

VACCINS CONTRE LE SARS-CoV-2

9 JUILLET 2020

UNE STRATEGIE DE VACCINATION

CARE – Comité scientifique COVID-19 – Comité Vaccin COVID-19

Membres du CARE

Françoise Barré-Sinoussi, Présidente
Laëtitia Atlani-Duault
Sylviane Muller
Jean-Philippe Spano

Membres du Conseil scientifique COVID-19

Jean-François Delfraissy, Président
Daniel Benamouzig
Pierre-Louis Druais
Arnaud Fontanet
Bruno Lina
Yazdan Yazdanpanah

Membres du Comité Vaccin COVID-19¹

Marie-Paule Kieny, Présidente
Brigitte Autran
Alain Fischer
Xavier de Lamballerie
Odile Launay

Cet avis a été transmis aux autorités nationales le 9 juillet 2020 à 16H30.

Cet avis a vocation à être rendu public.

La recherche pour un vaccin anti-COVID-19 est de plus en plus active à l'échelle internationale. De nombreux essais sont en cours. Bien que l'utilisation d'un vaccin soit soumise aujourd'hui aux incertitudes et inconnues scientifiques (efficacité, disponibilité à moyen ou long terme, type de vaccins...), il est dès à présent crucial d'élaborer une stratégie vaccinale nationale, afin que cet outil puisse être intégré efficacement dans la stratégie plus globale de lutte contre l'épidémie COVID-19 dès sa disponibilité.

¹ Composition complète du Comité Vaccin COVID-19 : Brigitte Autran, Christophe Bardin, Bernard Fanget, Alain Fischer, Bernard Fritzell, Marie-Paule Kieny, Xavier de Lamballerie, Odile Launay, Isabelle Parent, Stéphane Paul, Claire-Anne Siegrist, Michel de Wilde. Observateurs : Bertrand Schwartez, Jérôme Weinbach.

En ce début d'été 2020, la pandémie de COVID-19, qui a touché l'Europe en février 2020, a considérablement ralenti en Europe. Bien que le virus circule toujours au sein de la population, les mesures de lutte contre la pandémie mises en place par les pays européens, dont la mesure stratégique de confinement, ont permis de contrôler en grande partie cette circulation active, en la combinant avec une stratégie de tests, isolement et suivi des contacts. Cependant, des clusters de taille importante sont intervenus récemment au Royaume-Uni, Allemagne, Portugal et Espagne. Au niveau mondial, la pandémie se diffuse de façon très large aux Etats-Unis, en Amérique Centrale, du Sud, en Afrique du Sud et en Inde. Ceci fait craindre une reprise de la pandémie en Europe avant la fin de l'année 2020. Une autre possibilité non exclusive est que le virus s'installe de façon plus chronique dans le moyen terme.

À l'issue de ce premier passage du virus, l'immunité collective est évaluée à partir de données séroépidémiologiques à un niveau faible dans les différents pays européens de l'ordre de 6 à 15% maximum.

Par ailleurs, à ce jour aucun traitement antiviral direct efficace n'a été identifié même si la recherche thérapeutique se poursuit. La recherche, à l'échelle mondiale pour la mise au point d'un vaccin anti COVID-19 est particulièrement active. Dès lors, il est crucial que la France réfléchisse à une stratégie vaccinale qui fixe la doctrine de la vaccination, et ce, en amont de la disponibilité d'un vaccin potentiellement efficace. De nombreuses inconnues persistent sur le plan scientifique, mais il est indispensable d'avancer vers l'élaboration de cette stratégie vaccinale afin d'anticiper des questions aussi fondamentales que « qui vacciner et comment » dès qu'un vaccin sera disponible. Si une vaccination obligatoire n'est ni souhaitable ni envisageable, une stratégie de vaccination fondée sur des choix purement individuels peut manquer d'efficacité et se révéler injuste socialement. Il est préconisé de mettre en œuvre une stratégie de vaccination organisée, dont les principes généraux doivent associer l'ensemble des acteurs concernés, à commencer par nos concitoyens.

Afin d'établir les grandes lignes d'une stratégie vaccinale pour la France, un groupe mixte multidisciplinaire constitué de membres du Comité Analyse Recherche Expertise (CARE) COVID-19, du Comité scientifique vaccins COVID-19 et du Conseil scientifique COVID-19 a été mis en place. Ce groupe de réflexion a dégagé cinq points principaux de connaissance et de réflexions nécessaires à l'élaboration d'une stratégie vaccinale COVID-19 :

- 1. Les différentes types d'immunité et leur importance dans la construction d'une stratégie vaccinale contre le COVID-19.**
- 2. Les principales caractéristiques des vaccins actuellement en phase de développement.** Une visibilité sur les différentes options vaccinales permettra à la France de faire les meilleurs choix en fonction des besoins identifiés (populations cibles, temporalité de l'accès...) mais aussi des contraintes logistiques (opérationnalité de la vaccination, ressources humaines en charge de la vaccination, enjeux économiques...).
- 3. Les populations cibles de cette vaccination COVID-19, avec une priorisation d'accès** en fonction des risques sanitaires, des populations à risques professionnels, des emplois stratégiques ainsi que de caractéristiques socio-éco-démographiques. Le

ciblage des populations prioritaires est une composante cruciale de la stratégie vaccinale.

4. **Les modalités de vaccination**, prenant notamment en compte le nombre de doses de vaccin à administrer et la diversité des professionnels en charge de la vaccination.
5. **Les enjeux sociétaux liés à la vaccination, visant à renforcer l'adhésion de nos concitoyens aux vaccins disponible**, constituent une condition essentielle de la réussite d'une campagne vaccinale, quelle que soit son échelle. La réticence à la vaccination en France est un phénomène connu, ayant fait l'objet de travaux de sciences humaines et sociales et largement étudié dans le cas de la vaccination grippale. Une campagne de vaccination contre la COVID-19 pourrait se heurter aux réticences d'une partie de nos concitoyens, comme le suggèrent certaines enquêtes. Dans un contexte de défiance et en présence d'enjeux industriels, la vaccination se prête aux controverses publiques voire au conspirationnisme. Afin de ne pas renouveler l'échec de la vaccination anti-grippale de 2009, un ensemble de propositions relatives à la communication et à la transparence, ainsi qu'une démarche participative associant des citoyens sont ici développées.

I. Immunologie, SARS-CoV-2 et vaccin

Le système immunitaire humain a été ou est exposé aux coronavirus émergents SARS-CoV-1, MERS-CoV, qui ont épargné la population française, et à 4 coronavirus endémiques faiblement pathogènes : HCoV-OC43, -HKU1, -NL63 et -229E. On dispose de données sur la réponse immune à l'égard des 2 premiers mais peu sur les autres coronavirus.

Aucun corrélat immun de protection contre le SARS-CoV2 n'est encore établi et les données sur les réponses immunes anti-SARS-CoV2 au cours de l'infection naturelle, rapidement publiées ces derniers mois, sont encore parcellaires et relèvent souvent de techniques de détection hétérogènes et non standardisées. Les données actuelles sont résumées ci-dessous :

A. Réponses immunes contre le SARS-CoV-2 au cours de l'infection par SARS-Cov2

- **Réponses humorales (Anticorps):**

La quasi-totalité des patients infectés développent une réponse anticorps avec un temps médian de séroconversion des IgG de 11 jours après l'apparition des symptômes, atteignant un pic à J30. Ces taux d'anticorps corréleront de façon positive avec l'âge et la sévérité de la maladie, les patients asymptomatiques ayant des taux plus faibles. Si dans certains cas les taux d'anticorps décroissent précocement, ils persistent néanmoins chez la majorité des convalescents. Une fraction faible mais indéterminée de sujets infectés, souvent a- ou paucisymptomatiques, ne développent pas d'anticorps détectables plus de 2 mois après la guérison, ou ne les ont développés que de façon transitoire, malgré l'absence de déficit immunitaire connu. Il n'y a encore à ce jour que peu, voire pas d'information disponible sur la réponse immune au niveau des muqueuses, en particulier la production d'Ac d'isotype IgA.

Les Ac sont majoritairement dirigés contre les protéines de nucléocapside (NP : 95%) et la glycoprotéine spike S : 100%).

Les patients produisent des anticorps neutralisants (AcN) détectables en phase de convalescence, dirigés contre la glycoprotéine Spike. Les AcN présents dans les sérums de convalescents sont fortement corrélés aux taux globaux d'anticorps, et particulièrement aux titres d'anticorps dirigés contre le site de liaison au récepteur (RBD), ce qui suggère que les IgG anti-S-RBD puissent être prédictifs de l'activité neutralisante. On n'a pas observé de réactivité croisée entre Anticorps anti-SARS CoV-2 dirigés contre la protéine Spike et d'autres coronavirus à l'exception de quelques AC monoclonaux anti-S. Par contre, une réactivité croisée entre Ac dirigés contre la protéine NP semble exister.

Il est postulé que ces AcN exercent un effet protecteur contre l'infection; de ce fait, des thérapies par plasmas de sujets convalescents du SARS-CoV-2 sont en cours d'évaluation. Cependant il a été suggéré que des anticorps non neutralisants anti-SARS-CoV2 puissent participer à la pathogénicité de la maladie. En effet des titres élevés d'anticorps ont été rapportés dans des formes sévères (Zhang et al., 2020). Un mécanisme de facilitation de l'infection ou de l'inflammation pourrait alors intervenir. Les données de modèles animaux d'infection par SARS-CoV1 et Mers-CoV ont montré que la présence d'anticorps liant le virus en l'absence d'AcN pourrait aggraver la maladie par un mécanisme de facilitation de la réplication virale de type « antibody disease enhancement » (ADE) ou par la formation de dépôts tissulaires de complexes immuns sources d'inflammation.

- **Réponses immunes cellulaires :**

Les réponses immunes cellulaires (lymphocytes T CD8 et CD4) au SARS-CoV2 ont été respectivement détectées chez ~70% et 100% des convalescents. Des réponses T de type Th1 et multifonctionnelles ont été mises en évidence. Cependant, leur valeur protectrice n'est pas connue. L'intensité des réponses T CD4⁺ dirigées contre la NP corrèle de façon significative avec le taux d'AcN, suggérant qu'une clairance efficace du virus requiert les 2 types de réponses. Ces réponses cellulaires sont majoritairement dirigées contre les protéines S, M et NP et six régions d'épitopes immunodominants ont été identifiées. L'analyse de la diversité des réponses et leur persistance nécessitera des études complémentaires. Des réponses T CD4⁺ anti-SARS-CoV-2, de faible intensité, dirigées essentiellement contre la NP et plus rarement contre S, ont été détectées chez ~40%-60% des sujets non exposés ce qui fait évoquer l'hypothèse d'une immunité croisée T avec des coronavirus endémiques. Leur caractère potentiellement protecteur n'est pas connu.

Des réponses immunes cellulaires de type Th2 pourraient également aggraver l'infection pulmonaire par un mécanisme immun, comme le suggèrent des modèles animaux d'infection à SARS-CoV1 où l'induction de réponses immunes Th2 par des candidats vaccins inactivés ou sous-unitaires partiellement protecteurs (Vaccine-associated Enhanced Disease : VAED) a été observée. Néanmoins, ce phénomène n'a pas été observé à ce jour au cours de l'infection à SARS-CoV2.

- **Persistence des réponses immunes et impact de l'âge :**

La persistance de l'ensemble des réponses immunes humorales et cellulaires n'est pas encore connue. Les données du SARS-CoV-1 suggèrent une persistance plus prolongée des réponses T CD8 (10 ans environ) que des réponses B (moins de 6 ans).

Par ailleurs, l'immunité du sujet âgé, de plus de 75 ans a été peu étudiée, des données suggèrent une corrélation positive entre âge et sévérité.

B. Réponses immunitaires aux vaccins anti-SARS-CoV2 : implications pour la vaccination

- **Critères d'immunogénicité et d'évaluation des vaccins anti-SARS-CoV2 :** (B Graham et al., 2020 ; recommandations OMS, 2020)

En l'absence actuelle de corrélats de protection, il est postulé que les réponses immunes protectrices aux vaccins devraient inclure, comme l'a recommandé l'OMS, des AcN dirigés contre S (ou contre le RBD) associées à des réponses cellulaires de type Th1, mais non de type Th2. De plus les vaccins devraient utiliser une formulation capable d'induire rapidement des taux élevés d'AcN avec un ratio AcN/Ac totaux le plus élevé possible afin de minimiser les risques d'exacerbation de la maladie. Il serait préférable d'éviter les adjuvants inducteurs de réponses de type Th2.

Le potentiel d'immunogénicité et d'efficacité vaccinale devra donc être démontré en phases de développement pré-clinique et clinique sur les titres d'AcN et les réponses de type Th1, ainsi que sur l'absence de réponses Th2. Des modèles animaux pertinents devront de plus évaluer la valeur protectrice de ces réponses immunes face à l'infection (challenges infectieux) et minimiser le risque de facilitation de l'infection par des analyses histopathologiques détaillées des tissus pulmonaires, entre autres, complétant les analyses immunologiques ci-dessus faites au cours des essais cliniques.

Points d'attention :

- Il est souhaitable dans un contexte épidémique actif, d'atteindre ces critères dès la 1^{ère} injection vaccinale. Cependant face à ce virus totalement nouveau l'obtention de titres suffisants d'AcN pourrait requérir 2 injections à 3-4 semaines d'intervalle, soit par des vaccins de même nature (homologues) soit par l'utilisation de deux vaccins différents et complémentaires (hétérologues). Cette dernière possibilité potentiellement plus efficace pourrait être difficile à mettre en œuvre par les industriels eux-mêmes et requérir des essais cliniques académiques.

- Par ailleurs la sénescence immunitaire des sujets âgés, qu'il faudrait cibler en priorité du fait de leur susceptibilité aux formes graves de la maladie COVID-19, limitera certainement l'intensité et la valeur protectrice des réponses immunes aux vaccins, ce qui souligne la nécessité d'explorer cette question dans les phases de développement clinique des vaccins.

- Tous les efforts doivent être engagés pour une analyse plus précise des mécanismes potentiels d'ADE.

II. Vaccins contre le SARS-CoV-2 : enjeux et perspectives

Grâce aux connaissances acquises lors du développement de vaccins contre le SRAS (SARS-CoV) et le MERS, les chercheurs ont pu commencer à développer des candidats vaccins contre le SARS-CoV-2 quelques semaines seulement après le début l'épidémie. La sélection des antigènes cibles et le type de plateforme de vaccins sont fondées sur les études préalables de vaccins dirigés contre ces deux autres coronavirus (protéines inactivées et recombinantes, vecteurs viraux, vaccins ADN). La protéine de surface Spike (S) qui contient le domaine de liaison au récepteur (RBD) est considérée comme un bon antigène vaccinal car il induit des anticorps neutralisants qui empêchent la fixation du virus aux cellules hôtes et l'infection in vitro. Bien que non testés contre le SARS et le MERS, les vaccins à base d'ARNm, sont considérés comme une potentielle avancée technologique.

Ces candidats vaccins utilisent plusieurs types de formulations, souvent appelées plateformes : soit classiques de type vaccins inactivés, voire atténués, ou sous-unitaires, soit incorporant les gènes du virus SARS-CoV2 sous forme d'acides nucléiques nus (ADN) ou enrobés dans des nanoparticules (ARNm) ou de vecteurs viraux recombinants. Le développement de certains de ces vaccins est soutenu par le CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) et d'autres par les gouvernements (à signaler en particulier HHS/BARDA - Biomedical Advanced Research and Development Authority et l'opération Warp Speed aux Etats-Unis). L'OMS a recensé au 28 juin 2020 (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>) 131 vaccins au stade de l'évaluation préclinique (Annexe 3) et 17 vaccins au stade de l'évaluation clinique chez l'homme (Annexe 1).

- **Immunogénicité des candidats vaccins anti-SARS-CoV2**

Les premiers résultats dévoilés de vaccinations dans **des modèles animaux chez des rongeurs** ou des **primates non humains** démontrent la capacité de ces vaccins à induire, le plus souvent après deux administrations, des AcN et des réponses cellulaires Th1 mais des taux relativement modestes. Une capacité protectrice contre l'infection est parfois mise en évidence, bien qu'elle soit parfois limitée à la réduction de la sévérité de l'infection.

Toutefois l'absence de standardisation des méthodes utilisées pour l'analyse de ces réponses et l'hétérogénéité des modèles animaux utilisés compliquent la comparaison des diverses formulations vaccinales.

Des stratégies vaccinales mettant en œuvre deux types de vaccins peuvent être envisagés :

- **Vaccin « stérilisant » permettant d'interrompre la transmission du virus.** Un modèle récent prenant en compte l'hétérogénéité de la contagiosité, suggère qu'une immunité de groupe pourrait être obtenue par la protection de 43-49 % de la population (T Britton et al., 2020). Le rôle putatif d'une immunité protectrice T préexistante dirigée contre les coronavirus endémiques pourrait éventuellement réduire ce seuil.
- **Vaccin protecteur contre la maladie mais n'empêchant pas la transmission de l'infection :** la vaccination pourrait être alors ciblée sur des populations spécifiques (cf infra).

Points d'attention

- (i) Se posera dans tous les cas la question de l'immunisation des sujets âgés de plus de 75 ans chez lesquels il est vraisemblable qu'une faible réponse vaccinale sera obtenue et qu'il faudra couvrir par des mesures de protection barrières.
- (ii) Afin d'accélérer l'évaluation des candidats vaccins, il a été proposé par certains de pratiquer un challenge infectieux par SARS-CoV-2 chez des volontaires sains après vaccination. Si cette approche peut être utile à l'évaluation d'autres vaccins en l'absence de corrélats immuns de protection, sa pertinence dans le cas du SARS-CoV2 nous paraît discutable pour des raisons à la fois scientifique et éthique :
 - Scientifique. L'existence de modèles animaux d'infection à SARS-CoV2, même imparfaits, n'impose pas de recourir à l'évaluation d'une protection chez des jeunes volontaires en bonne santé dont les résultats ne seraient pas plus transposables, que ceux des modèles animaux, aux personnes vulnérables, principales cibles de la protection.
 - Éthique. Même si le niveau de risque est faible, on ne peut écarter la possibilité de survenue d'accident chez ces volontaires, en l'absence de thérapeutiques curatrices avérées du Covid-19.

De ce fait, le comité est défavorable au recours au challenge infectieux de volontaires sains comme étape de développement clinique des vaccins anti-SARS-CoV2.

• **Disponibilité des candidats vaccins anti-SARS-CoV2**

Certains vaccins pourraient recevoir une autorisation d'utilisation chez l'homme au cours du dernier trimestre de 2020, sur la base de données d'efficacité dans les essais de phase 3 chez l'homme ou à travers d'une procédure qui prendrait en compte une protection chez l'animal et des données de sécurité/immunogénicité du vaccin chez l'homme (voir annexe 2).

Point d'attention :

Le gouvernement français négocie actuellement (en partenariat avec ses homologues européens) des contrats de réservation de vaccins² dont on ne connaît pas encore les caractéristiques (efficacité, contre l'infection, la pathologie sévère, la transmission, chez quels personnes/classes d'âge, sécurité, nombre de doses pour induire une immunité protectrice - 2 doses (avec un rappel au jour 28) pour la plupart, durée de protection). Le nombre de vaccins qui sera finalement commandé est encore inconnu, mais on s'attend à avoir plusieurs dizaines de millions de doses de vaccins (potentiellement correspondant à 2-5 produits différents) disponibles entre le dernier trimestre de l'année 2020 et le premier trimestre de 2021, qui pourraient être déployées s'il survient une seconde vague de COVID-19. **Il est impératif de se donner le temps nécessaire à une évaluation rigoureuse tant de l'efficacité que de la sécurité des candidats vaccins avant leur utilisation à grande échelle.**

² Contrat de réservation signé avec Astra Zeneca, négociations en cours avec Moderna, CureVac, BioNTech/Pfizer, Jansen, Sanofi Pateur

Dans ce contexte, il est impératif de définir une ou plusieurs stratégies d'utilisation de ces vaccins disponibles en cas de besoin au moment où leur emploi sera autorisé par l'agence du médicament européenne (EMA) et ce alors que les connaissances sur leurs caractéristiques pourraient encore être limitée, en se basant sur les caractéristiques des vaccins et leur présentation.

III. Populations prioritaires pour une vaccination anti-SARS-CoV-2

Pour rappel, un certain nombre de conditions déjà évoquées sont à prendre en compte pour guider les recommandations relatives aux populations prioritaires :

- Vaccin « stérilisant » permettant d'interrompre la transmission du virus ou vaccin protecteur contre la maladie mais n'empêchant pas la transmission de l'infection
- Efficacité de la protection, notamment chez les personnes âgées, et délai entre immunisation et protection
- Tolérance du vaccin
- Durée de la protection
- Nombres d'injection à effectuer
- Quantités de vaccin disponible
- Adhésion de la population au vaccin
- Intérêt de vacciner ou non les personnes déjà porteuses d'anticorps
- Niveau préexistant d'immunité dans la population, et possibilité d'atteindre un taux d'immunité protectrice à l'échelle de la population
- Vaccination ciblée ou en population générale

Nous avons identifié plusieurs populations prioritaires pour une vaccination contre le COVID-19 avec les critères suivants (à noter que certaines personnes peuvent appartenir à plusieurs des populations mentionnées ci-dessous).

A. Populations considérées en toute première priorité, en métropole et en Outre-Mer

1) Populations à risque d'exposition professionnelle : environ 6,8 millions personnes

a. Priorité très élevée : autour de 1,8 million de personnes

Cette catégorie concerne essentiellement les personnels de santé.

- Groupes les plus exposés (ex : urgences, infectiologie, pneumologie, SAMU, médecins généralistes et hospitaliers, SOS médecins, infirmiers, services de réanimation, dentistes, kinésithérapeutes, brancardiers, ambulanciers, personnel de radiologie, personnel de laboratoire...)
- Personnels au contact de populations plus vulnérables (ex : EHPAD, auxiliaires de vie, personnels de santé de services prenant en charge les personnes fragiles : transplantation, gériatrie, ...)

En terme numérique, cette priorité élevée concerne près de **1 800 000 de personnes**, réparties comme suit :

- 230 000 médecins (libéraux et hospitaliers)
- 40 000 chirurgiens-dentistes
- 75 000 pharmaciens
- 22 000 sages-femmes
- 100 000 étudiants
- 700 000 infirmiers
- 400 000 aides-soignants
- 200 000 autres (masseurs-kiné, manipulateurs radio, psychomotriciens)
- 20 000 personnels laboratoire

b. Priorité élevée : autour de 5 millions de personnes

Cette priorité élevée concerne des populations de nature diverse, et exposées de par leur emploi (caractéristiques de l'activité ou lieu d'exercice de l'activité) ou bien de par leur type d'hébergement. On retrouve ainsi :

(i) Personnels au contact de la population : commerçants, guichets fonction publique, banques, enseignants, personnel hôtelier, restaurants, transports en commun, travailleurs/travailleuses du sexe. Cette population pourrait concerner jusqu'à **4 000 000 personnes** avec notamment 600 000 personnes travaillant dans le domaine de l'hôtellerie-restauration, 400 000 d'aide à domicile, 1 000 000 commerçants, 150 000 hôtesses de caisse, 870 000 enseignants et 200 000 chauffeurs de bus.

(ii) Les personnels travaillant en milieux confinés à risque : abattoirs (35 000 ouvriers abattoirs), croisières, taxis (60 000 chauffeurs de taxis/VTC), ...

(iii) Les personnels ayant des conditions d'hébergement en milieu confiné : travailleurs migrants, sites de construction...

2) Personnes à risque du fait de leur âge ou de leur état de santé aussi bien en métropole qu'en Outre-mer (environ 23 millions de personnes)

a. Âge ≥ 65 ans, sous réserve d'un vaccin efficace chez les personnes âgées

13 455 000 de personnes de plus de 65 ans, dont 6 250 000 de 75 ans et plus (données INED)

*b. Personnes souffrant de **pathologies chroniques** (pathologies cardiovasculaires, hypertension, diabète) de moins de 65 ans*

4 000 000 chez les moins de 65 ans

c. Obésité

10 000 000 obèses (15,7% de la population ; recoupement avec diabète et hypertension)

d. Autres comorbidités chroniques

Affections respiratoires chroniques, maladies rénales chroniques, cancer, démence, transplantés, asthme, maladies génétiques (respiratoires, cardiaques et neuromusculaires), immunosuppression quelle qu'en soit la cause (traitement, VIH, génétique), femmes enceintes avec comorbidités.

3) Personnes vivant en situation de grande précarité : environ 250 000 personnes

Personnes vivant en situation de grande précarité, fragiles tant face à l'infection que face aux conséquences engendrées par les mesures de lutte contre la pandémie. La crise sanitaire impacte significativement les personnes vivant en situation de grande précarité, aux conditions de vie par ailleurs extrêmement diverses (vivant en hôtels sociaux, squats, CADA, logements sur-occupés, isolées, SDF, etc.). Les conditions de logements ou d'hébergements, la précarité des ressources, ou encore l'accès limité aux informations sanitaires dispensées majoritairement en français, les exposent à un risque de contamination plus important et, comme cela a été constaté en France et dans d'autres pays à des risques plus élevés de formes graves et de décès. On dénombre 250 000 personnes sans domicile fixe, en centre d'hébergement d'urgence ou d'accueil des demandeurs d'asile.

Point d'attention :

Populations vaccinées à l'occasion d'une campagne de vaccination réactionnelle « en anneau » : Autour d'un cluster de cas de COVID-19, si une protection immunitaire peut être obtenue rapidement dès la première dose vaccinale, elle devra être stratégiquement utilisée pour les contacts et contacts de contacts de cas ainsi que pour la population d'un cluster critiques placée en confinement (village, quartier, entreprise). Ici, l'évaluation numérique n'est pas pertinente en raison des différentes tailles de clusters possibles.

B. Populations considérées comme prioritaires en second lieu: environ 5 millions de personnes

Une personne peut se retrouver dans plusieurs groupes à niveau de priorité de vaccination différent. **Si c'est le cas, le niveau priorité de la vaccination le plus élevé doit être considéré.**

1) Départements et régions d'outre-mer, en cas de risque de pénurie de lits de réanimation (au-delà des populations prioritaires déjà ciblées)

La population ultra-marine représente 2 800 000 habitants, répartis sur les territoires comme suit : 390 000 en Guadeloupe, 370 000 en Martinique, 270 000 en Guyane, 850 000 à la Réunion, 256 000 à Mayotte, 275 000 en Polynésie française et 270 000 en Nouvelle-Calédonie

2) Personnes vivant dans des établissements fermés à risque accru de transmission

Ont été identifiés trois lieux principaux : **les prisons, avec 70 000 détenus, les établissements pour personnes en situation de handicap, avec 500 000 places en établissement et les hôpitaux psychiatriques, avec 340 000 patients hospitalisés à temps complets.**

3) Les personnels ayant un emploi stratégique

Parmi ces personnes, on compte, 150 000 policiers, 200 000 sapeurs-pompiers volontaires, 40 000 sapeurs-pompiers pro et 200 000 militaires actifs, soit 600 000 personnes.

Point d'attention :

Concernant la vaccination des personnes ayant déjà été infectées par le SARS-CoV-2:

- la durée de la protection acquise après l'infection n'est pas connue et pourrait varier en fonction de différents paramètres tels que l'âge et la présentation clinique de l'infection
- il n'existe pas d'argument spécifique suggérant que la vaccination de personnes préalablement infectées pourrait poser problème. Elle est par contre de nature à prolonger ou renforcer l'immunité acquise.

En conséquence, la réalisation d'une sérologie préalable à la vaccination apparaît inopportune et de nature à compromettre la bonne organisation de la vaccination et la dispensation du vaccin dans des conditions simples et intelligibles.

IV. **Modalité de la vaccination**

A. Une vaccination sur le terrain

Une fois définies les populations cibles de la vaccination, l'organisation de la vaccination doit être réalisée **au plus près des personnes concernées**. Les professionnels de soins de santé primaire sont ainsi parmi les acteurs à investir pour réussir une campagne de vaccination pertinente, efficiente et avec un haut niveau d'acceptabilité. Cela implique les spécialistes de médecine générale, les infirmier(e)s, les pharmaciens. Les acteurs de la médecine du travail, de l'hôpital, et du monde médicosocial en établissement sont aussi concernés.

La vaccination « ambulatoire » dans les cabinets médicaux, les services et accès aux vaccins à l'hôpital pour les personnes à risque sont aussi à prévoir.

B. Une évolution des textes relatifs à l'acte vaccinal

Une **évolution des textes concernant la prescription et la réalisation de l'acte vaccinal** est à prévoir, dans un objectif de sécurité, de pertinence et qualité des soins et du suivi. La traçabilité doit être au rendez-vous. L'occasion de diffuser/généraliser la mise en place d'un carnet électronique de vaccination doit être envisagé. Une attention particulière devra être portée sur le suivi de la chaîne du froid et de la conservation des vaccins dans des réfrigérateurs adaptés chez les soignants de **première ligne**.

C. La formation des professionnels

Il faut anticiper la formation des professionnels sur ces nouvelles technologies vaccinales et sur les données disponibles en termes de sécurité et d'efficacité. Des recommandations de l'HAS et leur développement dans le cadre du PDC sont indispensables. Il faudra impliquer les CNP (conseils nationaux professionnels) et les sociétés savantes.

D. Une campagne vaccinale à deux logiques

Cette campagne doit aussi s'inscrire dans **deux logiques** : favoriser la vaccination et l'adhésion du plus grand nombre de personnes et profiter de ce recrutement pour mettre à jour le calendrier vaccinal qui a été perturbé par la période pandémique majeure et le confinement, particulièrement pour les personnes à risque, et/ou fragilisées. Les vaccinations grippale et pneumococcique doivent aussi être intégrées dans la réflexion. Cette démarche de prévention individuelle ciblée doit être réfléchie dans l'objectif de favoriser à la fois une bonne adhésion vaccinale et conduire à une protection de groupe. Le choix d'une vaccination fortement conseillée/recommandée des personnes au contact de « l'entourage des personnes à risque » (entourage personnel et professionnel) doit être posée.

E. Un schéma vaccinal simplifié

La mise à disposition du vaccin sans reste en charge, avec une couverture intégrale du coût par la CNAM, est essentielle pour favoriser une mise en place effective de cette vaccination et limiter les freins économiques à l'accès à la vaccination, sans condition d'âge ou de caractéristiques populationnelles.

Concernant la médecine de proximité, une organisation adaptée doit être envisagée pour répondre à des critères de faisabilité et de sécurité. Le schéma vaccinal doit être le plus simple possible.

Si le vaccin est présenté en mono-dose les procédures classiques sont facilitées y compris devant l'exigence potentielle de deux injections espacées. Si le vaccin contre le Covid19 est conditionné en multidoses (à priori 10 doses par flaconnage) un regroupement des patients et/ou une organisation sur les territoires est indispensable. Le modèle auto-organisé des centres Covid sur le territoire en particulier en province au plus fort de la crise est à observer. L'organisation des CPTS (communautés territoriales de santé) de plus en plus fréquente et les regroupements des professionnels de soins primaires en centre de santé et maison de santé pluridisciplinaire peut répondre aux exigences. La tenue d'un registre sera indispensable pour faciliter le suivi des injections de rappel. Toute cette démarche peut être structurée en lien avec les pharmaciens par territoire. La tenue d'un registre sera indispensable pour faciliter le suivi des injections de rappel et la tenue du carnet vaccinal (Rôle du DMP).

V. Vaccination contre la COVID19 : une adhésion à construire

Un vaccin contre la COVID-19 offre de réels espoirs. Mais une campagne de vaccination ne va jamais de soi, comme nous le rappelle le précédent de la grippe A(H1N1) en 2009. Une campagne de vaccination contre la COVID-19 pourrait se heurter aux réticences d'une partie de nos concitoyens, comme le suggèrent certaines enquêtes (au pic de l'épidémie en avril, un quart des Français indiquaient refuser de se faire vacciner). La vaccination nécessite la prise en compte d'importants enjeux en termes d'information, de condition d'accès et d'équité. Les faibles taux de vaccination chez les professionnels de santé, notamment contre la grippe témoignent de plus de la difficulté à faire accepter une vaccination pour protéger autrui plutôt que soi-même.

A. Enjeux et difficultés

Les réticences d'une partie des Français vis-à-vis de la vaccination est désormais installée, après diverses politiques de vaccination controversées, notamment en 1994 avec la vaccination contre l'hépatite B puis plus récemment avec la vaccination contre la grippe A(H1N1) qui a été l'objet d'intenses débats sur la sécurité du vaccin, avant même que la vaccination ne débute. Des doutes ont émergé sur la sécurité du vaccin, jugé avoir été produit trop vite pour être sûr. Ces doutes sont confortés par divers phénomènes inhérents à la vaccination : des réponses immunitaires de faible ampleur chez certaines personnes vaccinées peuvent être la source d'inquiétudes ; des individus vaccinés peuvent ne pas être protégés, ce qui conduit à douter de l'efficacité du vaccin ; des accidents rares mais désastreux peuvent anihiler la confiance.

En raison des réticences ou des doutes à l'endroit de la vaccination, l'adhésion des Français ne peut être considérée comme acquise. La confiance doit se construire et prendre en compte un ensemble plus large de considérations, ayant trait aux réticences mais aussi aux difficultés d'accès aux soins et à l'information sur les recommandations ; aux connaissances et aux incertitudes scientifiques ; à des principes éthiques et d'équité, notamment en matière d'accès aux vaccins pour les personnes les plus démunies. Ces questions deviennent cruciales si la vaccination n'est plus seulement l'objet de stratégies volontaires, fondées sur le choix de chacun, mais de stratégies obligatoires, courantes pour les maladies infectieuses.

La vaccination COVID-19 se heurte à trois grands types de difficultés :

- L'épidémie a émergé dans un contexte de doute d'une partie de la population quant à l'efficacité ou à la sécurité de certains vaccins, voire de tous.
- Elle suscite de nombreuses controverses sur les stratégies publiques ou les produits pharmaceutiques. Celles-ci peuvent facilement se reporter sur la vaccination, en portant préjudice à son déploiement.
- La vaccination COVID-19 est plus spécifiquement l'objet d'incertitudes, qui peuvent nourrir des doutes sur l'efficacité, la sécurité, la capacité d'immunisation, la durée d'immunisation, de possibles mutations réduisant la protection vaccinale, les taux de couverture ou encore de possibles effets secondaires auprès de certains publics³.

B. Propositions

1) La mise à disposition du vaccin devra être simple. Il sera important donc d'alléger le circuit de vaccination (ordonnance, achat du vaccin, injection du vaccin) afin de que la vaccination soit perçue comme un geste facilement mis en œuvre et non chronophage.

2) La communication est une condition de réussite d'une campagne vaccinale. Elle doit être transparente sur les procédures ayant permis l'accélération de la mise sur le marché sans apparaître comme ayant été menée au détriment de la sécurité, sur les incertitudes et les fondements scientifiques des recommandations. La communication devra explicitement

³ CF. les « antibody-dependent enhancement (ADE) effects » observés pour certains coronavirus, responsables de rechutes graves de la maladie lors d'une deuxième infection.

préciser que l'accélération de la vitesse de développement des nouveaux vaccins ne concerne pas les étapes de sécurité, qui seront maintenues, mais les modes de développement et de production. Elle doit montrer, à partir de données vérifiables et quantifiées, éventuellement par des chiffres, l'intérêt de la vaccination en général pour que celle-ci reprenne sa place dans les schémas de prévention de santé. Les circuits de vaccination (prescription, mise à disposition, injection...) doivent apparaître simples, sans multiples visites médecin-pharmacien-personnel vaccinant.

La communication institutionnelle ne doit pas ignorer une « contre-communication » hostile aux stratégies vaccinales. Elle doit être cohérente dans la durée, ainsi qu'avec les initiatives d'autres pays, notamment européens. La communication doit être réalisée en amont de la campagne, être différenciée selon les publics cibles et privilégier des valeurs positives, plus mobilisatrices. Une communication spécifique ciblant les « vacinateurs » potentiels sera importante. Il sera également nécessaire de mettre l'accent sur l'aspect altruiste de la vaccination et évoquer une forme de « contrat social » en appelant à la responsabilité de chacun.

3) La stratégie vaccinale peut bénéficier de recherches en épidémiologie et en sciences sociales. Ces recherches permettent de mieux connaître les dynamiques de la vaccination et de d'identifier en particulier des réticences, des doutes et des sujets problématiques, pour y répondre avant qu'ils ne s'amplifient. Elles permettent aussi de préciser les moyens d'intervention en distinguant les publics visés (personnes âgées et vulnérables, personnes à risque, professionnels de santé...).

4) L'adhésion à la vaccination peut bénéficier d'une démarche participative, ouverte et transparente, de type « forum citoyen ». Les délais de mise à disposition d'un vaccin permettent d'en envisager l'organisation à horizon de quelques mois. Cette démarche peut favoriser la transparence, l'adhésion et la confiance, tout en favorisant la prise en compte d'exigences d'éthique, d'équité et de diversité des publics cibles. Elle peut constituer un espace partagé de débats contradictoires et pourrait être conduite en lien avec d'autres pays européens.

Point d'attention :

Un vaccin contre la COVID-19 offre de réels espoirs, mais l'adhésion de nos concitoyens à la vaccination est à construire. La communication, tout particulièrement, sera une des conditions de réussite de la campagne vaccinale. Elle doit être transparente sur les procédures ayant permis l'accélération de la mise sur le marché sans être au détriment de la sécurité, sur les incertitudes et les fondements scientifiques des recommandations. La communication doit être réalisée en amont de la campagne, être différenciée selon les publics cibles, et évoquer une forme de « contrat social » appelant à la responsabilité de chacun. Elle ne pourra que bénéficier d'une démarche participative, ouverte et transparente, de type « forum citoyen », associant en particulier les associations de patients.

Ces réflexions préliminaires devront être poursuivies par la HAS et le HCSP, avec des recommandations plus détaillées.

Bibliographie

Immunologie

- Graham BS, Rapid Covid-19 vaccine development. Science 368, 6494, 945-46 (2020)
- Grifoni A et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. Cell. 2020 May 20;181(7):1489-1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015
- Jiang HW et al. Global profiling of SARS-CoV-2 specific IgG/ IgM responses of convalescents using a proteome microarray. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20039495> medRxiv preprint
- Jiang S et al. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses, Trends in Immunology, May 2020, Vol. 41, 5.
- *Kai-Wang To K et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. www.thelancet.com/infection 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1).
- Long QX et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nat.Med. 2020. 26, 845–848.
- Ng OW et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. Vaccine. 2016 Apr 12;34(17):2008-14. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.063.
- Peng Y, Broad and strong memory CD4 (+) and CD8 (+) T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent COVID-19 patients. .bioRxiv. 2020 Jun 8:2020.06.05.134551. doi: 10.1101/2020.06.05.134551.
- Sun B et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients..Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):940-948. doi: 10.1080/22221751.2020.1762515.
- Vabret N et al., Immunology of COVID-19: Current State of the Science. Immunity 2020, 52, 910.
- WHO Criteria for COVID-19 vaccine prioritization - 17 May 2020.
- WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines Version 3 - 29 April 2020.
- <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

Vaccins : enjeux et perspectives

- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):1969-1973. doi: 10.1056/NEJMp2005630. Epub 2020 Mar 30.
- Mark J. Mulligan, Kirsten E. Lyke, Nicholas Kitchin, Judith Absalon, Alejandra Gurtman, Stephen P. Lockhart, Kathleen Neuzil, Vanessa Raabe, Ruth Bailey, Kena, A. Swanson, Ping Li, Kenneth Koury, Warren Kalina, David Cooper, Camila Fonter-Garfias, Pei-Yong Shi, Ozlem Tuereci, Kristin R. Tompkins, Edward E. Walsh, Robert Frenck, Ann R. Falsey, Philip R. Dormitzer, William C. Gruber, Ugur Sahin, Kathrin U. Jansen. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report, medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570>

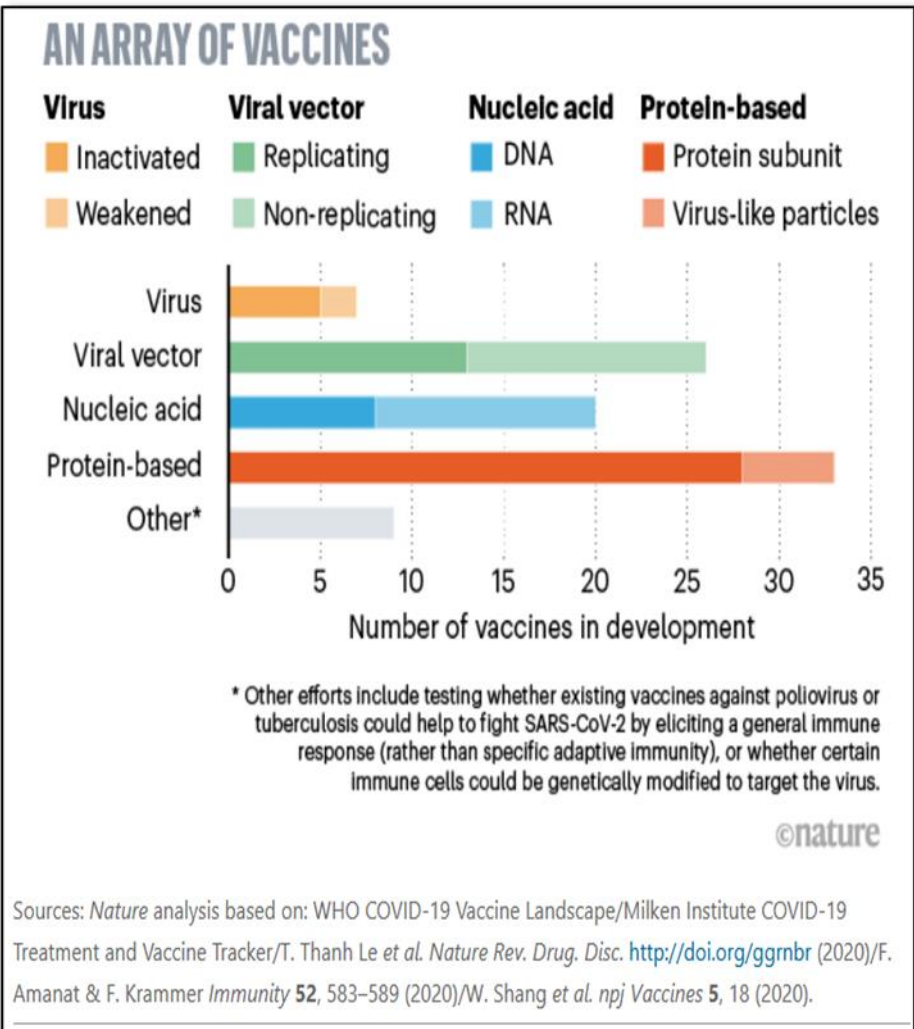
- Neeltje van Doremalen, Teresa Lambe, Alexandra Spencer, Sandra Belij-Rammerstorfer, Jyothi N. Purushotham, Julia R. Port, Victoria Avanzato, Trenton Bushmaker, Amy Flaxman, Marta Ulaszewska, Friederike Feldmann, Elizabeth R. Allen, Hannah Sharpe, Jonathan Schulz, Myndi Holbrook, Atsushi Okumura, Kimberly Meade-White, Lizzette Pérez-Pérez, Cameron Bissett, Ciaran Gilbride, Brandi N. Williamson, Rebecca Rosenke, Dan Long, Alka Ishwarbhai, Reshma Kailath, Louisa Rose, Susan Morris, Claire Powers, Jamie Lovaglio, Patrick W. Hanley, Dana Scott, Greg Saturday, Emmie de Wit, Sarah C. Gilbert, Vincent J. Munster, ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques, *bioRxiv* 2020.05.13.093195; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195>
- Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, Wu SP, Wang BS, Wang Z, Wang L, Jia SY, Jiang HD, Wang L, Jiang T, Hu Y, Gou JB, Xu SB, Xu JJ, Wang XW, Wang W, Chen W. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1845-1854. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3. Epub 2020 May 22.

Sciences humaines et sociales

- Coconel Group, *A future vaccination campaign against COVID-19 at risk of vaccine hesitancy and politicisation*, *Lancet Infectious Diseases*, 20, 2020.
- Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., Su, X., and Cao, B. (2020). SARSCoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 395, 1517–1520 ; Iwasaki, A., Yang, Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* **20**, 339–341 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0321-6>;
- Ward J.K., Peretti-Watel P., Bocquier A., Seror V., Verger P., *Vaccine hesitancy and coercion: all eyes on France*, *Nature Immunology*, 20, 2019.

Les candidats vaccins contre le COVID-19

28 juin 2020



17 candidats vaccins au stade de l’évaluation clinique

Plateforme	Candidat vaccin	Developeur	Stade de l’évaluation clinique/réglementaire	Utilisation de la même plateforme pour d’autres indications
Non-Replicating Viral Vector	ChAdOx1-S	University of Oxford/AstraZeneca	Phase 3 (UK, USA, Brazil) NCT04400838 ISRCTN89951424 Phase2b/3 2020-001228-32 Phase 1/2 PACTR202006922165132 2020-001072-15	MERS, influenza, TB, Chikungunya, Zika, MenB, plague
Non-Replicating Viral Vector	Adenovirus Type 5 Vector	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Phase 2 ChiCTR2000031781 Phase 1 ChiCTR2000030906	Ebola
RNA	LNP-encapsulated mRNA	Moderna/NIAID	Phase 3 (USA) Phase 2 NCT04405076 Phase 1 NCT04283461	multiple candidates
Inactivated	Inactivated	Biological Products/Sinopharm	Phase 1/2 ChiCTR2000031809	
Inactivated	Inactivated	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Phase 1/2 ChiCTR2000032459	
Inactivated	Inactivated + alum	Sinovac	Phase 3 (Brazil) Phase 1/2 NCT04383574 NCT04352608	SARS
Protein Subunit	Full length recombinant SARS CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M	Novavax	Phase 1/2 NCT04368988	RSV; CCHF, HPV, VZV, EBOV

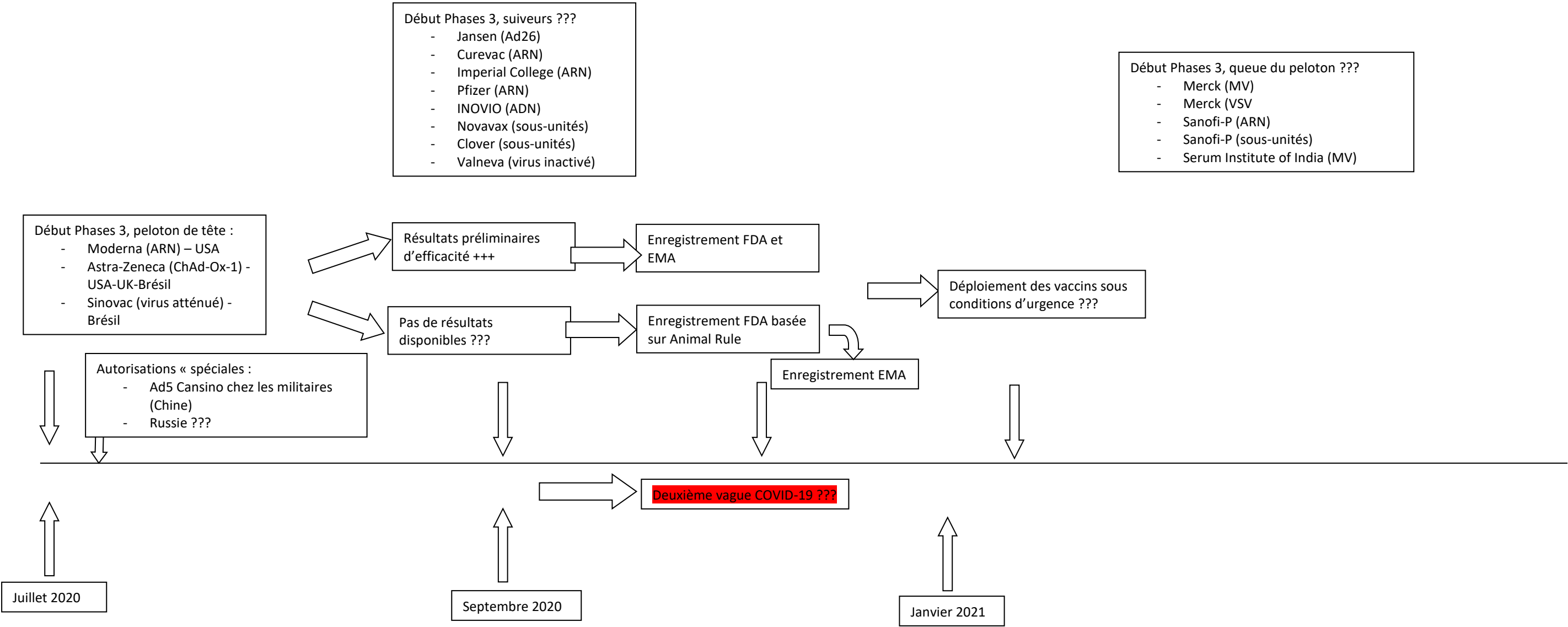
RNA	3 LNP-mRNAs	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	Phase 1/2 2020-001038-36 NCT04368728	
Inactivated	Inactivated	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Phase 1 NCT04412538	
DNA	DNA plasmid vaccine with electroporation DNA Vaccine (GX-19)	Inovio Pharmaceuticals Genexine Consortium	Phase 1 NCT04336410 Phase 1 NCT04445389	multiple candidates
Non-Replicating Viral Vector	Adeno-based	Gamaleya Research Institute	Phase 1 NCT04436471 NCT04437875	
Protein Subunit	Native like Trimeric subunit Spike Protein vaccine	Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	Phase 1 NCT04405908	HIV, REV Influenza
Protein Subunit	Adjuvanted recombinant protein (RBD-Dimer)	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/ Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Phase 1 NCT04445194	MERS
RNA	LNP-nCoVsaRNA	Imperial College London	Phase 1 ISRCTN17072692	EBOV; LASV, MARV, Inf (H7N9), RABV
RNA	mRNA	Curevac	Phase 1 NCT04449276	RABV, LASV, YFV; MERS, InfA, ZIKV, DENV, NIPV
RNA	mRNA	People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/Walvax Biotech.	Phase 1 ChiCTR2000034112	

DISCLAIMER:

These landscape documents have been prepared by the World Health Organization (WHO) for information purposes only concerning the 2019-2020 global of the novel coronavirus. Inclusion of any particular product or entity in any of these landscape documents does not constitute, and shall not be deemed or construed as, any approval or endorsement by WHO of such product or entity (or any of its businesses or activities). While WHO takes reasonable steps to verify the accuracy of the information presented in these landscape documents, WHO does not make any (and hereby disclaims all) representations and warranties regarding the accuracy, completeness, fitness for a particular purpose (including any of the aforementioned purposes), quality, safety, efficacy, merchantability and/or non-infringement of any information provided in these landscape documents and/or of any of the products referenced therein. WHO also disclaims any and all liability or responsibility whatsoever for any death, disability, injury, suffering, loss, damage or other prejudice of any kind that may arise from or in connection with the procurement, distribution or use of any product included in any of these landscape documents.

Annexe 2

Dates possibles de disponibilité des vaccins pour une utilisation en conditions « d’urgence » (autorisation FDA/EMA)



Annexe 3

131 candidats vaccins en cours d’évaluation pré-clinique

Plateforme	Candidat vaccin	Développeur	Utilisation de la même plateforme pour d’autres indications
DNA	DNA plasmid vaccine S,S1,S2,RBD &N	National Research Centre, Egypt	
DNA	DNA with electroporation	Karolinska Institute / Cobra Biologics (OPENCORONA Project)	
DNA	DNA with electroporation	Chula Vaccine Research Center	
DNA	DNA plasmid vaccine	Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	
DNA	DNA	Takis/Applied DNA Sciences/Evvivax	
DNA	Plasmid DNA, Needle-Free Delivery	Immunomic Therapeutics, Inc./EpiVax, Inc./PharmaJet	SARS
DNA	DNA plasmid vaccine	Zydus Cadila	
DNA	DNA vaccine	BioNet Asia	
DNA	DNA vaccine	University of Waterloo	
DNA	DNA vaccine	Entos Pharmaceuticals	
DNA	bacTRL-Spike	Symvivo	
Inactivated	Inactivated whole virus	National Research Centre, Egypt	
Inactivated	Inactivated	Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd.	
Inactivated	TBD	Osaka University/ BIKEN/ NIBIOHN	
Inactivated	Inactivated + CpG 1018	Sinovac/Dynavax	
Inactivated	Inactivated + CpG 1018	Valneva/Dynavax	
Inactivated	Inactivated	Research Institute for Biological Safety Problems, Rep of Kazakhstan	
Live Attenuated Virus	Codon deoptimized live attenuated vaccines	Codagenix/Serum Institute of India	HAV, InfA, ZIKV, FMD, SIV, RSV, DENV
Live Attenuated Virus	Codon deoptimized live attenuated vaccines	Indian Immunologicals Ltd/Griffith University	
Non-Replicating Viral Vector	Adeno-associated virus vector (AAVCOVID)	Massachusetts Eye and Ear/Massachusetts General Hospital/AveXis	
Non-Replicating Viral Vector	MVA encoded VLP	GeoVax/BravoVax	LASV, EBOV, MARV, HIV
Non-Replicating Viral Vector	Ad26	Janssen Pharmaceutical Companies	Ebola, HIV, RSV
Non-Replicating Viral Vector	Replication defective Simian Adenovirus (GRAd) encoding SARS-CoV-2 S	ReiThera/LEUKOCARE/Univercells	
Non-replicating viral vector	MVA-S encoded	DZIF – German Center for Infection Research	Many
Non-replicating viral vector	MVA-S	IDIBAPS-Hospital Clinic, Spain	
Non-Replicating Viral Vector	adenovirus-based NasoVAX expressing SARS2-CoV spike protein	Altimune	influenza

Non-Replicating Viral Vector	[E1-, E2b-, E3-] hAd5-COVID19-Spike/Nucleocapsid	ImmunityBio, Inc. & NantKwest, Inc.	flu, Chik, Zika, EBOV, LASV, HIV/SIV,Cancer
Non-Replicating Viral Vector	Ad5 S (GREVAX™ platform)	Greffex	MERS
Non-Replicating Viral Vector	Oral Ad5 S	Stabilitech Biopharma Ltd	Zika, VZV, HSV-2 and Norovirus
Non-Replicating Viral Vector	adenovirus-based + HLA-matched peptides	Valo Therapeutics Ltd	
Non-Replicating Viral Vector	Oral Vaccine platform	Vaxart	InfA, CHIKV, LASV, NORV; EBOV, RVF, HBV, VEE
Non-Replicating Viral Vector	MVA expressing structural proteins	Centro Nacional Biotecnología (CNB-CSIC), Spain	Multiple candidates
Non-Replicating Viral Vector	Dendritic cell-based vaccine	University of Manitoba	
Non-Replicating Viral Vector	parainfluenza virus 5 (PIV5)-based vaccine expressing the spike protein	University of Georgia/University of Iowa	MERS
Non-Replicating Viral Vector	Recombinant deactivated rabies virus containing S1	Bharat Biotech/Thomas Jefferson University	HeV, NiV, EBOV, LASSA, CCHFV, MERS
Non-Replicating Viral Vector	Influenza A H1N1 vector	National Research Centre, Egypt	
Non-Replicating Viral Vector	Inactivated Flu-based SARS-CoV2 vaccine + Adjuvant	National Center for Genetic Engineering and Biotechnology (BIOTEC) /GPO, Thailand	
Protein Subunit	Protein Subunit S,N,M&S1 protein	National Research Centre, Egypt	
Protein Subunit	Protein Subunit	University of San Martin and CONICET, Argentina	
Protein Subunit	RBD protein fused with Fc of IgG + Adj.	Chulalongkorn University/GPO, Thailand	
Protein Subunit	Capsid-like Particle	AdaptVac (PREVENT-nCoV consortium)	
Protein Subunit	Drosophila S2 insect cell expression system VLPs	Expres2ion	
Protein Subunit	Peptide antigens formulated in LNP	IMV Inc	
Protein Subunit	S protein	WRAIR/USAMRIID	
Protein Subunit	S protein +Adjuvant	National Institute of Infectious Disease, Japan	Influenza
Protein Subunit	VLP-recombinant protein + Adjuvant	Osaka University/ BIKEN/ National Institutes of Biomedical Innovation, Japan	
Protein Subunit	microneedle arrays S1 subunit	Univ. of Pittsburgh	MERS
Protein Subunit	Peptide	Vaxil Bio	
Protein Subunit	Adjuvanted protein subunit (RBD)	Biological E Ltd	
Protein Subunit	Peptide	Flow Pharma Inc	Ebola, Marburg, HIV, Zika, Influenza, HPV therapeutic vaccine, BreastCA vaccine
Protein Subunit	S protein	AJ Vaccines	
Protein Subunit	li-Key peptide	Generex/EpiVax	Influenza, HIV, SARS-CoV
Protein Subunit	S protein	EpiVax/Univ. of Georgia	H7N9
Protein Subunit	Protein Subunit EPV-CoV-19	EpiVax	
Protein Subunit	S protein (baculovirus production)	Sanofi Pasteur/GSK	Influenza, SARS-CoV

Protein Subunit	gp-96 backbone	Heat Biologics/Univ. Of Miami	NSCLC, HIV, malaria, Zika
Protein Subunit	Molecular clamp stabilized Spike protein	University of Queensland/GSK/Dynavax	Nipah, influenza, Ebola, Lassa
Protein Subunit	Peptide vaccine	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	Ebola
Protein Subunit	Subunit vaccine	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	
Protein Subunit	S1 or RBD protein	Baylor College of Medicine	SARS
Protein Subunit	Subunit protein, plant produced	iBio/CC-Pharming	
Protein Subunit	Recombinant protein, nanoparticles (based on S-protein and other epitopes)	Saint-Petersburg scientific research institute of vaccines and serums	
Protein Subunit	COVID-19 XWG-03 truncated S (spike) proteins	Innovax/Xiamen Univ./GSK	HPV
Protein Subunit	Adjuvanted microsphere peptide	VIDO-InterVac, University of Saskatchewan	
Protein Subunit	Synthetic Long Peptide Vaccine candidate for S and M proteins	OncoGen	
Protein Subunit	Oral E. coli-based protein expression system of S and N proteins	MIGAL Galilee Research Institute	
Protein Subunit	Nanoparticle vaccine	LakePharma, Inc.	
Protein Subunit	Recombinant spike protein with Advax™ adjuvant	Vaxine Pty Ltd/Medytox	
Protein Subunit	Plant-based subunit (RBD-Fc + Adjuvant)	Baiya Phytopharm/ Chula Vaccine Research Center	
Protein Subunit	OMV-based vaccine	Quadram Institute Biosciences	Flu A, plague
Protein Subunit	OMV-based vaccine	BiOMVIS Srl/Univ. of Trento	
Protein subunit	structurally modified spherical particles of the tobacco mosaic virus (TMV)	Lomonosov Moscow State University	rubella, rotavirus
Protein Subunit	Spike-based	University of Alberta	Hepatitis C
Protein Subunit	Recombinant S1-Fc fusion protein	AnyGo Technology	
Protein Subunit	Recombinant protein	Yisheng Biopharma	
Protein Subunit	Recombinant S protein in IC-BEVS	Vabiotech	
Protein Subunit	Orally delivered, heat stable subunit	Applied Biotechnology Institute, Inc.	
Protein Subunit	S-2P protein + CpG 1018	Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax	
Protein Subunit	Peptides derived from Spike protein	Axon Neuroscience SE	
Protein Subunit	Protein Subunit	MOGAM Institute for Biomedical Research, GC Pharma	
Protein Subunit	RBD-based	Neovii/Tel Aviv University	
Protein Subunit	RBD-based	Kentucky Bioprocessing, Inc	
Protein Subunit	Outer Membrane Vesicle (OMV)-subunit	Intravacc/Epivax	
Protein Subunit	Outer Membrane Vesicle(OMV)-peptide	Intravacc/Epivax	
Protein Subunit	Spike-based (epitope screening)	ImmunoPrecise/LiteVax BV	
Replicating Viral Vector	YF17D Vector	KU Leuven	
Replicating Viral Vector	Measles Vector	Zyodus Cadila	
Replicating Viral Vector	Measles Vector	Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg Center for Vaccine Research/Merck	West Nile, Chik, Ebola, Lassa, Zika

Replicating Viral Vector	Measles Vector	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	
Live attenuated virus	Measles Virus (S, N targets)	DZIF – German Center for Infection Research	Zika, H7N9, CHIKV
Replicating Viral Vector	Horsepox vector expressing S protein	Tonix Pharma/Southern Research	Smallpox, monkeypox
Replicating Viral Vector	Live viral vectored vaccine based on attenuated influenza virus backbone (intranasal)	BiOCAD and IEM	Influenza
Replicating Viral Vector	Recombinant vaccine based on Influenza A virus, for the prevention of COVID- 19 (intranasal)	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	Influenza
Replicating Viral Vector	Attenuated Influenza expressing an antigenic portion of the Spike protein	Fundação Oswaldo Cruz and Instituto Buntantan	Influenza
Replicating Viral Vector	Influenza vector expressing RBD	University of Hong Kong	
Replicating Viral Vector	Replication- competent VSV chimeric virus technology (VSVΔG) delivering the SARS- CoV-2 Spike (S) glycoprotein.	IAVI/Merck	Ebola, Marburg, Lassa
Replicating Viral Vector	VSV-S	University of Western Ontario	HIV, MERS
Replicating Viral Vector	VSV vector	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	
Replicating Viral Vector	VSV-S	Israel Institute for Biological Research/Weizmann Institute of Science	
Replicating Viral Vector	M2-deficient single replication (M2SR) influenza vector	UW–Madison/FluGen/Bharat Biotech	influenza
Replicating Viral Vector	Newcastle disease virus vector (NDV- SARS-CoV-2/Spike)	Intravacc/ Wageningen Bioveterinary Research/Utrecht Univ.	
Replicating Viral Vector	Avian paramyxovirus vector (APMV)	The Lancaster University, UK	
RNA	LNP-mRNA	Translate Bio/Sanofi Pasteur	
RNA	LNP-mRNA	CanSino Biologics/Precision NanoSystems	
RNA	LNP-encapsulated mRNA cocktail encoding VLP	Fudan University/ Shanghai JiaoTong University/RNACure Biopharma	
RNA	LNP-encapsulated mRNA encoding RBD	Fudan University/ Shanghai JiaoTong University/RNACure Biopharma	
RNA	Replicating Defective SARS-CoV-2 derived RNAs	Centro Nacional Biotecnología (CNB-CSIC), Spain	
RNA	LNP-encapsulated mRNA	University of Tokyo/ Daiichi-Sankyo	MERS
RNA	Liposome- encapsulated mRNA	BiOCAD	
RNA	Several mRNA candidates	RNAimmune, Inc.	
RNA	mRNA	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	
RNA	mRNA	China CDC/Tongji University/Stermina	
RNA	mRNA	Arcturus/Duke-NUS	multiple candidates
RNA	LNP-mRNA	Chula Vaccine Research Center/University of Pennsylvania	
RNA	mRNA in an intranasal delivery system	eTheRNA	
RNA	mRNA	Greenlight Biosciences	
RNA	mRNA	IDIBAPS-Hospital Clinic, Spain	

VLP	Enveloped Virus-Like Particle (eVLP)	VBI Vaccines Inc.	
VLP	S protein integrated in HIV VLPs	IrsiCaixa AIDS Research/IRTA-CReSA/Barcelona Supercomputing Centre/Grifols	
VLP	VLP + Adjuvant	Mahidol University/ The Government Pharmaceutical Organization (GPO)/Siriraj Hospital	
VLP	Virus-like particles, lentivirus and baculovirus vehicles	Navarrabiomed, Oncoimmunology group	
VLP	Virus-like particle, based on RBD displayed on virus-like particles	Saiba GmbH	
VLP	Plant-derived VLP	Medicago Inc.	Flu, Rotavirus, Norovirus, West Nile virus, Cancer
VLP	ADDomer TM multiepitope display	Imophoron Ltd and Bristol University's Max Planck Centre	
VLP	Unknown	Doherty Institute	
VLP	VLP	OSIVAX	
VLP	eVLP	ARTES Biotechnology	malaria
VLP	VLPs peptides/whole virus	Univ. of Sao Paulo	
Unknown	Unknown	Tulane University	
Unknown	Unknown	Université Laval	
Unknown	Unknown	Adeleke University	

DISCLAIMER:

These landscape documents have been prepared by the World Health Organization (WHO) for information purposes only concerning the 2019-2020 global of the novel coronavirus. Inclusion of any particular product or entity in any of these landscape documents does not constitute, and shall not be deemed or construed as, any approval or endorsement by WHO of such product or entity (or any of its businesses or activities). While WHO takes reasonable steps to verify the accuracy of the information presented in these landscape documents, WHO does not make any (and hereby disclaims all) representations and warranties regarding the accuracy, completeness, fitness for a particular purpose (including any of the aforementioned purposes), quality, safety, efficacy, merchantability and/or non-infringement of any information provided in these landscape documents and/or of any of the products referenced therein. WHO also disclaims any and all liability or responsibility whatsoever for any death, disability, injury, suffering, loss, damage or other prejudice of any kind that may arise from or in connection with the procurement, distribution or use of any product included in any of these landscape documents.