

SYNTHESE

Vaccination dans le contexte du COVID-19 - Les actions de la HAS

20 mai 2020

- Pour rappel, l'article 4 de la loi n° 2017-220 du 23 février 2017 a confié à la HAS la mission de « participer à l'élaboration de la politique de vaccination et à émettre des recommandations vaccinales, y compris, dans des situations d'urgence, à la demande du ministre chargé de la santé, en fonction des données épidémiologiques, d'études sur les bénéfices et risques de la vaccination et de l'absence de vaccination aux niveaux individuel et collectif et d'études médico-économiques ».
- Dans le contexte de l'épidémie de COVID-19 et des mesures de confinement décidées par le Président de la République dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire déclaré par l'article 4 de la loi n° 2020-290 du 23 mars 2020, la HAS et sa Commission technique des vaccinations s'est emparée des questions relatives à la vaccination que le contexte actuel du COVID-19 et du confinement soulèvent, tout en maintenant ses travaux d'évaluation dans le domaine de la vaccination.

Veille sur les vaccins, traitements préventifs

La HAS s'organise pour être en capacité de rendre des avis en urgence dès que des données exploitables seront disponibles.

Pour ce faire, elle a mis en place une veille sur les vaccins en cours d'étude contre le COVID-19.

Ce document a donc vocation à être actualisé.

| Vaccins COVID-19

A ce jour, depuis les épidémies de SARS-CoV en 2002 et de MERS-CoV en 2012, aucun vaccin contre un coronavirus n'a encore été mis au point. Dans le cas du SRAS, plusieurs vaccins avaient été testés sur des animaux, mais l'épidémie ayant pris fin avant la fin de leur développement, aucun d'entre-deux n'a été administré à l'homme.

Il n'existe pas de vaccin de la maladie à coronavirus 2019. L'OMS et la coalition internationale CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) se mettent en ordre de marche pour en accélérer le développement.

Le CEPI¹ a retenu 8 projets dont celui du consortium de l'Institut Pasteur, de Themis Bioscience GmbH (Themis) et de l'université de Pittsburgh/Center for Vaccine Research (CVR). Ce projet repose sur un vaccin rougeole utilisé comme vecteur à partir duquel des vaccins recombinants peuvent être conçus. La mise en place de premières études cliniques sur l'homme (phase I) est prévue en septembre 2020.

Dans le cadre de la pandémie COVID-19, l'enjeu est de concevoir un vaccin le plus sûr possible en un temps record.

Deux types de plateformes pourraient répondre à ces exigences : les vecteurs viraux et les acides nucléiques (plasmides d'ADN, ARNm) (1, 2).

Il existe par ailleurs une diversité du SARS-CoV2 (les types A et C sont retrouvés dans des proportions importantes en Europe et aux Etats-Unis, alors que le type B est le plus courant en Asie de l'Est), mais l'impact de cette diversité sur la réponse immunitaire spécifique n'est pas connu (3).

Plus d'une centaine de candidats vaccins sont dans les pipelines (4, 5), avec à ce jour pour les candidats vaccins dont le développement est le plus avancé (en phase clinique) (Tableau 1 en annexe, actualisation au 18/05/2020) :

- 1 étude clinique de phase II, active mais ne recrutant pas encore, en Chine (N°ChiCTR2000030906) sur un vaccin par vecteur viral (Adenovirus type 5) ;
- 4 études cliniques de phase I/II (en Chine, Grande-Bretagne et Allemagne),
- 4 études cliniques de phase I actives et en cours de recrutement et 1 étude enregistrée, mais ne recrutant pas encore.

Sur la base des données disponibles et de son expérience, l'Agence européenne du médicament « estime qu'un vaccin ne pourrait être autorisé et disponible en quantité suffisante avant un an »².

■ Vaccin BCG – Essais en cours

Une des pistes de recherche actuellement en cours pour lutter contre la pandémie de COVID-19 porte sur l'éventuel intérêt que pourrait présenter la vaccination par le BCG (Bacille de Calmette et Guérin). Le BCG est un vaccin vivant atténué qui a été développé en 1921 contre la tuberculose et qui est utilisé partout dans le monde³ pour protéger en priorité les enfants des formes graves de tuberculose. Cette piste repose sur l'hypothèse d'une protection non spécifique conférée par le vaccin BCG contre des affections autres que la tuberculose, notamment des infections respiratoires (6).

Cette hypothèse d'une protection non spécifique a également été formulée pour d'autres vaccins vivants (e.g. rougeole, poliomyélite). Concernant le BCG, elle repose à l'origine sur les observations faites dans plusieurs études épidémiologiques, essentiellement dans des pays en développement, montrant que la vaccination BCG du nouveau-né ou de l'enfant est associée à une diminution de la mortalité infantile globale allant au-delà de celle attendue du fait de la prévention de la tuberculose (7). Depuis, différentes études épidémiologiques, cliniques et immunologiques (in vitro et in vivo chez l'animal et chez l'homme) ont permis d'apporter des preuves plus solides d'une protection non spécifique du vaccin BCG (8).

¹ <https://cepi.net/covid-19/>

² <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-treatments-vaccines-against-covid-19-under-development>

³ <http://www.bcgatlas.org>

Les mécanismes biologiques sous-jacents sont encore insuffisamment compris, mais le vaccin BCG impliquerait, en plus des effets spécifiques sur l'immunité acquise, une potentialisation de l'immunité innée communément appelée « immunité innée boostée » (9). Cette immunité innée boostée (ou « trained immunity » en anglais) serait liée à des reprogrammations épigénétiques des cellules de l'immunité innée comme les monocytes et conduirait, de manière durable, à une augmentation de la production de cytokines en réponse à des pathogènes, en particulier de cytokines pro-inflammatoires (TNF α et l'IL-1 β , l'IL-6).

Dans le contexte de la pandémie de COVID-19, une quinzaine d'études écologiques ont recherché des corrélations entre l'ampleur et/ou la gravité de l'épidémie par pays (e.g. nombre de cas et de décès par millions d'habitants) et l'existence d'un programme national de vaccination par le BCG en population générale (10). Certaines de ces études concluent en faveur de l'existence d'un effet protecteur de la vaccination BCG, mais elles ne permettent pas, à elles seules, de conclure à un lien de causalité compte tenu d'un certain nombre de limites, dont certaines sont inhérentes à ce type d'études qui utilisent des données agrégées à l'échelle d'une population et ne permettent pas de prendre en compte correctement des facteurs de confusions importants.

Il n'y a donc encore aucune preuve d'un éventuel intérêt du vaccin BCG dans la lutte contre la pandémie de COVID-19, mais ces différents éléments soulèvent un certain nombre de questions qui pourront être évaluées dans les essais cliniques en cours et à venir.

A ce jour, 11 essais cliniques de phase III⁴ (Tableau 2 en annexe, actualisation au 18/05/2020) ont été lancés depuis fin mars 2020 (Australie, Pays-Bas, Etats-Unis, Egypte, Colombie, Brésil, Danemark, Afrique du Sud, France, Allemagne). Le principal objectif de ces essais est de déterminer si le vaccin BCG confère une protection contre la survenue ou la sévérité de l'infection à COVID-19. Il s'agit d'essais randomisés, contrôlés versus placebo (sauf l'étude australienne), en double aveugle (sauf les études française et égyptienne), multicentriques et **menés chez des professionnels de santé directement au contact des patients atteints de COVID-19** (sauf l'étude brésilienne). Le nombre de participants à inclure s'étend de 500 (Afrique du Sud) à 4 170 (Australie). Certains essais ont retenu pour critère de jugement principal l'incidence et/ou la sévérité des infections à COVID-19 (avec des définitions différentes selon les études) et d'autres ont choisi des critères plus pragmatiques simples à mesurer tels que le nombre de jours d'absence au travail non programmée (Pays-Bas, Danemark, Allemagne). Les recrutements ont débuté pour 5 de ces essais et les premiers résultats sont attendus pour la fin de l'année. D'autres essais cliniques ont été annoncés sur ce sujet par voie de presse et sont en train d'être planifiés (Royaume-Uni, Uruguay, Tanzanie, Ouganda).

La HAS révisé certaines stratégies vaccinales dans le contexte du COVID-19 et du confinement

La HAS a rendu quatre avis relatifs à la stratégie vaccinale dans le contexte actuel du COVID-19, en réponse à une saisine du ministère ou dans le cadre d'une autosaisine :

- Avis sur le maintien de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière à la Réunion (11) :

La HAS considère que le lancement de la campagne de vaccination contre la grippe à la Réunion n'est pas une priorité en avril 2020 où les Réunionnais sont appelés au confinement strict et qu'il pourrait être décalé jusqu'à la fin du mois de mai 2020 sans conséquence sur l'efficacité de la campagne et sur la prévention de la grippe à la Réunion. La HAS a néanmoins rappelé dans son avis l'impact

⁴ <https://clinicaltrials.gov>

sanitaire important de la grippe saisonnière et a souligné l'importance de la vaccination contre la grippe saisonnière pour les populations à risque de complications et pour les professionnels de santé dans le contexte de l'épidémie de COVID-19.

- Avis sur le maintien de la vaccination des nourrissons pendant le confinement (12) :

La HAS considère primordial le maintien de l'ensemble des vaccinations obligatoires des nourrissons (à 2, 4, 5, 11, 12 et 16-18 mois) dans le contexte de l'épidémie de COVID-19 et des mesures de confinement. La HAS rappelle que la vaccination s'inscrit dans le suivi normal des nourrissons et qu'un retard dans les vaccinations expose les nourrissons à des conséquences sanitaires graves. Elle estime en revanche que les autres vaccinations recommandées en population générale au-delà de l'âge de 2 ans peuvent être différées jusqu'à la levée des mesures de confinement, à l'exception des situations de cas de maladies contagieuses pour lesquelles une prévention par la vaccination autour des cas ou en post-exposition est indiquée (rougeole, méningite, coqueluche, varicelle, etc.).

- Avis dans le contexte de tensions d'approvisionnement en vaccin PNEUMOVAX et de l'épidémie de COVID-19 en France (13) :

La HAS, sur la base des connaissances disponibles à ce jour, notamment l'absence d'évidence de risque de surinfection ou de co-infection bactérienne à pneumocoques chez les patients infectés par le SARS-COV-2 dans les séries de cas publiés et dans le contexte des mesures de confinement exceptionnelles, a estimé qu'il n'y avait pas lieu de recommander spécifiquement la vaccination des personnes à risque de COVID-19, en dehors des facteurs de risque justifiant d'une vaccination selon le calendrier vaccinal. Elle considère que les vaccinations au-delà de l'âge de 2 ans, en dehors de situations particulières (vaccination autour des cas et post-exposition), peuvent être différées jusqu'à la levée des mesures de confinement. Il n'y donc pas lieu de consulter ou téléconsulter spécifiquement pour entreprendre le rattrapage vaccinal pneumococcique en cette période pour ces populations.

L'avis rappelle par ailleurs, les recommandations vaccinales contre le pneumocoque figurant au calendrier des vaccinations, y compris celles en situation de pénurie.

- Avis sur la campagne de vaccination contre la grippe à la Réunion – Lancement de la campagne au 1er juin 2020 (14) :

En l'état actuel de la pandémie de COVID-19, la HAS, ainsi qu'elle l'avait souligné dans son avis initial, considère que la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière à la Réunion doit être maintenue pour les populations à risque de complications ciblées par le calendrier vaccinal en vigueur et pour les professionnels de santé. Elle pourra débuter le 1er juin 2020 dès lors que les mesures de confinement strictes pour la population générale seront levées. Cet avis est susceptible d'être modifié en fonction de l'évolution de la situation épidémique du COVID-19 à la Réunion et des mesures qui seront prises par le gouvernement concernant la levée du confinement.

Annexes

Tableau 1 : Liste des candidats vaccins en phase clinique de développement (au 27 avril 2020)

Phase	Nom	Type de vaccin	Pays	Date de début	Date de fin préliminaire	N	Age	Randomisation	Design	Numéro	Statut
Phase II	Ad5-nCoV	Vecteur viral non répliquant	Chine	12/04/2020	31/01/2021	500	≥18	Oui	Double-aveugle	NCT04341389	Active mais ne recrutant pas encore
Phase I/II	ChAdOx1	Vecteur viral non répliquant	GB	27/03/2020	31/05/2021	510	18-55	Oui	Single-aveugle	NCT04324606	En recrutement
Phase I/II	Inactivated vaccine	Inactivé	Chine	13/04/2020	13/08/2020	744	18-59	Oui	Double-aveugle, à dose croissante	NCT04352608	En recrutement
Phase I/II	BNT162	ARN	Allemagne	29/04/2020	11/08/2021	7600	18-85	Oui	Triple aveugle, dose croissante	NCT04368728	En recrutement
Phase I/II	LV-SMENP-DC	Autre	Chine	24/03/2020	31/07/2023	100	0.5-80	Non	En ouvert	NCT04276896	En recrutement
Phase I	aAPC	Autre	Chine	15/02/2020	31/07/2023	100	0.5-80	Non	En ouvert	NCT04299724	En recrutement
Phase I	mARN-1273	ARN	USA	01/03/2020	01/06/2021	45	18-55	Non	En ouvert, à dose croissante	NCT04283461	En recrutement
Phase I	SARS-Cov2 rS + Matrix-M adjuvant	Autre	Australie	06/05/2020	31/07/2021	131	18-59	Oui	En ouvert	NCT04368988	En recrutement
Phase I	INO-4800	ADN	USA	03/04/2020	30/11/2020	40	18-50	Non	En ouvert, à dose croissante	NCT04336410	En recrutement
Phase I	bacTRL-Spike	Autre	Canada	30/04/2020	31/08/2021	84	19-55	Oui	Observer-aveugle, à dose croissante	NCT04334980	Ne recrute pas encore

Source : Vaccine Centre, London School of Hygiene and Tropical Medicine. COVID-19 vaccine development pipeline [En ligne]. London: LSHTM; 2020. https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/ et <https://clinicaltrials.gov>

Tableau 2 : Présentation détaillée des études cliniques de phase III évaluant le vaccin BCG pendant la pandémie de COVID-19⁵

Etudes	Description	Traitements évalués	Caractéristiques des patients	Principaux critères d'efficacité	Echéances
Etudes cliniques de phase III évaluant le vaccin BCG pendant la pandémie de COVID-19					
<p>Etude BRACE</p> <p>N° d'enregistrement : NCT04327206</p> <p>Titre : BCG Vaccination to Protect Healthcare Workers Against COVID-19</p> <p>Promoteur : Murdoch Childrens Research Institute</p> <p>Lieu : Australie</p>	<p>Etude randomisée, ouverte, multicentrique, menée auprès de professionnels de santé pour évaluer si la vaccination BCG réduit l'incidence et la gravité de la maladie COVID-19 pendant la pandémie de 2020.</p>	<p>4 170 professionnels de santé randomisés en deux groupes :</p> <p>Groupe vaccin BCG : 1 dose unique de vaccin BCG (0,1 mL administrée par voie intradermique)</p> <p>Groupe sans intervention : ne recevant pas le vaccin BCG.</p>	<p>Professionnels de santé employés dans les hôpitaux australiens participant à l'étude</p>	<p>Incidence de COVID-19 mesurée au cours des 6 mois suivant la randomisation. La définition des cas est : fièvre (auto-questionnaire) + symptômes respiratoires (auto-questionnaire) + test SARS-Cov-2 positif (PCR ou sérologie).</p> <p>Incidence de formes graves de COVID-19 mesurée au cours des 6 mois suivant la randomisation. La définition des cas est : test SARS-Cov-2 positif (PCR ou sérologie) + admission à l'hôpital ou décès (auto-questionnaire ou dossier médical).</p>	<p>Début : 30/03/20 (recrutement en cours)</p> <p>Fin : 30/03/2022 (première analyse le 30/10/2020)</p>
<p>Etude BCG-CORONA</p> <p>N° d'enregistrement : NCT04328441</p>	<p>Etude randomisée, contrôlée versus placebo, multicentrique, menée auprès de professionnels de santé pour évaluer de façon pragmatique si la vaccination BCG</p>	<p>1 500 professionnels de santé randomisés en deux groupes (ratio 1/1) :</p> <p>- Groupe vaccin BCG : 1 dose unique de vaccin</p>	<p>Professionnels de santé en contact direct les patients COVID-19, en particulier les infirmières et les médecins travaillant dans les services prenant en charge ces patients.</p>	<p>Absentéisme au travail toutes causes mesuré par le nombre de jours d'absence imprévue au travail.</p>	<p>Début : 25/03/20 (recrutement en cours)</p> <p>Fin : 25/12/2020 (première analyse le 25/10/2020)</p>

⁵ Les numéros d'enregistrement des études sont ceux de ClinicalTrials.gov

Etudes	Description	Traitements évalués	Caractéristiques des patients	Principaux critères d'efficacité	Echéances
Etudes cliniques de phase III évaluant le vaccin BCG pendant la pandémie de COVID-19					
Titre : Reducing Health Care Workers Absenteeism in Covid-19 Pandemic Through BCG Vaccine Promoteur : UMC Utrecht Lieu : Pays-Bas	réduit l'absentéisme pendant la pandémie de 2020.	BCG (0,1 mL administrée par voie intradermique) - Groupe placebo : 1 dose unique de solution NaCl (0,1 mL administrée par voie intradermique)		Critères secondaires : absentéisme au travail pour cause de COVID-19, incidence des admissions à l'hôpital, incidence des admissions en soins intensifs, décès.	
N° d'enregistrement : NCT04328441 Titre : Bacillus Calmette-Guerin Vaccination as Defense Against SARS-CoV-2: A Randomized Controlled Trial to Protect Health Care Workers by Enhanced Trained Immune Responses Promoteur : Baylor College of Medicine Lieu : Etats-Unis	Etude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, multicentrique	700 professionnels de santé randomisés en deux groupes (ratio 1/1, stratification par hôpital) : - Groupe vaccin BCG : 1 dose unique de vaccin BCG (0,1 mL administrée par voie intradermique) - Groupe placebo : 1 dose unique de solution NaCl (0,1 mL administrée par voie intradermique)	Professionnels de santé prenant en charge les patients connus ou suspectés d'être infectés par le Sars-CoV-2.	Incidence de COVID-19 mesurée au cours des 6 mois suivant la randomisation. La définition des cas est : test SARS-Cov-2 positif (PCR ou sérologie). Incidence de formes graves de COVID-19 mesurée au cours des 6 mois suivant la randomisation. La définition des cas est basée sur une échelle de sévérité : admission à l'hôpital, oxygénation, admission en soins intensifs, ventilation, décès)	Début : avril 2020 (recrutement à venir) Fin : novembre 2021 (première analyse en mai 2021)
N° d'enregistrement : NCT04350931	Etude randomisée, contrôlée versus placebo, en simple aveugle	900 (ratio 2/1) : - Groupe vaccin BCG : 1 dose unique de vaccin	Professionnels de santé travaillant dans les services d'urgence et les unités de soins intensifs	Incidence de COVID-19 mesurée au cours des 9 mois suivant la randomisation. La définition des cas est : test SARS-Cov-2 positif.	Début : 20 avril 2020 (recrutement à venir)

Etudes	Description	Traitements évalués	Caractéristiques des patients	Principaux critères d'efficacité	Echéances
Etudes cliniques de phase III évaluant le vaccin BCG pendant la pandémie de COVID-19					
<p>Titre : Application of BCG Vaccine for Immune-prophylaxis Among Egyptian Healthcare Workers During the Pandemic of COVID-19</p> <p>Promoteur : Ain Shams University</p> <p>Lieu : Egypte</p>		<p>BCG (0,1 mL administrée par voie intradermique)</p> <p>- Groupe placebo : 1 dose unique de solution NaCl (0,1 mL administrée par voie intradermique)</p>			<p>Fin : 1er décembre 2020 (première analyse le 1er octobre 2020)</p>
<p>Étude BATTLE</p> <p>N° d'enregistrement : NCT04369794</p> <p>Titre : COVID-19: BCG As Therapeutic Vaccine, Transmission Limitation, and Immunoglobulin Enhancement</p> <p>Promoteur : University of Campinas</p> <p>Lieu : Brésil</p>	<p>Etude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, multicentrique</p>	<p>1 000 cas de Covid-19 confirmés (sur des critères cliniques et épidémiologiques ou en laboratoire) randomisés en deux groupes (ratio 1/1) :</p> <p>- Groupe vaccin BCG : 1 dose unique de vaccin BCG (0,1 mL administrée par voie intradermique)</p> <p>- Groupe placebo : 1 dose unique de solution NaCl (0,1 mL administrée par voie intradermique)</p>	<p>Cas confirmés de Covid-19 (sur des critères cliniques et épidémiologiques ou en laboratoire) de plus de 18 ans.</p>	<p>Forme clinique de la maladie (légère, modérée, sévère), évalués 45 jours après les symptômes ou le diagnostic.</p> <p>Elimination du virus (détection du virus par PCR) évaluée 7 jours après la survenue des symptômes ou le diagnostic.</p> <p>Séroconversion et titrage des anticorps (IgA, IgM, IgG) évalués 7 jours après la survenue des symptômes ou le diagnostic.</p>	<p>Début : juin 2020 (recrutement à venir)</p> <p>Fin : mai 2022 (première analyse en juin 2021)</p>

Etudes	Description	Traitements évalués	Caractéristiques des patients	Principaux critères d'efficacité	Echéances
Etudes cliniques de phase III évaluant le vaccin BCG pendant la pandémie de COVID-19					
<p>N° d'enregistrement : NCT04362124</p> <p>Titre : Performance Evaluation of BCG Vaccination in Healthcare Personnel to Reduce the Severity of SARS-CoV-2 Infection in Medellín, Colombia, 2020</p> <p>Promoteur : Universidad de Antioquia</p> <p>Lieu : Colombie</p>	<p>Etude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, multicentrique</p>	<p>1 000 professionnels de santé randomisés en deux groupes (ratio 1/1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe vaccin BCG : 1 dose unique de vaccin BCG (0,1 mL administrée par voie intradermique) - Groupe placebo : 1 dose unique de solution NaCl (0,1 mL administrée par voie intradermique) 	<p>Professionnels de santé (médecins, infirmiers et aide-soignant des hôpitaux de Medellín) travaillant directement au contact des patients atteints de Covid-19 et ayant entre 18 et 65 ans, testés négativement et ne présentant pas de symptômes à l'inclusion.</p>	<p>Incidence de COVID-19 mesurée au cours des 12 mois suivant la randomisation (cas confirmés ou probables).</p> <p>Critères secondaires : incidence des formes sévères, létalité de l'infection, tolérance de la vaccination BCG, prévalence de l'infection SARS-CoV-2.</p>	<p>Début : avril 2020 (recrutement à venir)</p> <p>Fin : novembre 2021 (première analyse en juin 2021)</p>
<p>Etude BADAS</p> <p>N° d'enregistrement : NCT04348370</p> <p>Titre : BCG Vaccine for Health Care Workers as Defense Against COVID 19</p> <p>Promoteur : Texas A&M University</p> <p>Lieu : Etats-Unis</p>	<p>Etude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, multicentrique (Los Angeles, Boston, Bryan, Houston)</p>	<p>1 800 professionnels de santé randomisés en deux groupes (ratio 1/1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe vaccin BCG : 1 dose unique de vaccin BCG (0,1 mL administrée par voie intradermique) - Groupe placebo : 1 dose unique de solution NaCl (0,1 mL administrée par voie intradermique) 	<p>Personnel hospitalier prenant en charge les patients connus ou suspectés d'être infectés par le SARS-CoV-2.</p>	<p>Incidence des infections à COVID-19 mesurée au cours des 6 mois suivant la randomisation (PCR positive ou séroconversion)</p> <p>Critères secondaires : score de sévérité de l'infection à COVID-19 (défini selon les soins nécessaires et les symptômes).</p>	<p>Début : 20 avril 2020 (recrutement en cours)</p> <p>Fin : novembre 2021 (première analyse en mai 2021)</p>

Etudes	Description	Traitements évalués	Caractéristiques des patients	Principaux critères d'efficacité	Echéances
Etudes cliniques de phase III évaluant le vaccin BCG pendant la pandémie de COVID-19					
<p>N° d'enregistrement : NCT04373291</p> <p>Titre : Using BCG Vaccine to Protect Health Care Workers in the COVID-19 Pandemic</p> <p>Promoteur : University of Southern Denmark</p> <p>Lieu : Danemark</p>	<p>Etude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle (patients et évaluateur, mais pas le médecin qui réalise l'injection), multicentrique</p>	<p>Personnels hospitaliers (nombre non précisé) randomisés en deux groupes (ratio 1/1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe vaccin BCG : 1 dose unique de vaccin BCG (0,1 mL administrée par voie intradermique) - Groupe placebo : 1 dose unique de solution NaCl (0,1 mL administrée par voie intradermique) 	<p>Personnel hospitalier impliqué dans la prise en charge des patients infectés par SARS-CoV-2.</p>	<p>Nombre de jours d'absence non planifiée mesurée au cours des 6 mois suivant la randomisation.</p> <p>Critères secondaires : incidence cumulée de COVID-19, incidence cumulée d'hospitalisations toutes causes, nombre de jours d'absence non planifiée liée au COVID-19, nombre de jours d'absence non planifiée liée à une infection respiratoire aiguë, etc.</p>	<p>Début : 4 mai 2020 (recrutement à venir)</p> <p>Fin : janvier 2021 (première analyse en décembre 2020)</p>
<p>N° d'enregistrement : NCT04379336</p> <p>Titre : BCG Vaccination for Healthcare Workers in COVID-19 Pandemic</p>	<p>Etude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, multicentrique (hôpitaux de Cape Town)</p>	<p>500 professionnels de santé randomisés en deux groupes (ratio 1/1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe vaccin BCG : 1 dose unique de vaccin BCG (0,1 mL administrée par voie intradermique) 	<p>Professionnels de santé en première ligne dans la prise en charge des patients infectés par SARS-CoV-2.</p>	<p>Incidence des hospitalisations pour COVID-19 mesurée au cours des 52 semaines suivant la randomisation.</p> <p>Critères secondaires : incidence des infections à SARS-CoV-2, incidence des infections respiratoires hautes, nombre de jours d'absentéisme non planifié, incidence des</p>	<p>Début : 4 mai 2020 (recrutement en cours)</p> <p>Fin : 28 avril 2021 (première analyse au 28 avril 2021)</p>

Etudes	Description	Traitements évalués	Caractéristiques des patients	Principaux critères d'efficacité	Echéances
Etudes cliniques de phase III évaluant le vaccin BCG pendant la pandémie de COVID-19					
Promoteur : TASK Applied Science Lieu : Afrique du Sud		- Groupe placebo : 1 dose unique de solution NaCl (0,1 mL administrée par voie intradermique)		hospitalisations toutes causes, incidence des admissions en soins intensifs, mortalité, etc.	
N° d'enregistrement : NCT04384549 Titre : Efficacy of BCG Vaccination in the Prevention of COVID19 Via the Strengthening of Innate Immunity in Health Care Workers (COVID-BCG) Promoteur : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Lieu : France	Etude randomisée, contrôlée versus placebo, en simple aveugle (patient), multicentrique (prélèvements sanguins à 3 mois et 6 mois pour déterminer si le personnel a été exposé au SARS-CoV-2). Une étude nichée sera réalisée à partir de 72 échantillons pour évaluer l'impact de la COVID-19 sur l'immunité innée).	1 120 professionnels de santé randomisés en deux groupes (ratio 1/1) : - Groupe vaccin BCG : 1 dose unique de vaccin BCG (0,1 mL administrée par voie intradermique) - Groupe placebo : 1 dose unique de solution NaCl (0,1 mL administrée par voie intradermique)	Professionnels de santé (médicaux et non médicaux) en contacts directs avec les patients COVID-19.	Incidence de COVID-19 documentée mesurée au cours des 6 mois après la randomisation (symptômes + confirmation par prélèvement nasopharyngé et/ou tomodensitométrie thoracique caractéristique et/ou séroconversion) Critères secondaires : incidence des hospitalisations pour COVID-19, incidence des infections asymptomatiques à SARS-CoV-2, incidence des infections respiratoires, nombre de jours d'arrêt maladie, fréquence des effets indésirables.	Début : 11 mai 2020 (recrutement à venir) Fin : 11 février 2021 (première analyse au 11 février 2021)
N° d'enregistrement : NCT04387409 Titre : A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Multicentre Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of	Etude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, multicentrique	1200 professionnels de santé randomisés en deux groupes (ratio 1/1) : - Groupe vaccin VPM1002 : 1 dose unique de vaccin BCG recombinant VPM1002 (0,1 mL	Professionnels de santé (médecins, infirmiers, paramédicaux) avec une forte exposition attendue aux patients infectés par le SARS-CoV-2.	Nombre de jours d'absence due à une infection respiratoire (avec ou sans confirmation d'une infection au SARS-CoV-2) mesurée au cours des 240 jours suivant la randomisation. Critères secondaires : incidence des infections à SARS-	Début : 18 mai 2020 (recrutement à venir) Fin : 30 juin 2021 (première analyse au 30 juin 2021)

Etudes	Description	Traitements évalués	Caractéristiques des patients	Principaux critères d'efficacité	Echéances
Etudes cliniques de phase III évaluant le vaccin BCG pendant la pandémie de COVID-19					
VPM1002 in Reducing Healthcare Professionals' Absenteeism in the SARS-CoV-2 Pandemic by Modulating the Immune System Promoteur : Vakzine Projekt Management GmbH Lieu : Allemagne		administrée par voie intradermique) - Groupe placebo : 1 dose unique de solution NaCl (0,1 mL administrée par voie intradermique)		CoV-2, nombre de jours d'absence liée à une infection par SARS-CoV-2, nombre de jours d'absence liée à une infection respiratoire à cause du SARS-CoV-2, etc.	
		Le VPM1002 est un vaccin qui est une évolution du BCG qui a démontré dans les études cliniques qu'il est significativement plus sûr.			

Source : <https://clinicaltrials.gov>

Bibliographie

1. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol* 2020;30(3):313-24.
<http://dx.doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>
2. Plotkin S, Robinson JM, Cunningham G, Iqbal R, Larsen S. The complexity and cost of vaccine manufacturing. An overview. *Vaccine* 2017;35(33):4064-71.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.003>
3. Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117(17):9241-3.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2004999117>
4. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Suwaidi HA, Al-Marzouqi AH, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. *Viruses* 2020;12(5):526.
<http://dx.doi.org/10.3390/v12050526>
5. Billington J, Deschamps I, Erck SC, Gerberding JL, Hanon E, Ivof S, et al. Developing vaccines for SARS-CoV-2 and future epidemics and pandemics: applying lessons from past outbreaks. *Health Secur* 2020;18(3).
<http://dx.doi.org/10.1089/hs.2020.0043>
6. O'Neill LA, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0337-y>
7. Uthayakumar D, Paris S, Chapat L, Freyburger L, Poulet H, de Luca K. Non-specific effects of vaccines illustrated through the BCG example: from observations to demonstrations. *Front Immunol* 2018;9:2869.
<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.02869>
8. Moorlag SJ, Arts RJ, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(12):1473-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.020>
9. Butkeviciute E, Jones CE, Smith SG. Heterologous effects of infant BCG vaccination: potential mechanisms of immunity. *Future Microbiol* 2018;13(10):1193-208.
<http://dx.doi.org/10.2217/fmb-2018-0026>
10. Centre for Evidence-Based Medicine. Does BCG vaccination protect against acute respiratory infections and COVID-19? A rapid review of current evidence april 24, 2020. Oxford: CEBM; 2020.
<https://www.cebm.net/covid-19/does-bcg-vaccination-protect-against-acute-respiratory-infections-and-covid-19-a-rapid-review-of-current-evidence>
11. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0024/AC/SEESP du 1er avril 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au maintien de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière à la Réunion dans le contexte de l'épidémie de COVID-19 en France. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3169066/fr/avis-n2020-0024/ac/seesp-du-1er-avril-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-au-maintien-de-la-campagne-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-a-la-reunion-dans-le-contexte-de-l-epidemie-de-covid-19-en-france
12. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0025/AC/SEESP du 1er avril 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au maintien de la vaccination des nourrissons dans le contexte de l'épidémie de COVID-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3169084/fr/avis-n-2020-0025/ac/seesp-du-1er-avril-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-au-maintien-de-la-vaccination-des-nourrissons-dans-le-contexte-de-l-epidemie-de-covid-19
13. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0027/AC/SEESP du 8 avril 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre le pneumocoque dans le contexte de tensions d'approvisionnement en vaccin PNEUMOVAX et de l'épidémie de COVID-19 en France. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178885/fr/avis-n-2020-0027/ac/seesp-du-8-avril-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-contre-le-pneumocoque-dans-le-contexte-de-tensions-d-apvisionnement-en-vaccin-pneumovax-et-de-l-epidemie-de-covid-19-en-france

14. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0030/AC/SEESP du 30 avril 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au maintien de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière à la Réunion dans le contexte de l'épidémie Covid-19 en France. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3182752/fr/avis-n2020-0030/ac/seesp-du-30-avril-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-au-maintien-de-la-campagne-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-a-la-reunion-dans-le-contexte-de-l-epidemie-covid-19-en-france

Ce document présente les points essentiels de la publication : **Vaccination dans le contexte du COVID-19 - Les actions de la HAS, méthode, 20 mai 2020**

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr