place par Santé publique France au 17 juin 2021.

**Méthode :** Les données de couverture vaccinale publiées ont été analysées sous Excel, en fonction du temps, des départements et du profil de professionnels de santé.

# Chapitre 3

## Résultats

La vaccination dans les Ehpad est une étape importante de la campagne de vaccination en France. En effet, les personnes âgées présentes dans les Ehpad font parties des personnes les plus vulnérables face à la maladie du SARS-CoV-2. Depuis mars 2020, 29 300 résidents en Ehpad sont décédés des suites de la COVID-19 [3]. La protection de ces résidents face à cette maladie est donc une priorité pour le gouvernement. Les professionnels de santé travaillant dans ces Ehpad sont également une cible prioritaire à vacciner. En effet, ils participent à la transmission du virus parmi les résidents vivant en collectivité.

### 3.1 Analyse des données de vaccination à l'ARS à partir de l'extraction Vaccin-COVID

Selon, l'extraction de Vaccin-COVID, réalisée entre le 4 janvier et le 12 avril 2021, 883 Ehpad ont effectué des vaccinations à partir de leur numéro FINESS dans VAC-SI, sur les 920 Ehpad de NA, soit 96 % d'entre eux.

Les établissements sont principalement répartis dans les flux en fonction de leur statut juridique. Les établissements privés sont présents dans le flux A alors que les établissements rattachés à un centre hospitalier ou les établissements autonomes sont présents dans le flux B, voir tableau 3.1.

Au total, 647 Ehpad sont présents dans le flux A (approvisionnement par les officines de la région) et 236 dans le flux B (approvisionnement par les établissements congélo-porteurs). 37 Ehpad de Nouvelle-Aquitaine ne sont pas présents dans cette extraction de Vaccin-COVID, dont 54 % appartiennent au flux B. La vaccination dans ces Ehpad n'a probablement pas été codée sur le FINESS géographique de l'Ehpad, mais certainement sur le FINESS géographique d'un autre établissement, comme par exemple l'établissement support pour les Ehpad rattachés à un centre hospitalier. De plus, certains Ehpad ont subi des clusters importants début 2020. Or la vaccination est uniquement autorisée trois

### 3.1. Analyse des données de vaccination à l'ARS à partir de l'extraction Vaccin-COVID

Ehpad	Public autonome	Public territorial	Rattaché à un centre hospitalier	Privé à but lucratif	Associative ou privé à but non lucratif	Total
Flux A	0	169	0	265	213	647
Flux B	86	32	111	0	7	236
Total	86	201	111	265	220	883

TABLE 3.1 – Répartition des Ehpad ayant effectué des vaccinations par flux d'approvisionnement et statut juridique au 12 avril 2021 (source Vaccin-COVID).

Caractéristiques des résidents		Schéma vaccinal une dose		Schéma vaccinal complet		Total
		N	%	N	%	
Sexe	Femme	40 348	71,0 %	33 765	71,5 %	74 113
	Homme	16 516	29,0 %	13 437	28,5 %	29 953
Âge en année	< 60	164	0,288 %	145	0,307 %	310
	60-69	3 724	6,55 %	2 890	6,12 %	6 614
	70-79	9 331	16,4 %	7 291	15,4 %	16 622
	80-89	21 265	37,4 %	17 814	37,7 %	39 081
	> 90	22 378	39,3 %	19 062	40,4 %	41 440

TABLE 3.2 – Caractéristiques des résidents des Ehpad de Nouvelle-Aquitaine ayant reçu au moins une vaccination au 12 avril 2021 (source Vaccin-COVID).

mois après la fin des symptômes de la COVID-19. La vaccination n'a donc pas pu avoir lieu dans certains Ehpad de Nouvelle-Aquitaine entre le 27 décembre 2020 et le 12 avril 2021.

Par ailleurs, les caractéristiques des résidents vaccinés dans les Ehpad de Nouvelle-Aquitaine ont été répertoriées dans le tableau 3.2. La vaccination concerne majoritairement des femmes (71%) puisque davantage de femmes résident en Ehpad. La moyenne d'âge des résidents en Ehpad est de 85,1 ans pour le schéma vaccinal une dose et de 85,4 ans pour le schéma vaccinal deux doses. La moyenne d'âge des résidents de NA est cohérente avec la moyenne d'âge retrouvée dans l'étude Drees publiée en 2015 qui était de 85 ans et 9 mois [89].

De même, les caractéristiques des professionnels de santé présents dans cette étude

Caractéristiques des résidents		Schéma vaccinal une dose		Schéma vaccinal complet		Total
		N	%	N	%	
Sexe	Femme	18 014	75,1%	12 353	74,5%	30367
	Homme	5 979	24,9%	4 225	25,5%	10204
Âge en année	< 20	167	6,96%	82	4,95%	249
	20-29	2 421	10,0%	1 338	8,07%	3 759
	30-39	4 256	17,7%	2 715	16,4%	6 971
	40-49	6 346	26,4%	4 306	26,0%	10 652
	50-59	8 550	35,6%	6 381	38,9%	14 931
	> 60	2 253	9,39%	1 756	10,6%	4 009

TABLE 3.3 – Caractéristiques des professionnels de santé des Ehpad de Nouvelle-Aquitaine ayant reçu au moins une vaccination au 12 avril 2021 (source Vaccin-COVID).

sont répertoriées dans le tableau 3.3. Chez les professionnels de santé, la vaccination est majoritairement féminine (environ 75%). La moyenne d'âge des professionnels de santé est de 46 ans après l'injection d'une dose et de 47 ans pour le schéma vaccinal complet.

Concernant le dénominateur, le nombre de résidents estimé dans les Ehpad de NA à partir des fichiers FINESS était de 71 547 résidents. Le nombre de PS était quant à lui de 35 706 selon une estimation à partir de l'enquête EHPA 2015.

**Estimation de la couverture vaccinale globale des résidents et des professionnels de santé dans les Ehpad de Nouvelle-Aquitaine** Dans les Ehpad de NA, la couverture vaccinale globale des résidents a été calculée à 65,98 % pour le schéma vaccinal complet par deux doses et à 79,49 % pour les résidents vaccinés par une dose de vaccin.

La couverture vaccinale globale chez les professionnels de santé est de 33,4 % pour le schéma vaccinal complet et de 48,4 % pour l'injection d'une dose de vaccin, d'après l'extraction de Vaccin-COVID.

**Estimation de la couverture vaccinale en fonction du flux d'approvisionnement** Au total, 40 622 résidents ayant au moins une vaccination appartiennent à un Ehpad du flux A et 16 142 à un Ehpad du flux B, selon Vaccin-COVID.

Les caractéristiques des vaccinations par flux d'approvisionnement sont répertoriées dans le tableau 3.4. Les profils de vaccination des résidents sont similaires par flux d'approvisionnement.

Caractéristiques des résidents		Flux A				Flux B			
		Schéma vaccinal une dose		Schéma vaccinal complet		Schéma vaccinal une dose		Schéma vaccinal complet	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Sexe	Femme	29 125	71,5%	24278	72,09%	11223	69,53%	9487	70,2%
	Homme	11 597	28,5%	9401	27,91%	4919	30,47%	4036	29,8%
Âge en année	< 60	94	0,23%	82	0,24%	70	0,43%	63	0,47%
	60-69	2 606	6,40%	1 993	5,92%	1118	6,93%	897	6,63%
	70-79	6 609	16,2%	5159	15,32%	2722	16,86%	2132	15,8%
	80-89	15 108	37,1%	12 637	37,52%	6159	38,16%	5177	38,3%
	> 90	16 305	40,0%	13 808	41,00%	6073	37,62%	5254	38,9%

TABLE 3.4 – Caractéristiques des résidents des Ehpad de Nouvelle-Aquitaine par flux d’approvisionnement ayant reçu au moins une vaccination au 12 avril 2021 (source Vaccin-COVID).

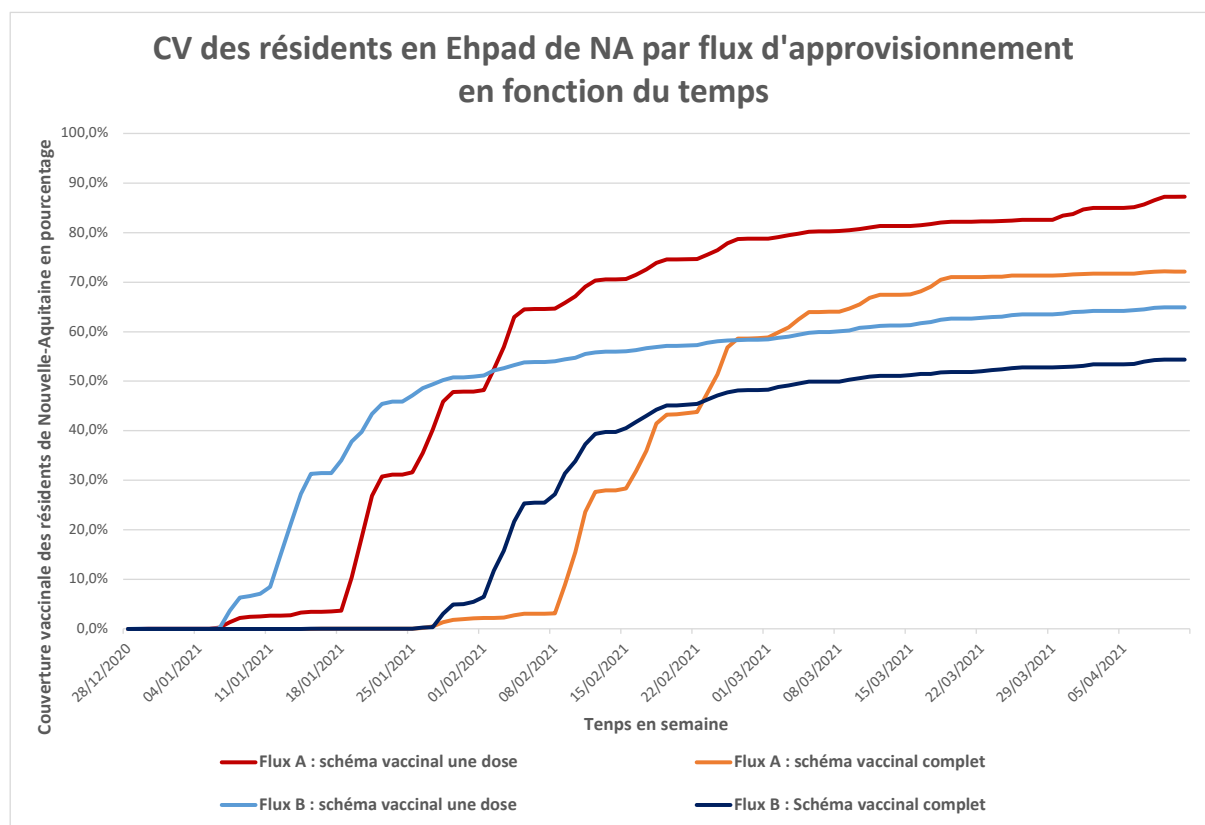


FIGURE 3.1 – Evolution de la couverture vaccinale des résidents en Ehpad de Nouvelle-Aquitaine par flux d’approvisionnement en fonction du temps (source VAC-SI et FINESS).

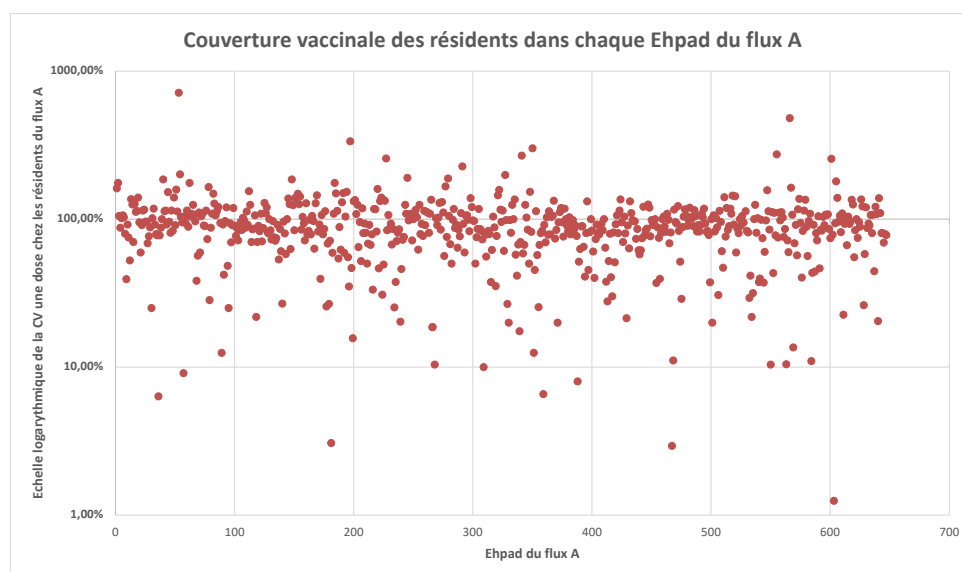


FIGURE 3.2 – Couverture vaccinale des résidents de chaque Ehpad ayant vacciné de Nouvelle-Aquitaine dans le flux A d’approvisionnement (source VAC-SI et Finess).

Le dénominateur utilisé pour le calcul de ces CV est le nombre de résidents présents dans chaque flux d’approvisionnement, c’est à dire 46 671 résidents pour le flux A et 24876 pour le flux B, selon FINESS.

La couverture vaccinale des résidents présents dans le flux A est de 72,2 % pour le schéma vaccinal complet en deux doses et de 87,3 % pour le schéma vaccinal une dose. Elle est de 54,4 % dans le flux B pour le schéma vaccinal complet et de 64,9 % pour le schéma vaccinal une dose.

De plus, l’évolution des couvertures vaccinales des résidents par semaine parmi les deux flux d’approvisionnement permet d’apprécier la progression de la vaccination contre la COVID-19 dans les Ehpads de Nouvelle-Aquitaine. D’après la figure 3.1, le flux B débute la campagne de vaccination de manière plus rapide que le flux A.

Sur la même figure, dans les flux A et B, la vaccination n’est pas continue sur l’ensemble de la période de vaccination exploitée dans cette extraction de VAC-SI. De plus, le décalage temporel identique des courbes du flux A et celles du flux B montre que la période de trois semaines entre la première et la seconde injection est bien respectée dans les deux flux d’approvisionnement.

Par ailleurs, le flux A présente un accroissement des vaccinations plus important que le flux B. La couverture vaccinale des résidents de Nouvelle-Aquitaine dans le flux A est supérieure d’environ 18 % en schéma vaccinal complet, au 12 avril 2021, par rapport à la couverture vaccinale observée dans le flux B. La différence de couverture vaccinale après une dose de vaccin dans les deux flux est d’environ 22 %.

De plus, la couverture vaccinale a été calculée, individuellement pour les 883 Ehpads de



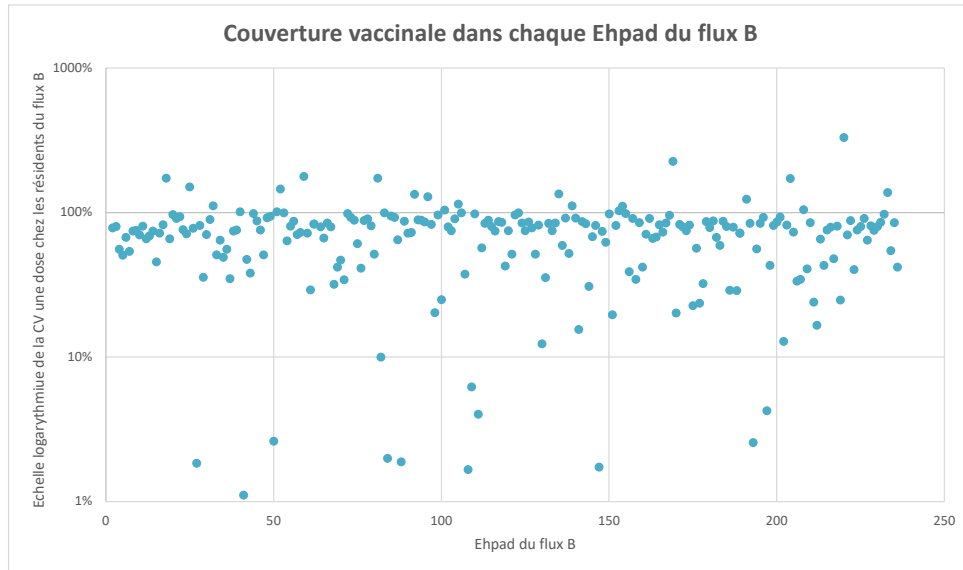


FIGURE 3.3 – Couverture vaccinale des résidents de chaque Ehpads ayant vacciné de Nouvelle-Aquitaine dans le flux B d’approvisionnement (source VAC-SI et Finess).

Nouvelle-Aquitaine ayant vacciné. A partir de la figure 3.2, chaque point présent dans le graphique représente un Ehpads de Nouvelle-Aquitaine approvisionné par une officine dans le flux A. Le même visuel permet de représenter les Ehpads du flux B dans la figure 3.3.

Ces deux visuels permettent de comprendre la limite de cette extraction Vaccin-COVID. En effet dans le flux A, 224 Ehpads présentent une couverture vaccinale supérieure à 100 % après l’administration d’une dose, soit 35 % des Ehpads de ce flux. La couverture vaccinale est donc probablement surestimée dans le flux A. Au contraire dans le flux B, le taux de vaccination par Ehpads est beaucoup plus faible, 22 Ehpads présentent une couverture vaccinale supérieure à 100 %, soit 9,3 % des Ehpads de ce flux.

### 3.2 Analyse des données de la littérature publiées par Santé Publique France

**Estimation de la couverture vaccinale globale des résidents et des professionnels de santé dans les Ehpads de Nouvelle-Aquitaine** D’après les données publiées dans le point épidémiologique hebdomadaire spécial COVID du 15 avril 2021, SpF indique une vaccination globale dans les Ehpads et USLD de plus de 98 % pour une dose de vaccin et de 77,9 % pour deux doses chez les résidents. Ce même point épidémiologique indique une couverture vaccinale de 65,5 % pour une dose de vaccin et 42 % pour deux doses chez les professionnels exerçant en Ehpads. D’après les données de l’observatoire Geodes, consultées sur le site le 13 septembre 2021, les couvertures vaccinales dans les Ehpads et

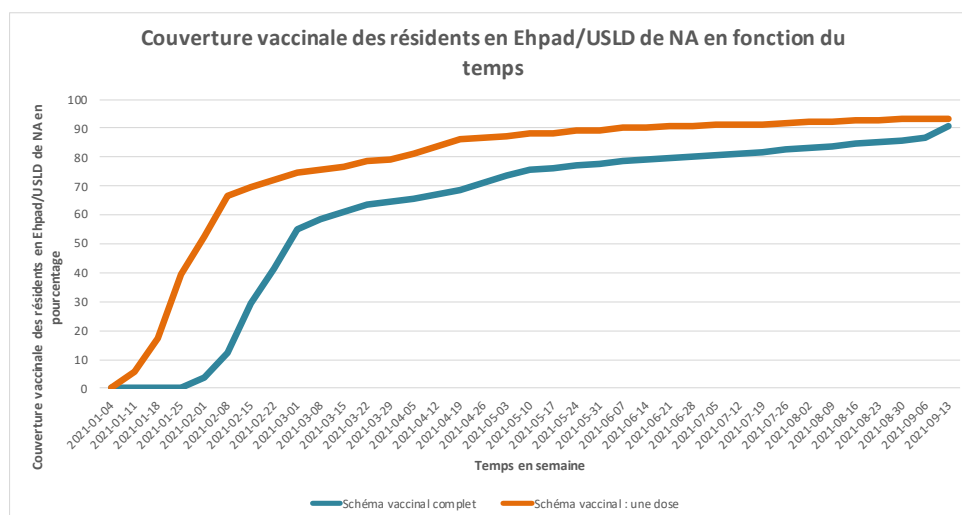


FIGURE 3.4 – Couverture vaccinale des résidents en Ehpad/USLD en NA en fonction du temps au 13 septembre 2021 (source Geodes).

USLD au 12 avril 2021 sont de 60,7 % pour les résidents ayant obtenu deux doses et 83,8 % pour ceux ayant reçu une seule dose. Elles sont de 33,8 % pour une dose de vaccin pour les professionnels travaillant en Ehpad et de 22 % pour deux doses de vaccin.

Une différence importante est observée entre les sources de données de SpF en raison du changement de la méthode de calcul au 17 juin 2021.

**Estimation de la couverture vaccinale des résidents dans les Ehpad/USLD en fonction du temps (entre janvier et septembre 2021).** En premier lieu, d’après les données récoltées sur l’observatoire Geodes, la vaccination des résidents en Ehpad/USLD de NA s’est déroulée principalement lors du premier trimestre de l’année 2021, voir la figure 3.4.

Le déroulé de la vaccination est cohérent avec les dates de livraison des Ehpad qui ont été effectuées principalement durant les quatre premiers mois de l’année 2021.

D’après les données communiquées le 13 septembre 2021 sur l’observatoire Geodes, la couverture vaccinale chez les résidents en Ehpad/USLD de NA dépassent les 85% pour la vaccination complète dans la majorité des départements. La couverture vaccinale schéma complet pour les résidents de NA varie de 83,6 % en Corrèze à 90,6 % dans les Deux-Sèvres, soit 7 points de différence entre ces deux départements. Cette différence est moins grande lorsqu’on compare les schémas vaccinaux après l’administration d’une dose de vaccin, elle varie de 89,7 % en Creuse à 95,4 % dans les Deux-Sèvres, soit 5,7 points, voir la figure 3.5.

De plus, la Corrèze, la Creuse, la Dordogne et la Haute-Vienne présentent les couvertures vaccinales en schéma vaccinal complet, les plus faibles de la région NA au 22 août

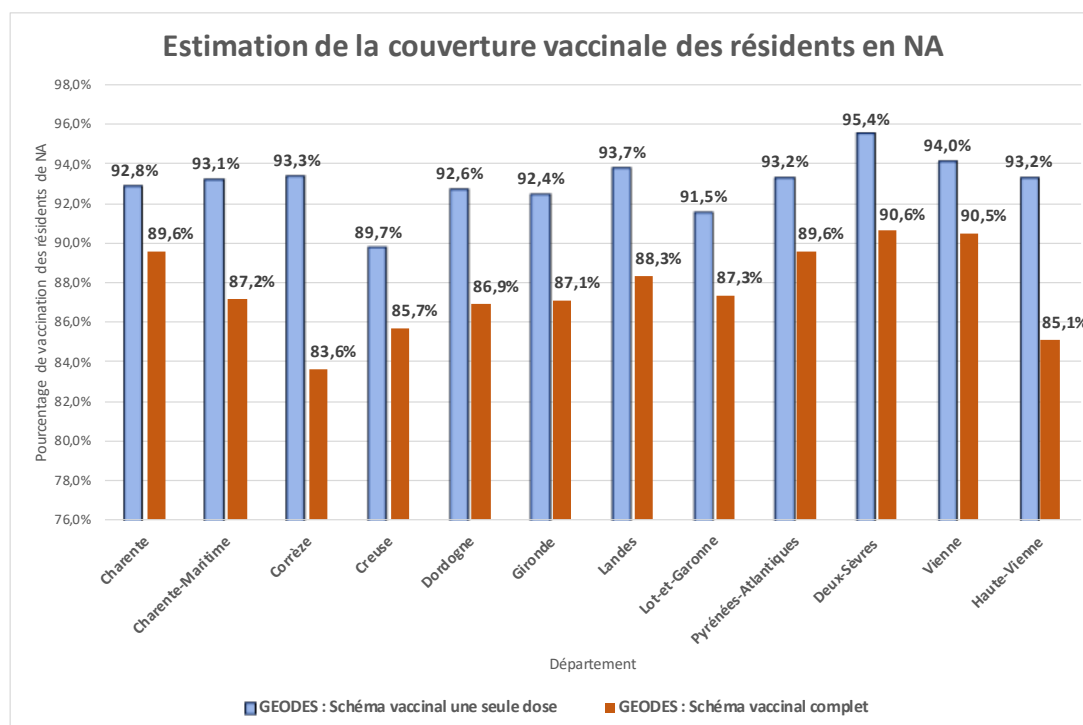


FIGURE 3.5 – Estimation de la couverture vaccinale des résidents en Ehpad/USLD en NA en date du 22 août 2021 (source Geodes).

2021.

Ces données sont confirmés par l'enquête menée par SpF en juin 2021, la couverture vaccinale des résidents d'Ehpad en NA est estimée à 87,7 % en schéma vaccinal complet, contre 87,6 % en France (+0,1 point) et 92,8 % après une dose de vaccin, contre 92,2 % en France (+0,6 points).

### 3.3 Estimation de la couverture vaccinale des professionnels de santé dans les Ehpad/USLD

D'après les données collectées par l'observatoire Geodes, la vaccination des professionnels dans les Ehpad et USLD de la région NA a commencé le 4 janvier 2021. Cette vaccination se poursuit toujours en septembre 2021. D'après la figure 3.6, le nombre de vaccination de la NA se superpose au nombre de vaccination au niveau national et les couvertures vaccinales 1 et 2 doses en NA sont supérieures à la moyenne nationale.

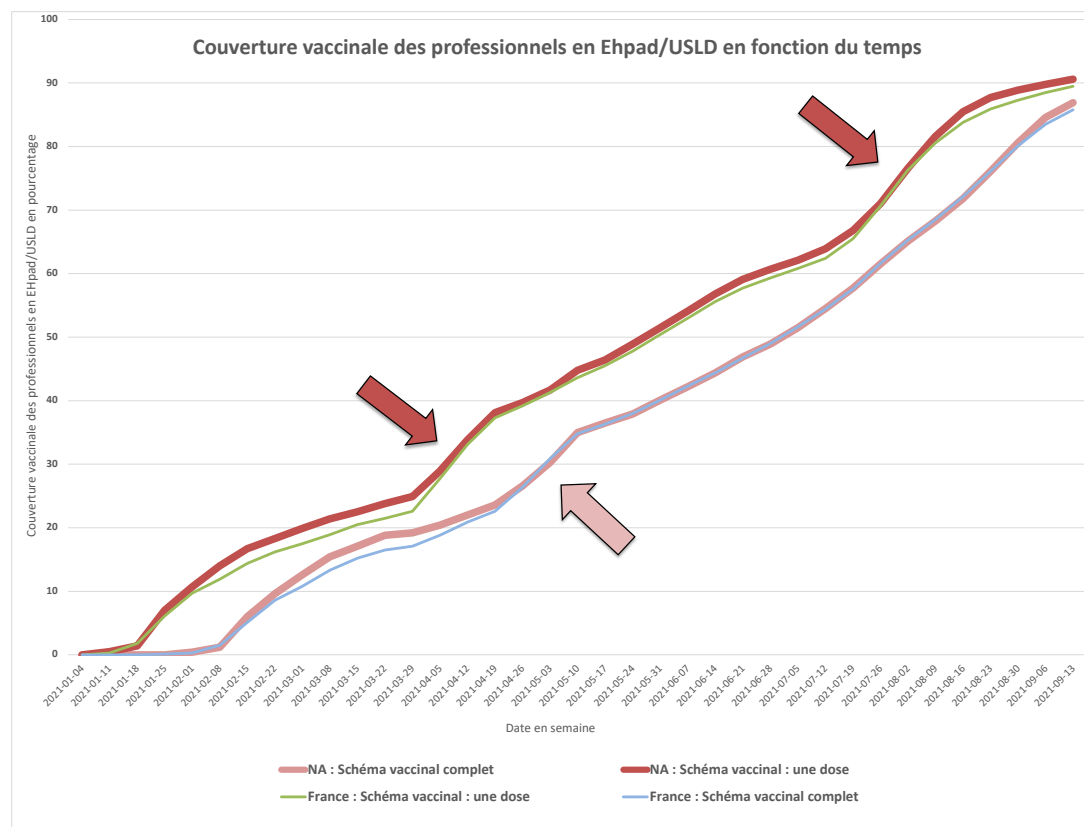


FIGURE 3.6 – Couverture vaccinale des professionnels en Ehpad/USLD en fonction du temps en NA comparé à la couverture vaccinale nationale au 13 septembre 2021 (source Geodes).

Les couvertures vaccinales des professionnels de santé en Nouvelle-Aquitaine au 13 septembre 2021 sont estimées à 90.6 % après une dose de vaccin et à 87 % après deux doses de vaccin, selon les données Geodes.

De plus, les phases de vaccination du 29 mars au 19 avril 2021, ainsi que du 12 juillet au 16 août 2021 indiquent des périodes de croissance vaccinale pour la courbe représentant le schéma vaccinal une dose, voir figure 3.6. En effet, en calculant la pente de ces deux périodes, on constate que celles-ci sont augmentées de 30 % par rapport à la progression moyenne du 4 janvier au 13 septembre 2021. Ainsi, ces deux périodes indiquent un nombre de vaccination supérieur de 30 % chez les professionnels en Ehpad/USLD de NA par rapport aux autres périodes de vaccination.

Concernant la couverture vaccinale en schéma vaccinal complet, l’augmentation d’avril 2021 est observée en parallèle et décalée d’environ un mois, correspondant au délai d’administration de la seconde injection, en moyenne trois semaines pour les professionnels travaillant en Ehpad/USLD.

Au 22 août 2021, les couvertures vaccinales en NA varient entre 72,2 % pour la

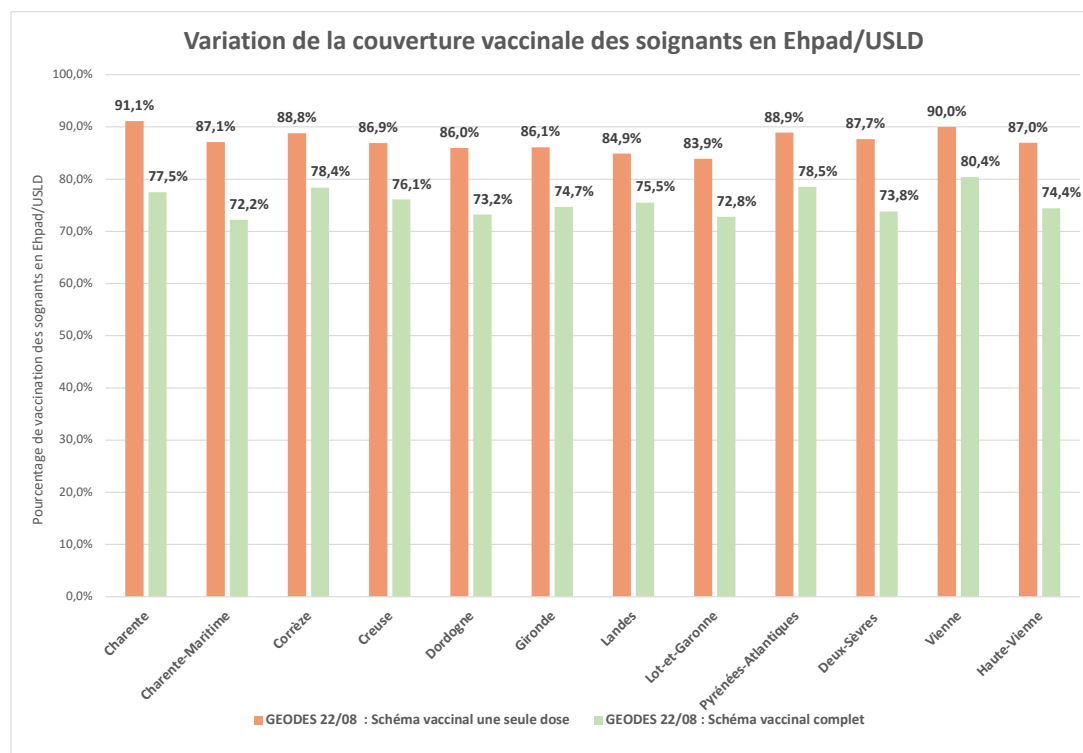


FIGURE 3.7 – Estimation de la couverture vaccinale des professionnels de santé en Ehpad/USLD en NA en date du 22 août 2021 (source Geodes).

Charente-Maritime et 80,4 % pour la Vienne, en schéma vaccinal complet, voir figure 3.7.

De plus, l'enquête menée par SpF a permis de différencier au niveau national, la vaccination par catégorie professionnelle. Cinq catégories ont été distinguées : les médecins ou pharmaciens, les infirmiers, les aides-soignants, les autres paramédicaux et les autres professionnels. La couverture vaccinale est très hétérogène selon la catégorie professionnelle du soignant, voir figure 3.8. Par exemple, les médecins et pharmaciens ont une couverture vaccinale de plus de 90 % alors que les aides-soignants sont aux alentours de 60 %. A noter que ces couvertures vaccinales ont évolué depuis la parution des résultats de cette enquête, étant donné que les données ont été collectées auprès des Ehpad entre le 8 juin et le 9 juillet 2021, c'est à dire avant l'élocution du président de la République, instaurant la vaccination obligatoire pour les professionnels de santé.

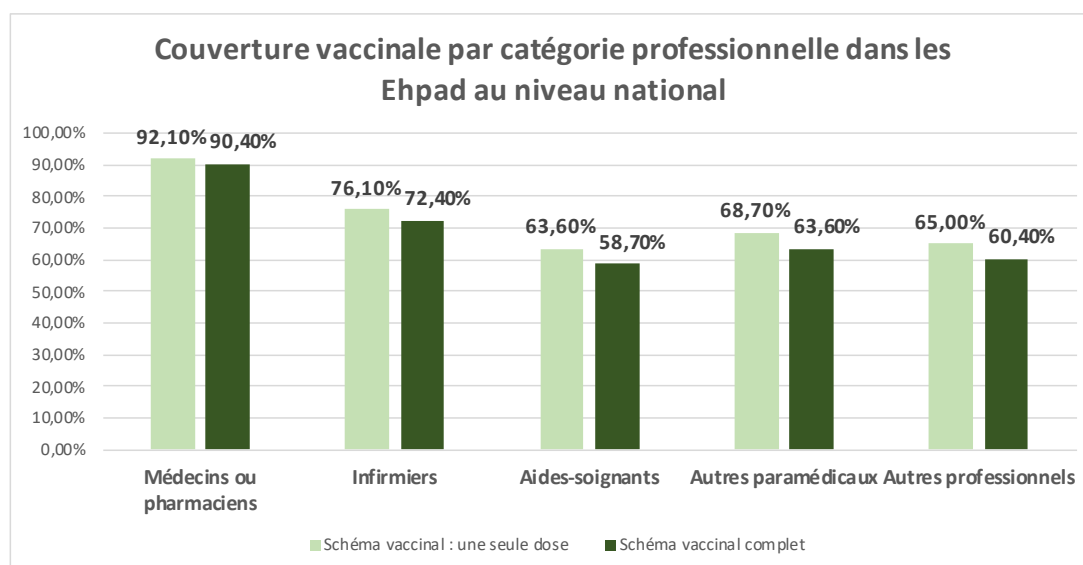


FIGURE 3.8 – Couverture vaccinale nationale par catégorie professionnelle des soignants en Ehpad au 22 juillet 2021 (source Point Epidémiologique N°73 de SpF).



# Chapitre 4

## Discussion

L'estimation d'une couverture vaccinale dans une population donnée est un exercice compliqué. De nombreuses limites sont observées, malgré les efforts mis en jeu pour collecter les données de vaccination.

### 4.1 Principaux résultats

#### 4.1.1 Principaux résultats issus de l'étude ARS

**Couverture vaccinale globale.** D'un point de vue de la couverture vaccinale globale, l'étude ARS montre une couverture vaccinale 2 doses chez les résidents de 65,98 % et chez les personnels de santé de 33,4 % à la mi-avril. Or, les objectifs de santé publique définis par l'OMS sont de l'ordre de 95-100 % pour éviter une reprise épidémique. Ces objectifs n'étaient pas atteints pour les deux populations cibles à la mi-avril.

**Couverture vaccinale par flux des résidents.** D'autre part, si l'on se focalise sur la couverture vaccinale des résidents en fonction des différents flux d'approvisionnement, les données collectées à partir de l'étude ARS montrent des couvertures vaccinales différentes entre les flux d'approvisionnement. Les couvertures vaccinales globales sont supérieures dans le flux A. L'analyse dans le temps de l'évolution des couvertures vaccinales en fonction du flux montre une différence d'environ 18 points entre les deux flux. Les couvertures vaccinales du flux B étant largement sous-estimés par rapport à celles du flux A.

De plus, les couvertures vaccinales sont surestimées dans le flux A puisque les vaccinations au détail dans chaque Ehpad, montrent que les couvertures vaccinales sont supérieures à 100 % dans un tiers des Ehpad. Elles sont par ailleurs sous-estimées dans le flux B, ce qui ne permet pas de conclure sur la différence réelle de couverture vaccinale dans l'un ou l'autre flux.



Des hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer ces différences de couverture vaccinale entre le flux A (surestimation) et le flux B (sous-estimation). Les vaccinations sont enregistrées dans VAC-SI à partir du lieu géographique de l'Ehpad (numéro FINESS). Il est possible que le numéro FINESS d'un Ehpad ait pu être associé à la vaccination ayant eu lieu dans un autre établissement ou inversement que les vaccinations de l'Ehpad puissent être enregistrées sur le FINESS géographique d'un autre établissement. De plus, en début de campagne de vaccination, de nombreuses personnes non résidentes d'Ehpad se sont vu proposer des vaccinations afin de ne pas perdre de doses quand un flacon multidoses était ouvert (le vaccin Comirnaty<sup>®</sup> étant conditionné en flacons de 7 doses). L'étude montre toutefois un démarrage plus rapide de la vaccination dans le flux B, influencée, par les livraisons à la demande contrairement au flux A. Aucune différence sur le profil des résidents (sexe et âge) n'a été retrouvée dans les deux flux.

## 4.1.2 Principaux résultats issus de l'analyse des données Santé publique France

### 4.1.2.1 Couverture vaccinale des résidents

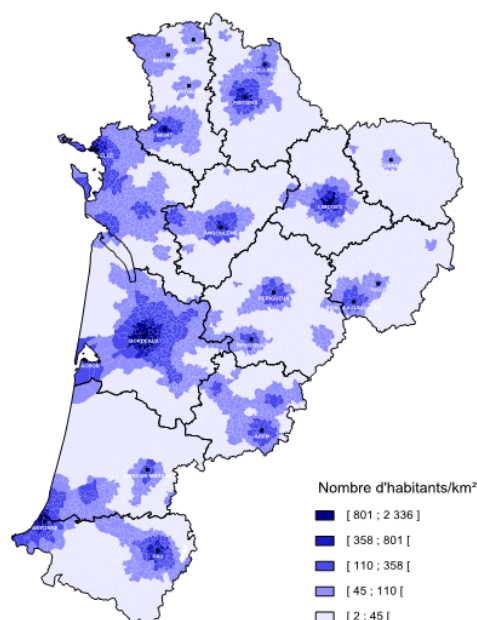
**Couverture vaccinale globale :** L'analyse des données de Santé publique France a montré que la couverture vaccinale globale des résidents était de plus de 98 % selon le point épidémiologique spéciale COVID et 60,7 % selon les données de l'observatoire Geodes au 12 avril. A la mi-septembre elles étaient de 87,7 %.

Il est bon de noter que ces couvertures vaccinales, à la mi-septembre, se rapprochent des objectifs de santé publique aux alentours de 90 %. Ces objectifs sont définis par l'OMS pour éviter une reprise épidémique et nécessaires pour que ces personnes particulièrement fragiles soient épargnées des formes graves de la COVID-19.

En effet, les résidents dans les Ehpad sont des personnes très âgées, en moyenne de plus de 85 ans. Le résident a le choix et peut décider de faire ou non la vaccination. De même, lors de l'entretien pré-vaccinal, le médecin est dans l'obligation de déterminer le bénéfice-risque de la vaccination pour son patient, ainsi que l'absence de contre-indication à la vaccination. Il peut très bien décider de ne pas vacciner un résident. Une enquête intéressante à mener serait de définir, si les non-vaccinés parmi les résidents proviennent plutôt d'un refus de la part du résident ou du médecin jugeant le risque plus important que le bénéfice à la vaccination. La détermination de la raison du refus serait également à prendre en compte.

**Différences de couverture vaccinale des résultats entre départements** Les données de Santé publique France ont montré des différences de couverture vaccinale chez les

 Densité de population de la Nouvelle-Aquitaine  
(carte communale lissée à 5 km)



Carte réalisée avec Cartes & Données - © Artlicque  
Source : Insee, Recensement de la population 2014  
Réalisation : ARS Nouvelle-Aquitaine, Pôle études, statistiques et évaluation

FIGURE 4.1 – Densité de population sur la région Nouvelle-Aquitaine en 2015 (source ARS Nouvelle-Aquitaine [92]).

résidents selon les départements.

La campagne de vaccination contre la COVID-19 a été très bien accueillie par les résidents en Ehpad de NA. Toutefois, des différences de couvertures vaccinales sont observées entre les départements. Tout d'abord, il faut savoir que la Nouvelle-Aquitaine est la région française la plus âgée de France, 28,6 % de la population a plus de 60 ans et les plus de 75 ans représentent 11,4 % de la population résidente, d'après le portail territorial de NA de 2018 [91].

La Corrèze, la Creuse, la Dordogne et la Haute-Vienne présentent les couvertures vaccinales en schéma vaccinal complet, les plus faibles de la région NA au 22 août 2021.

Ces quatre départements sont les départements les plus âgés de Nouvelle-Aquitaine, la part de 75 ans et plus est respectivement de 15,7 %, 13,9 %, 13,7 % et 12,9 % pour la Creuse, la Corrèze, la Dordogne et le Lot-et-Garonne. Ce sont également des départements avec une population résidant principalement en zone rurale. La densité de population de ces quatre départements par kilomètre carré est plus faible que la densité de population

moyenne en NA, voir figure 4.1. Elle est de 70 hab/km<sup>2</sup> en Nouvelle-Aquitaine et de 22 hab/km<sup>2</sup>, 41,1 hab/km<sup>2</sup>, 46 hab/km<sup>2</sup> et 62 hab/km<sup>2</sup> respectivement pour la Creuse, la Corrèze, la Dordogne et le Lot-et-Garonne.

Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer la vaccination plus faible des départements ruraux et vieillissants. Ces populations peuvent se sentir moins concernées par cette campagne de vaccination, car elles sont éloignées de la foule des grandes villes. Néanmoins, cette hypothèse ne tient pas lieu d'être, étant donné que le virus circule partout, un taux d'incidence très élevé a notamment été observé en Creuse lors de la deuxième vague de COVID-19, durant l'hiver 2020.

Par ailleurs, les populations rurales sont d'ordinaire plus réticentes à la vaccination que les populations urbaines. Le département du Lot-et-Garonne par exemple a présenté une couverture vaccinale contre la grippe la plus faible de la région NA, avec 45,3 % de sa population à risque vaccinée contre 49,6 % en NA pour la campagne de vaccination 2019-2020.

Toutefois, ces couvertures vaccinales restent des estimations, il faut donc les traiter avec précaution. La campagne de vaccination n'est pas encore terminée, les couvertures de vaccination seront à réévaluer lorsqu'elle sera finie.

#### **4.1.2.2 Couverture vaccinale des professionnels de santé**

**Couverture vaccinale globale des professionnels de santé** L'analyse des données de Santé publique France montre une couverture vaccinale globale chez les personnels de santé de 42 % en Ehpad/USLD dans le bulletin du 15 avril 2021.

Cette couverture vaccinale est très faible, en considérant la priorisation vaccinale des personnels de santé.

Toutefois, à la mi-septembre, ces couvertures vaccinales atteignent des pourcentages de l'ordre de 90 % et les couvertures vaccinales 1 et 2 doses en NA sont supérieures à la moyenne française.

Ce résultat est concordant avec l'étude DGOS-DGCS-DREES menée à partir du 8 septembre 2021 sur les professionnels de santé en Ehpad, où la couverture est de 92,4 % en schéma vaccinal complet [93]. Au total, 1446 Ehpad avaient participé à l'enquête sur les 7500 présentes en France.

Les professionnels de santé en Ehpad représentent une population ciblée par le gouvernement dès le début de la campagne de vaccination. En effet, ces professionnels sont en contact direct avec les personnes fragiles que sont les résidents d'Ehpad, et représentent une grande part des contaminations par la COVID-19 dans les Ehpad, d'où l'importance

**Évolution de l'adhésion vaccinale contre la COVID-19 (vaccination au moins démarrée et intentions de le faire) selon les classes d'âge (% pondérés). Enquête CoviPrev (vague 26: 15-21 juillet), France métropolitaine**

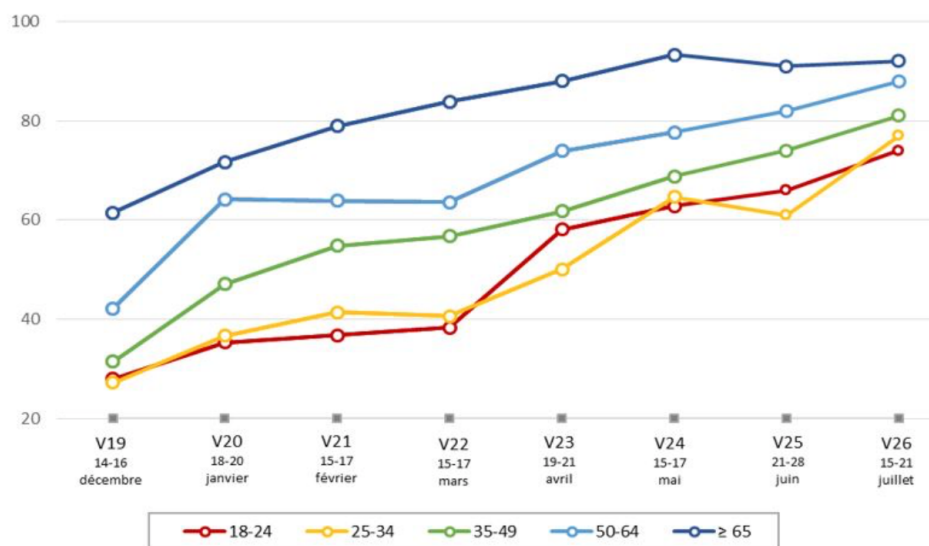


FIGURE 4.2 – Evolution de l'adhésion vaccinale contre la COVID-19, selon les classes d'âge, dans la population générale, d'après [94].

d'une couverture vaccinale élevée dans cette population.

Or, la réticence à la vaccination par les professionnels de santé est très marquée en début de campagne de vaccination. Celle-ci est également partagée par la population générale. D'après l'enquête CoviPrev menée par Santé publique France, une évolution favorable à l'adhésion vaccinale contre la COVID-19 est observée dans la population générale, voir figure 4.2.

De plus, ce manque d'implication dans la vaccination par les professionnels en Ehpad et USLD est bien visible sur la figure 3.6, le taux de vaccination est en augmentation continue douce depuis le début de la campagne de vaccination. Neuf mois de vaccination ont été nécessaires pour que la couverture vaccinale des soignants en NA dépasse les 80 %, pour un schéma vaccinal complet. En comparaison, la vaccination des résidents de NA a atteint 80 % en juin 2021, soit 6 mois après le début de la vaccination.

Des périodes de croissance vaccinale sont tout de même observées sur la figure 3.6. La hausse de la pente observée en avril 2021 correspond à une augmentation de la vaccination en lien avec la montée en charge des approvisionnements en vaccin contre la COVID-19.

De plus, la vaccination des professionnels en Ehpad et USLD a également évolué au cours de l'été 2021, suite à l'élocution du président de la République, rendant la vaccination

obligatoire pour les soignants à partir du 15 septembre 2021.

En effet, en observant le graphique de couverture vaccinale sur la région NA, voir figure 3.6, la hausse des vaccinations commence au 12 juillet, soit le lendemain de l'élocution du président. Cette tendance n'est pas observée sur la courbe représentant le schéma vaccinal complet. Ceci est logique puisque la seconde injection est effectuée au plus tôt trois semaines après la première dose, cette tendance à l'augmentation devrait donc s'observer courant du mois de septembre.

**Différences de couverture vaccinale des professionnels de santé par département** La couverture vaccinale des professionnels en Ehpad/USLD varie de 72 à 80 % selon les départements au 22 août 2021. Ces données sont difficilement exploitable, du fait que la vaccination se poursuit après le 22 août.

**Différences de couverture vaccinale entre catégories de professionnels de santé** Concernant les résultats de l'enquête de Santé publique France, des données intéressantes ont permis de distinguer les profils des professionnels de santé vaccinés. En effet, cette étude montre que les professionnels de santé les plus réticents à la vaccination concernent d'avantage les professions paramédicales et notamment les aides-soignants.

Le niveau d'étude semble lié à la perception positive de la vaccination [95]. En effet, les catégories sociales les plus modestes et notamment les professions qui occupent des emplois nécessitant beaucoup de contact humain sont plus réticents à la vaccination [96]. Leur manque de connaissance sur un sujet aussi complexe, ainsi que la forte médiatisation de cette campagne de vaccination n'incite pas ces populations à franchir le pas. Les femmes sont également plus réticentes à la vaccination que les hommes et celles-ci représentent plus de 90 % des emplois occupés en Ehpad [97].

Il serait intéressant d'évaluer les freins à la vaccination entre les différentes catégories professionnelles à l'aide d'études complémentaires.

En conclusion, les données de Santé publique France montrent que la campagne de vaccination des professionnels de santé a pris un tournant après l'élocution du président, rendant la vaccination des soignants obligatoires au 15 septembre 2021.

**Différences de couverture vaccinale entre bulletins de Santé publique France et Geodes** Il est observé une différence de couverture vaccinale entre le bulletin de Santé publique France d'avril et les données du site Geodes. En effet, le 18 avril 2021, Santé publique France a estimé que les données de vaccination concernant les Ehpad et les USLD étaient surestimées. La méthode d'estimation de la couverture vaccinale des résidents en Ehpad par Santé publique France a présenté des limites, car, afin d'éviter

des pertes de doses de vaccin, des personnes de plus de 65 ans ont pu être vaccinées en Ehpad ou en USLD sans être résidentes de ces structures. De même, pour les personnels de santé travaillant en Ehpad, l’hypothèse la plus probable est que des personnes de moins de 65 ans se soit fait vacciner en Ehpad ou USLD bien que non professionnels de ces établissements, afin d’éviter des pertes de doses.

Les couvertures vaccinales ont dû être fiabilisées. Ils ont donc décidé de stopper la communication des données de vaccination concernant les établissements médico-sociaux entre le 18 avril 2021 et le 17 juin 2021 [98]. Au final, Santé publique France a modifié sa méthode de calcul de couverture vaccinale en Ehpad et USLD le 17 juin 2021, pour estimer avec plus de précision la couverture vaccinale dans les Ehpad des résidents et des personnels de santé. Ils ont changé de dénominateur afin d’utiliser la base RESID-EHPAD. Ils ont ensuite redressé l’ensemble des données disponibles sur Geodes, ce qui explique les différences observées entre le bulletin Santé publique France datant d’avril et les données d’avril visibles sur Geodes consultées en septembre 2021.

Au final, les estimations fournies par Santé publique France étaient surestimées. Ils utilisaient une méthode équivalente à celle présentée dans le chapitre précédent pour l’étude réalisée à l’ARS à partir de l’extraction de Vaccin-COVID.

## 4.2 Les limites

### 4.2.1 Limites de l’étude ARS

La seule exploitation des données par le lieu de vaccination présente une limite importante à l’extraction de Vaccin-COVID. Des risques de surestimations sont possibles notamment si des personnes non-résidentes d’Ehpad et âgées de 65 ans et plus ou non professionnelles de l’Ehpad sont vaccinées dans ces structures et dont les vaccinations sont enregistrées sous le numéro FINESS de ces structures. C’est le cas présenté pour le flux A d’approvisionnement. Au contraire, des risques de sous-estimations sont présents en cas d’erreur de codage sur le lieu de vaccination (utilisation du FINESS de l’établissement de santé de rattachement au lieu du FINESS de l’Ehpad). C’est le cas présent dans le flux B. Une autre limite de cette extraction est la non distinction des schémas vaccinaux complets en une dose (1 seule dose est nécessaire si antécédent COVID), des schémas vaccinaux complets en deux doses. En effet, les trois quarts des Ehpad en France ont eu au moins un résident touché par la COVID-19 au cours des deux premières vagues de COVID-19 en 2020 et un établissement sur cinq a connu un épisode critique. L’épisode critique est caractérisé par le fait qu’au moins 10 résidents ou 10% des résidents sont décédés dans un Ehpad [3]. De ce fait, l’ensemble des résidents ayant contracté une infection à la COVID-

19 en 2020 était éligible à la vaccination par une seule dose de vaccin, or l'extraction par la base de Vaccin-COVID ne permet pas de distinguer, au 12 avril, les résidents complètement vaccinés après une dose de vaccin. Par ailleurs, les Ehpad ayant déclaré un cluster important dans les trois mois précédents la vaccination ne sont pas éligibles à celle-ci, expliquant que la couverture vaccinale n'est pas aussi maximale que souhaité.

#### 4.2.2 Limites des données Santé publique France

Les données publiées dans le bulletin d'avril de SpF présente des limites et les CV sont probablement surestimées puisque SpF a décidé au 18 avril de stopper ses estimations et de mettre en place une nouvelle méthode à partir de la base RESID-EHPAD.

Toutefois, les données RESID-EHPAD ne sont pas exhaustives, en effet, la cohorte couvre d'une part 330 000 résidents ce qui représente environ 53 % des résidents des Ehpad ou USLD en France. Aussi, ces données de couverture vaccinales pourraient ne pas être représentatives de celles de l'ensemble des résidents en Ehpad ou USLD en France si les caractéristiques socio-démographiques des résidents identifiés dans cette cohorte sont différentes de celles de l'ensemble des résidents en France. D'autre part, la cohorte couvre aussi 120 000 professionnels exerçant en Ehpad ou USLD, ce qui représenterait environ 26 % des professionnels exerçant en Ehpad ou USLD en France. Les estimations ainsi produites peuvent conduire à des sous-estimations des couvertures vaccinales. L'identification des professionnels par le biais d'existence de versement d'indemnités journalières au cours de la dernière année a pu conduire à inclure des professionnels qui ont fait une infection à SARS-CoV-2 et donc moins susceptibles d'être vaccinés (dans la mesure où il est recommandé de reporter la vaccination au moins 3 mois après l'infection) et ne requérant pas de seconde dose de vaccin. *A contrario*, ce mode d'identification a également pu conduire à inclure préférentiellement des professionnels présentant davantage de comorbidités et plus susceptibles d'avoir été vaccinés.

### 4.3 Comparaison des données de vaccination obtenues à partir de l'étude ARS par rapport aux données publiées par Santé Publique France

Dans un premier temps, les résultats de couverture vaccinale globale obtenus à partir de l'étude faite à l'ARS pour les résidents d'Ehpad semblent sous-estimés au regard des données publiées dans le bulletin de SpF au mois avril, voir tableau 4.1. SpF n'avait pas réévalué ces couvertures vaccinales à l'aide de la base RESID-EHPAD à cette période. En revanche, ils sont plutôt cohérents par rapport aux données de Geodes. Toutefois la

couverture vaccinale après une dose est supérieure à celle observé dans l'étude ARS (4,3 points), alors que l'inverse est observé pour le schéma vaccinal deux doses (5,3 points).

Il faut noter que les résidents ayant contracté une infection à la COVID-19 était également éligible à la vaccination mais avec une seule dose de vaccin, 2 mois après l'infection, or l'extraction par la base de Vaccin-COVID ne permet pas de distinguer, au 12 avril, les résidents complètement vaccinés après une dose de vaccin.

Nous pouvons supposer que l'observatoire Geodes prend en compte les schémas vaccinaux complets en une dose si antécédent COVID, puisqu'il y a eu des évolution de Vaccin-COVID. Ainsi la part supplémentaire de vaccination en deux doses de 5,28 % observée dans l'étude ARS par rapport à la CV de l'observatoire Geodes pourrait correspondre aux vaccinations complète en une seule dose.

Source de données	Schéma vaccinal une dose	Schéma vaccinal deux doses
Etude ARS	79,49 %	65,98 %
Données publiées dans le bulletin SpF	>98 %	77,9 %
Données Geodes consolidées <sup>1</sup>	83,8 %	60,7 %
Différence étude ARS-Geodes (pts)	-4,3 pts	5,3 pts

TABLE 4.1 – Couvertures vaccinales globales au 12 avril chez les résidents de NA estimées à partir de trois sources de données.

Une comparaison par test statistique n'est pas envisageable entre ces sources de données, les échantillons n'étant pas équivalents, la part des résidents USLD n'étant uniquement comptabilisé dans les couvertures vaccinales de l'observatoire Geodes. De plus, les données de l'étude ARS montrent des biais important (1/3 CV à plus de 100% dans le flux A par exemple, cf. section 3.1 du chapitre 3). Les données de Santé publique France sont elles aussi soumises à plusieurs biais.

Dans un deuxième temps, la comparaison des couvertures vaccinales des professionnels de santé montre des résultats très différents entre les sources de données, voir tableau 4.2. En effet les données de l'étude ARS sont supérieures d'environ 14 points par rapport aux données de l'observatoire Geodes. Cette différence vient potentiellement de la difficulté de distinguer les professionnels des résidents en Ehpad, à partir de la base Vaccin-COVID. La définition du profil de vacciné est évalué différemment selon la source de données. En effet,

1. Données au 12 avril 2021 consultées sur le site Geodes en ligne au 13 septembre 2021, soit après consolidation.



Source de données	Schéma vaccinal une dose	Schéma vaccinal deux doses
Etude ARS	48,4 %	33,4 %
Données publiées dans le bulletin SpF	65,5 %	42 %
Données Geodes consolidées <sup>1</sup>	33,8 %	22 %
Différence étude ARS-Geodes (pts)	14,6 pts	11,4 pts

TABLE 4.2 – Couvertures vaccinales globales au 12 avril chez les professionnels d’Ehpad de NA estimées à partir de trois sources de données.

pour l’extraction de l’étude ARS, la distinction de ces deux populations cibles est évaluée de manière à l’aide de l’âge et des renseignements communiqués par le vaccinateur dans Vaccin-COVID. Pour l’observatoire Geodes, les professionnels sont identifiés par recherche de l’employeur via le versement d’indemnités journalières au cours de la dernière année. Lorsque l’on compare avec les données publiées par SpF dans son bulletin d’avril, donc avant changement de méthode, les données de couverture vaccinale de l’étude ARS sont en revanche sous-estimées.

Aussi, étant donné toutes les limites constatées lors des estimations de CV chez les résidents lors de l’étude, le détail des couvertures vaccinales pour les professionnels de santé n’a pas été décrite dans cette thèse. En effet, la couverture vaccinale globale de 33,4 % en schéma vaccinal complet semblait trop sous-estimée, au regard des données SpF publiées dans le bulletin d’avril 2021 et trop sur-estimée selon les données Geodes, pour pousser les analyses chez les professionnels de santé à partir de cette extraction. De plus, cette couverture vaccinale globale est insuffisante pour l’analyser dans le détail, au regard de la part des professionnels de santé qu’il reste à vacciner.

## 4.4 Perspectives

L’étude montre également que le développement d’un outil de ce type en urgence est difficile et doit s’adapter à la réalité du terrain. Elle montre aussi comment le terrain a dû s’adapter pour utiliser des flacons multidoses afin de ne pas gaspiller une ressource rare en début de campagne de vaccination. Il est important de réfléchir pour l’avenir à adapter l’outil Vaccin-COVID et de mieux informer et former les utilisateurs à leur usage. Or des outils existaient avant la pandémie comme le carnet de vaccination électronique (CVE) de mesvaccins.net. Celui-ci aurait peut-être pu être utilisé sous réserve d’une vérification de sa

sécurité et de sa performance en montée en charge. En effet, ce dispositif avait l'avantage d'être déjà en place et de disposer d'un profil utilisateur pour notamment identifier la catégorie de personne (professionnel de santé ou non, personnes résidant en collectivité, femmes enceintes, ...), le département de résidence, ...

L'étude montre également qu'environ 10 % des résidents et 8 % de professionnels de santé dans les Ehpad sont non vaccinés à la mi-septembre. Afin de définir avec plus de précision, les raisons de non vaccination, la mise en place d'une enquête psychosociale aurait été appréciée. Par manque de temps, cette enquête n'a pas pu être réalisée pour cette thèse. Cependant, nous pouvons nous poser la question des arguments exposés par les personnes anti-vaccins.

Est-ce plutôt un doute sur l'efficacité de la vaccination, la peur des effets indésirables, le manque de recul sur le vaccin, l'influence des réseaux sociaux, le manque de confiance dans les institutions politiques ou dans les scientifiques ? L'étude menée par la fondation Jean Jaures publiée en novembre 2020, soit un mois avant le début de campagne de vaccination contre la COVID-19, permet de définir le profil des anti-vaccins en France [97]. En novembre 2020, uniquement 54 % des français souhaitent se faire vacciner si un vaccin voyait le jour contre la COVID-19. Les français étaient les plus réticents sur un panel de 15 pays à travers le monde. Les deux principales raisons évoquées étaient le doute sur l'efficacité des vaccins et la peur des effets indésirables.

Neuf mois après le début de la campagne de vaccination, l'efficacité des vaccins a été prouvée et les effets indésirables restent surveillés très étroitement par les centres de pharmacovigilance, pourtant, des anti-vaccins persistent, même parmi les personnels de santé, et continuent à faire du bruit sur les réseaux sociaux et dans la rue. Aussi, des études complémentaires permettraient d'identifier d'autres leviers qui pourraient ainsi permettre au gouvernement de mener une campagne de vaccination mieux ciblée, afin de rassurer ces populations sur l'efficacité et la sûreté du vaccin.

Ces données permettraient également de cibler plus précisément ces populations réticentes lors des futures campagnes de vaccination. Si la plupart des freins sont connus, il faut peut-être voir quels outils utiliser pour mieux diffuser les arguments : davantage de présence sur les réseaux sociaux, argumentaires à simplifier et à vulgariser pour une meilleure compréhension par l'ensemble de la population, davantage de visuels ou de vidéos par exemple seraient peut-être plus parlants.



# Conclusion

Ce travail a permis de mettre en avant la campagne de vaccination mise en place dans les Ehpad de la Nouvelle-Aquitaine. La vaccination contre la COVID-19 a été suivie avec intérêt dans l'ensemble des Ehpad de la région Nouvelle-Aquitaine.

L'analyse entreprise à partir de l'extraction Vaccin-COVID à l'ARS a permis de montrer l'influence des décisions sur l'évolution d'une couverture vaccinale avec des différences de mise en route entre les EHPAD du flux A et ceux du flux B.

Toutefois une surestimation des couvertures vaccinales estimées à partir de Vaccin-COVID est observée, notamment sur le flux A. Ces surestimations ont conduit Santé publique France à revoir ses propres estimations et se baser sur d'autres sources de données.

L'étude ARS n'a en revanche pas permis de donner des résultats pertinents concernant les vaccinations des résidents et des professionnels de santé de Nouvelle-Aquitaine.

Les données SpF montrent que les couvertures vaccinales ont évolué et que la couverture vaccinale des résidents, comme celle des professionnels de santé, a atteint les objectifs de santé publique à la mi-septembre, alors qu'elles ne l'étaient pas à la mi-avril.

Les démarches entreprises par le gouvernement pour augmenter la couverture vaccinale chez les soignants a porté ces fruits, en effet l'obligation vaccinale a permis d'augmenter considérablement la couverture vaccinale des professionnels en Ehpad. Il reste toutefois des disparités en fonction des départements pour les résidents ou du profil médical chez les professionnels de santé.

Cette étude montre qu'il est difficile de mettre en place, dans l'urgence en période de pandémie, des outils permettant d'obtenir des couvertures vaccinales non biaisées, et d'adapter ces outils aux réalités du terrain. Elle montre aussi comment le terrain a dû s'adapter pour utiliser des flacons multidoses afin de ne pas gaspiller une ressource rare en début de campagne de vaccination. Chaque méthode utilisée pour évaluer la couverture vaccinale des résidents et des personnels de santé d'Ehpad comporte des biais et il est difficile d'avoir encore aujourd'hui des estimations reflétant parfaitement la réalité.

Par ailleurs, la campagne de vaccination se poursuit en France. Une dose de rappel est notamment prévue pour les personnes de 65 ans et plus et pour les personnes présentant

---

des comorbidités à risque de formes graves de COVID-19.

En conclusion, cette campagne de vaccination est l'une des plus grandes mise en place dans notre pays. C'est la première fois qu'a lieu une mobilisation aussi massive autour d'un vaccin. En septembre 2021, une grande part (72 %) de la population française est complètement vaccinées. Les scientifiques estiment qu'avec le variant Delta, l'immunité collective sera atteinte à 90 % de vaccination ou primo-infectée. Le gouvernement a réussi petit à petit à convaincre les français réticents en adoptant des mesures strictes, par exemple le passe sanitaire. Cependant, il reste des efforts à produire pour convaincre les derniers vaccino-sceptiques pour atteindre l'immunité collective.

La vaccination sera-t-elle envisagée annuellement en même temps que le vaccin de la grippe ? A la fin de cette campagne de vaccination, sera-t-il possible d'envisager un retour à la vie d'avant pandémie ?

# Annexes



# Annexe A

## Mesures barrières



FIGURE A.1 – Les mesures barrières, d’après le ministère des solidarités et de la santé et Santé publique France.



---

# Annexe B

## Liste des comorbidités

- pathologies cardio-vasculaires :
  - hypertension artérielle compliquée (notamment complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales),
  - antécédent d'accident vasculaire cérébral,
  - antécédent de chirurgie cardiaque,
  - insuffisance cardiaque ;
  - antécédents de coronaropathie
- diabète de types 1 et 2 ;
- pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale, notamment :
  - broncho pneumopathie obstructive,
  - insuffisance respiratoire,
  - asthme sévère,
  - fibrose pulmonaire,
  - syndrome d'apnées du sommeil,
  - mucoviscidose ;
- insuffisance rénale chronique ;
- obésité avec indice de masse corporelle  $\geq 30$  ;
- cancer ou hémopathie maligne ;
- maladies hépatiques chroniques, en particulier la cirrhose ;
- immunodépression congénitale ou acquise ;
- syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie ;
- pathologies neurologiques :
  - maladies du motoneurone,
  - myasthénie grave,
  - sclérose en plaques,
  - maladie de Parkinson,
  - paralysie cérébrale,
  - quadriplégie ou hémiplégie,
  - tumeur maligne primitive cérébrale,
  - maladie cérébelleuse progressive ;
- troubles psychiatriques ;
- démence.

FIGURE B.1 – Liste des comorbidités à risque de développer une forme sévère de COVID-19, d'après Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2, HAS, actualisée le 01/03/2021.

---

# Annexe C

## Infographie : prise en charge d'une anaphylaxie post-vaccination

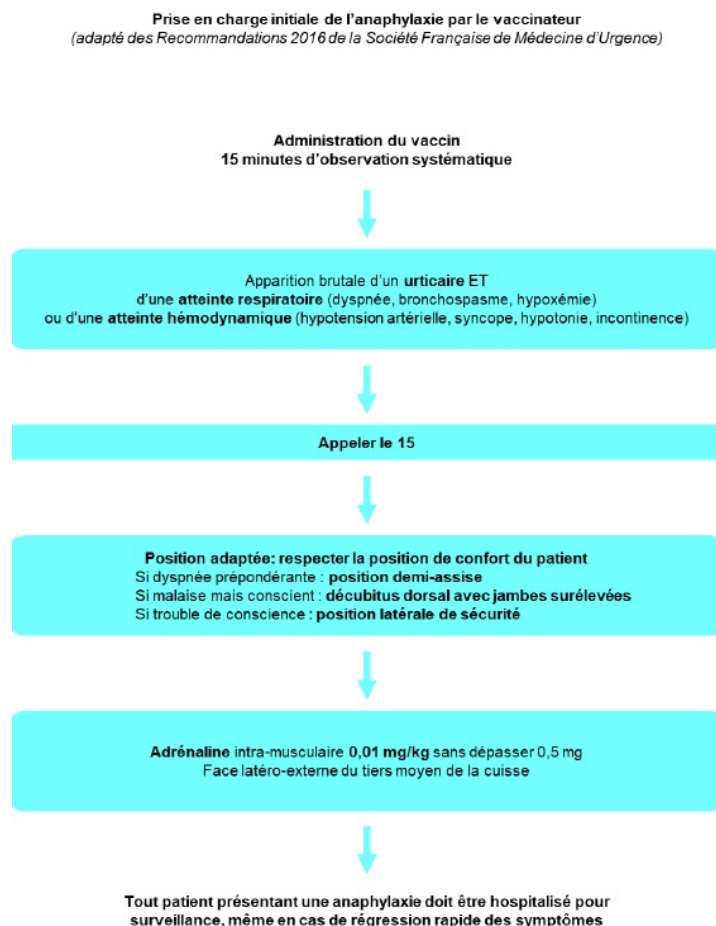


FIGURE C.1 – Infographie pour la prise en charge initiale de l'anaphylaxie par le vaccinateur, d'après le portfolio "Vaccination anti-COVID" à destination des vaccinateurs, p57.

---

# Bibliographie

- [H] Institut Pasteur : Qu'est-ce que l'immunité collective ?  
<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/qu-est-ce-que-immunite-collective>. (Cité page 1)
- [2] L. Piroth, J. Cottenet, A.-S. Mariet, P. Bonniaud, M. Blot, P. Tubert-Bitter, and C. Quantin, “Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza : a nationwide, population-based retrospective cohort study,” *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 9, no. 3, pp. 251–259, 2021. (Cité page 1)
- [3] Etude Drees : En 2020, trois Ehpad sur quatre ont eu au moins un résident infecté par la Covid-19.  
<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-07/ER1196.pdf>. (Cité pages 2, 69 et 87)
- [4] C. Wang, P. W. Horby, F. G. Hayden, and G. F. Gao, “A novel coronavirus outbreak of global health concern,” *The Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 470–473, 2020. (Cité pages 3 et 21)
- [5] N. Kirtipal, “From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses,” p. 15, 2020. (Cité pages xiii, 3, 4, 5 et 8)
- [6] Santé publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>. (Cité page 3)
- [7] A. A. T. Naqvi, K. Fatima, T. Mohammad, U. Fatima, I. K. Singh, A. Singh, S. M. Atif, G. Hariprasad, G. M. Hasan, and M. I. Hassan, “Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies : Structural genomics approach,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, vol. 1866, p. 165878, Oct. 2020. (Cité pages 4 et 5)
- [8] P. Zhou, X.-L. Yang, X.-G. Wang, B. Hu, L. Zhang, W. Zhang, H.-R. Si, Y. Zhu, B. Li, C.-L. Huang, H.-D. Chen, J. Chen, Y. Luo, H. Guo, R.-D. Jiang, M.-Q. Liu,

- Y. Chen, X.-R. Shen, X. Wang, X.-S. Zheng, K. Zhao, Q.-J. Chen, F. Deng, L.-L. Liu, B. Yan, F.-X. Zhan, Y.-Y. Wang, G.-F. Xiao, and Z.-L. Shi, “A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin,” *Nature*, vol. 579, pp. 270–273, Mar. 2020. (Cité page 4)
- [9] S. K. Mishra and T. Tripathi, “One year update on the COVID-19 pandemic : Where are we now?,” *Acta Tropica*, vol. 214, p. 105778, Feb. 2021. (Cité pages 4 et 7)
- [10] I. Astuti, “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) : An overview of viral structure and host response,” *Metabolic Syndrome*, p. 6, 2020. (Cité page 6)
- [11] Le cycle viral du SARS-CoV-2. <https://arbre-des-connaissances-apsr.org/2020/05/29/le-cycle-viral-de-sars-cov-2/>. (Cité pages xiii et 8)
- [12] Y.-R. Guo, Q.-D. Cao, Z.-S. Hong, Y.-Y. Tan, S.-D. Chen, H.-J. Jin, K.-S. Tan, D.-Y. Wang, and Y. Yan, “The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status,” *Military Medical Research*, vol. 7, no. 1, pp. 1–10, 2020. (Cité page 7)
- [13] “Info Coronavirus COVID-19 - Comprendre la COVID-19.” (Cité pages 8 et 9)
- [14] “Indicateurs de suivi de l’épidémie de COVID-19 - data.gouv.fr.” (Cité page 9)
- [15] Y. Liu, A. A. Gayle, A. Wilder-Smith, and J. Rocklöv, “The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus,” *Journal of travel medicine*, 2020. (Cité page 9)
- [16] Haut Conseil de la Santé Publique : Avis relatif aux signes cliniques d’orientation diagnostique du COVID-19. (Cité page 9)
- [17] INSPQ, “Revue rapide de la littérature scientifique : proportion de personnes asymptomatiques, leur réponse immunitaire et leur potentiel de transmission de la COVID-19,” p. 11, Nov. 2020. (Cité page 9)
- [18] Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes. <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoïdes.html>. (Cité page 11)
- [19] Cours du Pr. Soulas-Sprauel : Mécanisme d’échappement à l’immunité anti-infectieuse. (Cité pages xiii et 12)
- [20] S. Sato and H. Kiyono, “The mucosal immune system of the respiratory tract,” *Current opinion in virology*, vol. 2, no. 3, pp. 225–232, 2012. (Cité page 11)
- [21] A. H. Newton, A. Cardani, and T. J. Braciale, “The host immune response in respiratory virus infection : balancing virus clearance and immunopathology,” in *Seminars in immunopathology*, vol. 38, pp. 471–482, Springer, 2016. (Cité page 11)

- [22] D. Blanco-Melo, B. E. Nilsson-Payant, W.-C. Liu, S. Uhl, D. Hoagland, R. Møller, T. X. Jordan, K. Oishi, M. Panis, D. Sachs, *et al.*, “Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19,” *Cell*, vol. 181, no. 5, pp. 1036–1045, 2020. (Cité page 11)
- [23] C. G. Ziegler, S. J. Allon, S. K. Nyquist, I. M. Mbanjo, V. N. Miao, C. N. Tzouanas, Y. Cao, A. S. Yousif, J. Bals, B. M. Hauser, *et al.*, “SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues,” *Cell*, vol. 181, no. 5, pp. 1016–1035, 2020. (Cité page 11)
- [24] S. F. Pedersen, Y.-C. Ho, *et al.*, “SARS-CoV-2 : a storm is raging,” *The Journal of clinical investigation*, vol. 130, no. 5, 2020. (Cité page 12)
- [25] Haute autorité de Santé. Aspects immunologiques et virologiques de l’infection par le SARS-CoV-2. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport\\_-\\_immunit%C3%A9\\_au\\_cours\\_de\\_linfection\\_par\\_le\\_sars-cov-2\\_2020-11-30\\_17-25-10\\_860.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_-_immunit%C3%A9_au_cours_de_linfection_par_le_sars-cov-2_2020-11-30_17-25-10_860.pdf). (Cité page 13)
- [26] C. Cervia, J. Nilsson, Y. Zurbuchen, A. Valaperti, J. Schreiner, A. Wolfensberger, M. E. Raebler, S. Adamo, M. Emmenegger, S. Hasler, *et al.*, “Systemic and mucosal antibody secretion specific to sars-cov-2 during mild versus severe covid-19,” *BioRxiv*, 2020. (Cité page 13)
- [27] Haute autorité de Santé. Avis n° 2021.0015/AC/SEAP du 15 mars 2021 du collège de la HAS relatif à la détection antigénique rapide du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasal (TDR, TROD et autotest). [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/ac\\_2021\\_0015\\_tdr\\_trod\\_autotest\\_antigeniques\\_nasal\\_salivaire\\_sars-cov-2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/ac_2021_0015_tdr_trod_autotest_antigeniques_nasal_salivaire_sars-cov-2.pdf). (Cité page 14)
- [28] Généralités sur les virus. <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/generalites-sur-les-virus/variation-genetique#:~:text=Les%20m%C3%A9canismes%20principaux%20qui%20entra%C3%A9nent,celle%20de%20le%20r%C3%A9assortiment>. (Cité page 15)
- [29] mesvaccins.net. <https://www.mesvaccins.net/web/news/16853-covid-19-que-faut-il-penser-des-mutations-du-virus>. (Cité page 15)
- [30] Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>. (Cité page 16)
- [31] Santé publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection->



- [a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-22-juillet-2021](#). (Cité page 17)
- [32] M. d. S. e. d. l. Santé and M. d. S. e. d. l. Santé, *Le développement du médicament*. Mar. 2021. Publication Title : Ministère des Solidarités et de la Santé. (Cité page 17)
- [33] P. M. Heaton, “The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse,” *New England Journal of Medicine*, vol. 383, no. 20, pp. 1986–1988, 2020. (Cité pages xiii et 19)
- [34] A. B. Sabin *et al.*, “Research on dengue during World War II.,” *American journal of tropical Medicine and Hygiene*, vol. 1, no. 1, pp. 30–50, 1952. (Cité page 19)
- [35] Mesvaccins.net  
<https://www.mesvaccins.net/web/news/13245-dengvaxia-le-vaccin-de-sanofi-pasteur-contre-la-dengue-est-autorise-dans-les-pays-de-l-union-europeenne>. (Cité page 19)
- [36] Y. C. Kim, B. Dema, and A. Reyes-Sandoval, “COVID-19 vaccines : breaking record times to first-in-human trials,” *npj Vaccines*, vol. 5, p. 34, Dec. 2020. (Cité pages xiii, 19 et 20)
- [37] M. R. Gaudinski, K. V. Houser, K. M. Morabito, Z. Hu, G. Yamshchikov, R. S. Rothwell, N. Berkowitz, F. Mendoza, J. G. Saunders, L. Novik, *et al.*, “Safety, tolerability, and immunogenicity of two Zika virus DNA vaccine candidates in healthy adults : randomised, open-label, phase 1 clinical trials,” *The Lancet*, vol. 391, no. 10120, pp. 552–562, 2018. (Cité page 19)
- [38] “SRAS,” Oct. 2015. (Cité page 20)
- [39] S. P. Teo, “Review of COVID-19 vaccines and its evidence in older adults,” *Ann Geriatr Med Res*, 2021. (Cité pages 20 et 32)
- [40] RCP vaccin Comirnaty<sup>®</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf). (Cité page 22)
- [41] RCP vaccin Spikevax<sup>®</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf). (Cité page 22)
- [42] RCP vaccin Vaxzevria<sup>®</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf). (Cité page 22)
- [43] RCP vaccin Janssen [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf). (Cité page 22)

- [44] J. A. Wolff, R. W. Malone, P. Williams, W. Chong, G. Acsadi, A. Jani, and P. L. Felgner, “Direct gene transfer into mouse muscle in vivo,” *Science*, vol. 247, no. 4949, pp. 1465–1468, 1990. (Cité page 23)
- [45] N. Pardi, M. J. Hogan, F. W. Porter, and D. Weissman, “mRNA vaccines—a new era in vaccinology,” *Nature reviews Drug discovery*, vol. 17, no. 4, p. 261, 2018. (Cité page 23)
- [46] M. Alberer, U. Gnad-Vogt, H. S. Hong, K. T. Mehr, L. Backert, G. Finak, R. Gottardo, M. A. Bica, A. Garofano, S. D. Koch, *et al.*, “Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults : an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial,” *The Lancet*, vol. 390, no. 10101, pp. 1511–1520, 2017. (Cité page 23)
- [47] F. Doener, H. S. Hong, I. Meyer, K. Tadjalli-Mehr, A. Daehling, R. Heidenreich, S. D. Koch, M. Fotin-Mleczek, and U. Gnad-Vogt, “RNA-based adjuvant CV8102 enhances the immunogenicity of a licensed rabies vaccine in a first-in-human trial,” *Vaccine*, vol. 37, no. 13, pp. 1819–1826, 2019. (Cité page 23)
- [48] G. Maruggi, C. Zhang, J. Li, J. B. Ulmer, and D. Yu, “mRNA as a transformative technology for vaccine development to control infectious diseases,” *Molecular Therapy*, vol. 27, no. 4, pp. 757–772, 2019. (Cité page 24)
- [49] Infovac Suisse, <https://www.infovac.ch/fr/>. (Cité pages xiii et 24)
- [50] M. J. Mulligan, K. E. Lyke, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, K. Neuzil, V. Raabe, R. Bailey, K. A. Swanson, *et al.*, “Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults,” *Nature*, vol. 586, no. 7830, pp. 589–593, 2020. (Cité page 25)
- [51] E. E. Walsh, R. W. Frenck, A. R. Falsey, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, K. Neuzil, M. J. Mulligan, R. Bailey, K. A. Swanson, P. Li, K. Koury, W. Kalina, D. Cooper, C. Fontes-Garfias, P.-Y. Shi, O. Türeci, K. R. Tompkins, K. E. Lyke, V. Raabe, P. R. Dormitzer, K. U. Jansen, U. Sahin, and W. C. Gruber, “Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates,” *N Engl J Med*, vol. 383, no. 25, pp. 2439–2450, 2020. (Cité pages xiii, 25, 27 et 28)
- [52] F. P. Polack, S. J. Thomas, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, J. L. Perez, G. Pérez Marc, E. D. Moreira, C. Zerbini, R. Bailey, K. A. Swanson, S. Roychoudhury, K. Koury, P. Li, W. V. Kalina, D. Cooper, R. W. Frenck, L. L. Hammitt, O. Türeci, H. Nell, A. Schaefer, S. Ünal, D. B. Tresnan, S. Mather, P. R. Dormitzer, U. Şahin, K. U. Jansen, and W. C. Gruber, “Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine,” *N Engl J Med*, vol. 383, no. 27, pp. 2603–2615, 2020. (Cité pages xiii, 29, 30 et 31)

- 
- [53] N. Dagan, N. Barda, E. Kepten, O. Miron, S. Perchik, M. A. Katz, M. A. Hernán, M. Lipsitch, B. Reis, and R. D. Balicer, “BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting,” *New England Journal of Medicine*, 2021. (Cité page 32)
- [54] Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Avis de l’ANSM concernant la seconde dose du vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech <https://ansm.sante.fr/actualites/avis-de-lansm-concernant-la-seconde-dose-du-vaccin-comirnaty-de-pfizer-biontech>. (Cité page 32)
- [55] Organisation mondiale de la santé. Recommandations provisoires pour l’utilisation du vaccin anti-COVID-19 Pfizer-BioNTech, BNT162b2, en vertu du protocole OMS d’autorisation d’utilisation d’urgence <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342278/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BNT162b2-2021.2-fre.pdf>. (Cité page 32)
- [56] Haute autorité de Santé. Décision n° 2021.0023 /DC/SEESP du 22 janvier 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la modification du schéma vaccinal contre le SARS-CoV-2 dans le contexte épidémique nouveau. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/decision\\_2021\\_0023\\_dcseesp\\_22\\_janvier\\_2021\\_modification\\_schema\\_vaccinal\\_sarscov2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/decision_2021_0023_dcseesp_22_janvier_2021_modification_schema_vaccinal_sarscov2.pdf). (Cité page 32)
- [57] Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/effets-indesirables-lies-aux-vaccins-autorises-contre-la-covid-19-ce-quil-faut-savoir>. (Cité page 33)
- [58] Article L.5121-22 du code de la santé publique. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000025086407](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025086407). (Cité page 33)
- [59] Article R.5121-161 du code de la santé publique [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000026596852/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000026596852/). (Cité page 33)
- [60] Article R.5121-152 du code de la santé publique [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000028083982/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982/). (Cité page 34)
- [61] Portefolio "vaccination anti-COVID" à destination des vaccinoteurs, p 54. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/portfolio\\_vaccination\\_anticoVID\\_professionnels\\_de\\_sante.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/portfolio_vaccination_anticoVID_professionnels_de_sante.pdf). (Cité page 34)
- [62] Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°13 : période du 02 avril 2021 au 15 avril 2021. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/23/20210423-covid-19-vaccins-comirnaty-rapport-13-02-04-2021-15-04-2021-3.pdf>. (Cité page 34)
-

- [63] “Avis relatif à l’actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab),” p. 88, Jan. 2021. (Cité pages 35 et 37)
- [64] D. Wootton, “Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19,” *New England Journal of Medicine*, vol. 384, no. 8, pp. 693–704, 2021. (Cité page 36)
- [65] COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators, “Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19 : a prospective cohort study,” *Intensive Care Medicine*, vol. 47, pp. 60–73, Jan. 2021. (Cité page 36)
- [66] J. Sundararaj Stanleyraj, N. Sethuraman, R. Gupta, S. Thiruvoth, M. Gupta, and A. Ryo, “Treating COVID-19 : are we missing out the window of opportunity?,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 76, no. 2, pp. 283–285, 2021. (Cité pages xiii, 36 et 37)
- [67] R. L. Gottlieb, A. Nirula, P. Chen, J. Boscia, B. Heller, J. Morris, G. Huhn, J. Cardona, B. Mocherla, V. Stosor, I. Shawa, P. Kumar, A. C. Adams, J. Van Naarden, K. L. Custer, M. Durante, G. Oakley, A. E. Schade, T. R. Holzer, P. J. Ebert, R. E. Higgs, N. L. Kallewaard, J. Sabo, D. R. Patel, P. Klekotka, L. Shen, and D. M. Skovronsky, “Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19 : A Randomized Clinical Trial,” *JAMA*, vol. 325, no. 7, pp. 632–644, 2021. (Cité page 37)
- [68] D. M. Weinreich, S. Sivapalasingam, T. Norton, S. Ali, H. Gao, R. Bhore, B. J. Musser, Y. Soo, D. Rofail, J. Im, *et al.*, “REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19.,” *N Engl J Med*, pp. 238–251, 2021. (Cité page 38)
- [69] “RCP Bamlanivimab,” Feb. 2021. (Cité page 39)
- [70] Haute autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. 30 novembre 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/strategie\\_de\\_vaccination\\_contre\\_le\\_sars-cov-2\\_2020-11-30\\_10-40-59\\_242.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_2020-11-30_10-40-59_242.pdf). (Cité page 40)
- [71] E. Vasileiou, C. R. Simpson, C. Robertson, T. Shi, S. Kerr, U. Agrawal, A. Akbari, S. Bedston, J. Beggs, D. Bradley, *et al.*, “Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland : national prospective cohort study of 5.4 million people,” 2021. (Cité page 42)
- [72] Haute autorité de Santé. Covid-19 : quelle stratégie vaccinale pour les moins de 55 ans ayant déjà reçu une dose d’AstraZeneca ? [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_](https://www.has-sante.fr/jcms/p_)

- [3260335/fr/covid-19-quelle-strategie-vaccinale-pour-les-moins-de-55-ans-ayant-deja-recu-une-dose-d-astrazeneca](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_6_avril_2021pdf.pdf). (Cité page 42)
- [73] Conseil d’Orientation de la Stratégie Vaccinale. Avis du 6 avril 2021 : Elargissement des priorités d’accès à la vaccination antiCovid-19 - mise à jour du 7 mai 2021 [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis\\_du\\_cosv\\_6\\_avril\\_2021pdf.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_6_avril_2021pdf.pdf). (Cité page 43)
- [74] Décret n°2020-1691 du 25 décembre 2020 relatif aux mesures générales nécessaires pour faire face à l’épidémie de Covid-19 dans le cadre de l’état d’urgence sanitaire <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042739451>. (Cité page 45)
- [75] Décret n°2021-248 du 4 mars 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l’épidémie de covid-19 dans le cadre de l’état d’urgence <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000043216584>. (Cité page 45)
- [76] Haute autorité de Santé. Avis n° 2021.0023/AC/SEESP du 25 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l’élargissement des compétences vaccinales dans le cadre de la campagne de vaccination de masse contre le SARS-COV-2. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/avis\\_n2021.0023\\_ac\\_seesp\\_du\\_25\\_mars\\_2021\\_du\\_college\\_de\\_la\\_has\\_relatif\\_a\\_lelargissement\\_des\\_competences\\_vaccinales\\_dans\\_le\\_ca.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/avis_n2021.0023_ac_seesp_du_25_mars_2021_du_college_de_la_has_relatif_a_lelargissement_des_competences_vaccinales_dans_le_ca.pdf). (Cité page 46)
- [77] <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/media/73479/download>. (Cité page 49)
- [78] <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/vivre-dans-un-ehpad/les-differents-etablissements-medicalises/les-ehpad>. (Cité page 50)
- [79] Article L.313-12 du code de l’action sociale et des familles. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000042684324](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042684324). (Cité page 50)
- [80] Article D312-155-0 du code de l’action sociale et des familles. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000033072919](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033072919). (Cité page 50)
- [81] Article L5126-6-1 du code de la santé publique. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000021940836](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021940836). (Cité page 51)
- [82] Insee. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291#:~:text=Au%201er%20janvier%202020,%2C7%20%25%20deux%20ans%20auparavant>. (Cité page 55)
- [83] E. Crétel, I. Veen, A. Pierres, P. Bongrand, and G. Gavazzi, “Immunosénescence et infections, mythe ou réalité?,” *Médecine et maladies infectieuses*, vol. 40, no. 6, pp. 307–318, 2010. (Cité pages 55 et 56)

- [84] Haute autorité de Santé. Décision n° 2020.0278/DC/SEESP du 27 novembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 - Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner ». [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3221387/fr/decision-n-2020-0278/dc/seesp-du-27-novembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-de-la-recommandation-vaccinale-intitulee-strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221387/fr/decision-n-2020-0278/dc/seesp-du-27-novembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-de-la-recommandation-vaccinale-intitulee-strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner). (Cité page 56)
- [85] Santé publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 26 novembre 2020 <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-26-novembre-2020>. (Cité page 57)
- [86] Santé publique France. COVID-19 : point épidémiologique n°61 du 29 avril 2021 <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-29-avril-2021>. (Cité pages xiii, 57 et 58)
- [87] Site du ministère de la santé, <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/>. (Cité page 60)
- [88] Article R.4127-36 du code de la santé publique [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043588188/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043588188/). (Cité page 60)
- [89] M. Muller, “728 000 résidents en établissements d’hébergement pour personnes âgées en 2015,” 2017. (Cité pages 67 et 70)
- [90] Observatoire Geodes, <https://geodes.santepubliquefrance.fr>. (Cité page 68)
- [91] Portail territorial de la Nouvelle-Aquitaine, Agence régionale pour l’Orientation, et la Formation l’Emploi Nouvelle-Aquitaine. (Cité page 83)
- [92] Site de l’ARS, <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/la-population-et-ses-caracteristiques-en-nouvelle-aquitaine>. (Cité pages xiv et 83)
- [93] Etude DGOS-DGCS-DREES, Quelle est la couverture vaccinale contre la Covid-19 des professionnels exerçant dans la santé? (Cité page 84)
- [94] Santé publique France, CoviPrev : une enquête pour suivre l’évolution des comportements et de la santé mentale pendant l’épidémie de COVID-19

- <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/coviprev-une-enquete-pour-suivre-l-evolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie-de-covid-19#block-325952>. (Cité pages xiv et 85)
- [95] Etude UNIGE et HUG, Qui sont les personnes qui se vaccinent contre la Covid-19? <https://www.unige.ch/communication/communiques/2021/qui-se-vaccine-contre-la-covid-19/>. (Cité page 86)
- [96] A. Spire, L. Silberzan, N. Bajos, E. study group, *et al.*, “Social inequalities in hostility toward vaccination against covid-19,” *medRxiv*, 2021. (Cité page 86)
- [97] Institut Jean Jaures : Vaccins : La piqûre de défiance <https://www.jean-jaures.org/publication/vaccins-la-piqure-de-defiance/>. (Cité pages 86 et 91)
- [98] Santé Publique France, <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/etude-de-couverture-vaccinale-contre-la-covid-19-chez-les-professionnels-et-les-residents-des-etablissements-medico-sociaux>. (Cité page 87)

## Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.





## Résumé

La vaccination Covid a débuté en France le 27 décembre 2020. Un approvisionnement différencié des Ehpad est mis en place : un circuit via les officines de ville (flux A) et un autre via des établissements de santé pivots (congélo-porteurs) (flux B).

L'objectif principal de ce travail est d'analyser les couvertures vaccinales (CV) obtenues contre la COVID-19 chez les résidents et les professionnels de santé (PS) des Ehpad de Nouvelle-Aquitaine (NA), en fonction du flux d'approvisionnement du vaccin Comirnaty<sup>®</sup>, après un trimestre de campagne. L'objectif secondaire est d'analyser l'évolution de la CV en Ehpad à partir des données de Santé Publique France (SpF), après 8 mois de campagne vaccinale.

Les CV sont estimées à l'aide d'une extraction de la base VAC-SI. Au total, 883 Ehpad de NA sont représentés, 647 dans le flux A et 236 dans le flux B. La CV des PS est de 33,4 % et celle des résidents est de 65,98 % après deux doses de vaccin. De plus, la CV des résidents en Ehpad du flux A est de 72,2 % contre 54,4 % pour les résidents du flux B, après deux doses de vaccin Comirnaty<sup>®</sup>.

Une surestimation des CV estimées à partir du SI-VAC est observée notamment sur le flux A. En effet, de nombreuses personnes non résidentes Ehpad se sont vu proposer des vaccinations afin de ne pas perdre de doses quand un flacon multidoses était ouvert. Ces surestimations ont conduit SpF à revoir ses propres estimations et se baser sur d'autres sources de données.

Cette étude montre qu'il est difficile de mettre en place, dans l'urgence en période de pandémie, des outils permettant d'obtenir des CV non biaisées, et d'adapter ces outils aux réalités du terrain. Elle montre aussi comment le terrain a dû s'adapter pour utiliser des flacons multidoses afin de ne pas gaspiller une ressource rare en début de vaccination. Il est important de réfléchir pour l'avenir à adapter l'outil VAC-SI et de mieux informer et former les utilisateurs à leur usage.

Enfin, il convient de noter que les CV sont évolutives et la campagne de vaccination se poursuit en France.

## Discipline

Pharmacie hospitalière

## Mots-clés

Vaccination, COVID-19, SARS-CoV-2, Ehpad, personne âgée, approvisionnement.

## Intitulé et adresse de l'UFR

Université de Bordeaux – UFR Sciences Pharmaceutiques – 146 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex.