



Décision n° 2022 – 835 DC

Loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique

Liste des contributions extérieures

Services du Conseil constitutionnel - 2022

Plusieurs auteurs peuvent rédiger une contribution commune

Contributions		
	Date de réception	Auteur(s)
1	17/01/2022	M. Paul CASSIA
2	17/01/2022	Me Thierry LAMARRE
3	18/01/2022	M. Raphaël MAUREL
4	18/01/2022	M. Joël AVIRAGNET, Mme Gisèle BIÉMOURET, M. Olivier FAURE, M. Guillaume GAROT, Mme Chantal JOURDAN, Mme Valérie RABAULT, Mme Isabelle SANTIAGO, Mme Cécile UNTERMAIER, Mme Sylvie TOLMONT
5	18/01/2022	Mme Marie-Noëlle BATTISTEL M. Jean-Louis BRICOUT M. Alain DAVID Mme Laurence DUMONT Mme Lamia EL AARAJE Mme Marietta KARAMANLI M. Gérard LESEUL Mme Josette MANIN

		M. Philippe NAILLET Mme Christine PIRÈS BEAUNE Mme Claudia ROUAUX M. Hervé SAULIGNAC Mme Hélène VAINQUEUR-CHRISTOPHE Mme Michèle VICTORY
6	18/01/2022	M. Jean MIZRAHI
7	18/01/2022	Cabinet BAROK Avocats pour le compte de l'association « Je ne suis pas un danger »
8	18/01/2022	Me Marc BORNHAUSER
9	18/01/2022	M. David LIBEAU
10	19/01/2022	Mme Françoise VERCHERE M. Daniel IBANEZ
11	19/01/2022	Me Rydian DIEYI
12	19/01/2022	Conseil national des barreaux
13	19/01/2022	Association BonSens.org
14	19/01/2022	Me Alix BEAUQUIS
15	19/01/2022	Mes Thibault MERCIER et Lorène BOURDIN, M. Guillaume LEROY pour le compte de l'association Cercle Droit et Liberté
16	19/01/2022	Me Jean-Michel VERGIER
17	19/01/2022	M. Corentin RIZZON
18	19/01/2022	M. Charles de COURSON M. Ugo BERNALICIS
19	19/01/2022	Syndicat de la magistrature
20	19/01/2022	M. Samuel FRANCOIS Mme Laura VITALE
21	20/01/2022	Association L'AVENIR POUR TOUS (LAVT)
22	20/01/2022	Syndicat des avocats de France (SAF) Ligue des droits de l'homme (LDH) Confédération générale du travail (CGT) Union syndicale Solidaires
23	20/01/2022	Me Etienne MARGOT-DUCLOT

24	20/01/2022	Me Arnaud DELOMEL
25	20/01/2022	Me Arnaud DURAND pour le compte de Monsieur Fabien COURTOIS et 22.634 autres citoyens
26	20/01/2022	Me Stéphanie CHRÉTIEN

Paul Cassia
paul.cassia@univ-paris1.fr

le 16 janvier 2022

Objet : contribution extérieure – décision n° 2022-835 DC – loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire – passe vaccinal – article 5 DDHC – principe d'égalité de traitement en fonction du statut vaccinal – séparation des pouvoirs et garantie des droits – contrôle par le Conseil constitutionnel de la stricte nécessité et proportionnalité aux risques sanitaires de la « législation covid »

Monsieur le Président,
Mesdames et Messieurs les membres du Conseil constitutionnel,

1. Le passe sanitaire est en vigueur sans discontinuité depuis le 7 juin 2021.

1.1. Le passe sanitaire est issu d'un amendement gouvernemental n° CL 153 du 3 mai 2021 insérant un II à l'article 1^{er} de la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire.

A propos de cet amendement, la Commission nationale de l'informatique et des libertés a considéré, dans une délibération n° 2021-054 du 12 mai 2021, que

« La possibilité d'accéder aux lieux de sociabilité sans avoir à prouver son état de santé fait partie des garanties apportées à l'exercice des libertés et participe à dessiner une frontière raisonnable entre ce qui relève de la responsabilité individuelle et du contrôle social. La commission alerte sur le risque de créer un phénomène d'accoutumance préjudiciable qui pourrait conduire à justifier, par exemple, que l'accès à un cinéma soit conditionné à la preuve que la personne n'est pas porteuse de certaines pathologies, autres que la COVID ».

Les champs d'application matériel et temporel du passe sanitaire ont été considérablement étendus jusqu'à l'adoption de la loi n° 2021-1465 du 10 novembre 2021 portant diverses dispositions de vigilance sanitaire.

Le passe sanitaire était initialement annoncé comme ne devant s'appliquer qu'aux grands rassemblements de 1 000 personnes au moins et offrant le choix aux individus : 1/ de se faire vacciner – avec une seule dose ; 2/ ou de présenter un certificat de rétablissement ; 3/ ou d'effectuer un test valable 72h.

Il est désormais, de fait, en raison notamment du déremboursement des tests pour les non-vaccinés depuis le 15 octobre 2021 et de la réduction de leur validité à 24h depuis le 29 novembre 2021, devenu l'équivalent d'une obligation vaccinale, laquelle implique en l'occurrence non pas seulement l'administration d'un vaccin à usage unique, mais de manière inédite d'un nombre non-encore limitatif de doses dites « de rappel » espacées de trois ou quatre mois.

1.2. Contrairement à la présentation qui en est faite par l'exécutif, le passe sanitaire a des incidences multi-quotidiennes sur la vie de chacune des personnes se trouvant en France, obligées soit de présenter un statut sanitaire pour accéder à certains lieux, soit interdites d'accès à ces lieux. Le passe sanitaire n'a par exemple empêché, dans les lieux qui pourtant sont à ce jour encore régis par son empire, ni la fermeture des discothèque depuis début décembre, ni le rétablissement de jauges, ni l'interdiction de vente des denrées alimentaires dans les transports publics et l'interdiction de consommer debout dans les bars fin décembre, ni que soit re-re-re-décrété l'état d'urgence sanitaire outre-mer, ni le retour du masque obligatoire en extérieur début janvier à la suite d'arrêtés préfectoraux à la légalité parfois douteuse en raison de leur généralité (v. Tribunal administratif de Paris, référé, 13 janvier 2022, *Cassia, François, Soufron et Vitale*, n° [2200043](#)).

1.3. En dépit de toutes ces lourdes contraintes affectant jour après jour depuis 6 mois la vie de 67 millions de personnes, le taux de positivité des tests a explosé début janvier pour atteindre le seuil de 20%, avec près de 350 000 cas positifs par jour – soit plus de 2 millions de personnes par semaine qui bénéficient ainsi d'une immunité naturelle pour plusieurs mois.

Dans un article « *Covid-19 : un soupçon d'espoir dans les chiffres de l'épidémie* » du quotidien *Le Monde* des 16-17 janvier 2022 (p. 6), on lit que « *les nouvelles infections en France ont atteint des niveaux record, comparées au reste du monde, selon le site 'Our World in Data', qui agrège les statistiques internationales sur la pandémie* », ce qui laisse penser que le passe sanitaire « à la française » est un immense échec au moins en ce qu'il avait pour finalité de prévenir la *propagation* du covid ; la loi qui vous est déférée supprime opportunément cette finalité (sauf, ce qui n'est pas cohérent, pour la vaccination des personnes travaillant dans les lieux soumis au passe vaccinal), ce qui a pour conséquence d'élargir le champ d'application du passe vaccinal (« *lutter contre l'épidémie de covid-19* ») par rapport au passe sanitaire (« *lutter contre la propagation de l'épidémie de covid-19* »).

Dans le même temps, au 13 janvier 2022, 92,8% des personnes âgées d'au moins 12 ans ont commencé leur vaccination en recevant au moins une dose de vaccin, 90,5% sont « complètement » vaccinées (schéma vaccinal dit « complet » avant qu'une ou plusieurs doses « de rappel » ne soient exigées) avec deux doses ou une dose en cas d'infection et 48,4% se sont vu administrer une dose « de rappel » supplémentaire.

Pour plus de 52 millions de françaisEs, l'actuel passe sanitaire vaut déjà passe vaccinal.

Au surplus, parmi les 7,2% de la population « éligible » non-vaccinée, une partie d'entre elle possède un certificat de rétablissement (valable six mois) à la suite d'une contamination en août, septembre ou octobre 2021 et par conséquent n'avait pas, n'a toujours pas ou n'a plus à se faire vacciner pour bénéficier d'un passe sanitaire.

Par suite, à supposer même qu'il soit sanitaire nécessaire d'atteindre le chiffre de 100% de vaccinés dans la population éligible (hors personnes récemment contaminées par le variant Omicron), la marge de progression de la vaccination est extrêmement résiduelle – de l'ordre de 4, 5 ou 6% de la population « éligible ».

Sauf erreur, il n'a au demeurant jamais été scientifiquement démontré qu'il était nécessaire de réaliser 100% de couverture vaccinale pour atteindre le seuil de l'immunité de groupe au bénéfice de l'ensemble de la population – une couverture de 60% était évoquée à l'été 2021.

1. 4. Il est enfin acquis que, contrairement ici encore à ce qui était affirmé par les pouvoirs publics et les scientifiques à l'été et jusqu'à la fin de l'année 2021¹, la vaccination même répétée contre le covid-19 ne protège pas complètement contre la transmission et l'infection (ainsi qu'en témoigne de manière symbolique la contamination révélée le 13 janvier 2022 par le ministre de la Santé pourtant triplement vacciné), c'est-à-dire n'a que peu ou pas d'influence sur la circulation du virus (au 14 janvier 2022, le compte Twitter du ministre de la Santé véhicule pourtant encore en « bandeau » l'information trompeuse suivante : « *tous vaccinés, tous protégés* »).



Autrement dit, les personnes vaccinées contribuent aussi à cette circulation, certes dans une proportion moins importante que les personnes non-vaccinées, mais dans des lieux dits de « hautes contaminations » tels que restaurants et cafés qui seront inaccessibles aux personnes non-vaccinées lorsque le passe vaccinal sera en vigueur.

En revanche, la vaccination limite le développement de formes graves de la maladie et par conséquent la saturation de soins critiques, dont le sous-dimensionnement et sous-financement structurels depuis des décennies ont aujourd'hui deux conséquences dramatiques :

. sur le terrain *de la santé publique*, ils conduisent le service public hospitalier à devoir faire un « tri » entre patients contraire à la dignité de la personne humaine (priorité aux malades du covid en 2020, au détriment des autres malades ; priorité aux personnes vaccinées en 2022, au détriment de celles non-vaccinées) ;

. sur le terrain *des libertés publiques*, ils justifient et confortent toutes les mesures de police administrative sanitaire labellisées « lutte contre le covid », telles que confinement, couvre-feu, fermeture de lieux recevant du public, ou encore passe sanitaire et demain donc passe vaccinal.

¹ Il faut à cet égard relire à la lumière de l'actualité de la circulation effrénée du virus l'exposé des motifs de l'amendement gouvernemental précité du 3 mai 2021 créant le passe sanitaire : « *Le conseil scientifique, consulté sur cette orientation, a rendu ce lundi 3 mai un avis dans lequel il estime que 'le pass sanitaire', utilisé de manière temporaire et exceptionnelle, peut permettre à la population une forme de retour à la vie normale en minimisant les risques de contamination par le virus SARS-CoV-2* ».

Il est significatif à cet égard que la loi qui vous est déférée est présentée comme « *renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire* », selon son titre, quoiqu'elle ne véhicule que des mesures restrictives des libertés publiques sans modifier/amender/adapter d'un degré la trajectoire de la politique publique relative au secteur hospitalier en particulier et à la santé publique en général.

La « *gestion de la crise sanitaire* » est, depuis mars 2020, hélas essentiellement policière. Tout ce qui « *renforce* » cette gestion policière ne fait à coup sûr que restreindre les libertés publiques, par des mesures de police administrative que la dégradation du service public hospitalier contribue sur le terrain de la communication politique à rendre plus « légitimes ».

1.5. C'est dans ce contexte, parce que pour reprendre ses mots employés dans *Le Parisien* du 4 janvier 2022 il lui a pris la pressante et forte « *envie* » « *d'emmerder* » les rares personnes non-vaccinées et de les contraindre à entamer un processus vaccinal pourtant non juridiquement obligatoire sauf exceptions (le personnel soignant par l'effet de la loi n° 2021-1040 du 5 août 2021, et le personnel les « *personnes qui interviennent dans les lieux, établissements, services ou événements concernés (par le passe vaccinal) lorsque la gravité des risques de contamination en lien avec l'exercice des activités qui y sont pratiquées le justifie* » par l'effet de la loi qui vous est déférée), que le président de la République a décidé de faire transformer par sa majorité à l'Assemblée nationale le passe sanitaire en passe vaccinal.

Selon M. William Dab, ancien Directeur général de la santé, dans les colonnes dématérialisées du [Monde](#) (9 janvier 2022) :

« En traitant les personnes non vaccinées comme il l'a fait, le président de la République réduit la stratégie au niveau de l'insulte, ce qui permet de masquer que, depuis deux ans, la santé publique de terrain n'a pas été renforcée, les obstacles ne sont pas anticipés (comme la saturation actuelle des pharmacies pour les tests), les protocoles dans les écoles sont inapplicables, l'amélioration de la ventilation des locaux n'est pas promue comme elle le devrait ».

C'est à l'aune de cette stratégie de l'insulte visant à masquer les innombrables carences de la politique de santé publique en matière de lutte contre le covid-19 que doit être analysée la constitutionnalité de la gestion policière de la crise sanitaire poursuivie, pour la douzième fois par voie législative depuis mars 2020, par la loi qui vous est déférée dans la présente instance, totalement illisible par sa complexité et en cela déjà **portant atteinte à l'objectif à valeur constitutionnelle d'accessibilité et d'intelligibilité de la règle de droit**, en particulier du I de son article 1^{er} en ce qu'il substitue le passe vaccinal au passe sanitaire.

La loi qui vous est déférée a vocation à être immédiatement mise en œuvre par l'exécutif, de sorte que votre contrôle dans la présente instance est décisif – il serait à cet égard de bonne administration de la justice de ne pas renvoyer au Conseil d'Etat le soin d'effectuer un contrôle de nécessité et de proportionnalité qu'il pourrait, pour sa part, déclarer comme relevant de votre seule compétence.

2. Aux termes de l'article 5 de la Déclaration de 1789, « *tout ce qui n'est pas défendu par la Loi ne peut être empêché, et nul ne peut être contraint à faire ce qu'elle n'ordonne pas* ».

Le président de la République a donc assuré – et assumé – avoir envie d'« *emmerder* » une partie ultra-minoritaire de personnes, les accusant de faire « *de leur liberté, qui devient une irresponsabilité, un slogan* ».

Le président de la République a été jusqu'à considérer que les « *irresponsables* » non-vaccinés ne pouvaient plus être considérés comme des citoyens.

Précédemment, le ministre de la Santé avait reconnu que le passe sanitaire était une « *forme d'obligation vaccinale déguisée* », et qu'il en irait à plus forte raison ainsi sous l'empire du passe vaccinal.

Le passe vaccinal ne vise donc pas seulement à *inciter* les personnes ne s'étant pas engagées dans un « schéma vaccinal » à trois doses (pour le moment) à entamer cette démarche : il a pour objet et pour effet de les y *contraindre*.

Or, dans la « stratégie » tout entière policière de lutte contre le covid-19, le législateur ayant renoncé à imposer une obligation vaccinale généralisée ou même ciblée (sauf pour les personnels de santé) à laquelle nulle exigence constitutionnelle ne fait pourtant un obstacle insurmontable par l'objectif de santé publique, la non-vaccination demeure une faculté, une liberté, un droit.

En l'état de la législation actuelle et de celle résultant de la loi qui vous est déférée, nul ne devrait pouvoir être contraint à se faire vacciner puisque et tant que, encore une fois, la vaccination n'est sauf exceptions précédemment évoquées – personnel soignant aujourd'hui, personnel travaillant dans les lieux soumis au passe vaccinal demain – pas juridiquement une obligation endossée par l'Etat.

La résolution 2361 (2021) du 27 janvier 2021 de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe « *Vaccins contre la covid-19 : considérations éthiques, juridiques et pratiques* » a demandé aux Etats membres

« de s'assurer que les citoyens et citoyennes sont informés que la vaccination n'est pas obligatoire et que personne ne subit de pressions politiques, sociales ou autres pour se faire vacciner, s'il ou elle ne souhaite pas le faire personnellement » (pt 7.3.1).

Or, de l'aveu de ses concepteurs, la loi qui vous est déférée a précisément pour philosophie de contraindre les non-vaccinés à faire ce qu'elle n'ordonne pas – se faire vacciner.

Elle est pour ce motif contraire à l'article 5 de la Déclaration de 1789.

3. Cette loi crée par ailleurs une discrimination dépourvue de justification objective entre deux catégories de personnes, en fonction de leur statut vaccinal.

D'un côté, celles et ceux qui se seront vu inoculer 2/3/4 doses pourront, sur présentation de leur statut vaccinal, accéder à toutes les activités culturelles/sociales et à tous les services de transport – parfois sous réserve de réaliser un test PCR en sus.

Ces personnes vaccinées peuvent cependant être contaminées et contaminantes du covid-19, et partant contribuer à la propagation du virus, ce dont témoigne la situation personnelle du ministre de la Santé qui toussait déjà depuis le 29 décembre 2021 devant la commission des Lois de l'Assemblée nationale lors de son audition sur le projet de loi à l'origine de votre saisine, tout en levant régulièrement son masque pour s'hydrater.

Ces personnes sont celles que le président de la République ne « veut » pas « emmerder » - quoiqu'elles soient au quotidien soumises à toutes les contraintes – « emmerdes ? » – sanitaires précédemment évoquées, sans cesse croissantes depuis 7 juin 2021 en dépit des promesses gouvernementales d'en relâcher la rigueur « lorsque la situation sanitaire le permettra ».

De l'autre côté, les personnes non-vaccinées, que le président de la République a spécifiquement identifiées comme objet de sa volonté « d'emmerder », désormais désignées comme les boucs émissaires de toute la politique de police administrative sanitaire relative au covid-19 mise en place depuis que le confinement strict a été décrété par le Premier ministre le 16 mars 2020 au motif qu'elles contribuent à l'embolie (chronique, surtout en période hivernale...) des services hospitaliers de soins critiques – sans d'ailleurs à cet égard que Santé Publique France ait jamais été fait la part entre les personnes entrant en soins critiques à la suite d'une contamination au covid-19 et les personnes entrant en soins critiques pour une autre affectation puis détectées à cette occasion positives au covid-19.

Demain, par l'effet la loi qui vous est déférée, les personnes à « emmerder » parce que non-vaccinées ne pourront avoir accès aux services et établissements « frontièrisés » par le passe vaccinal, sauf pour les mineurs de 12 à 16 ans pour lesquels le passe sanitaire demeurera applicable et sauf exceptions à établir par décret du Premier ministre qui dispose à cet égard d'un injustifiable pouvoir discrétionnaire sinon arbitraire.

Or, tant le certificat de rétablissement que la réalisation d'un test de dépistage négatif de moins de 24h sont des garanties d'absence de contamination/transmission du virus bien plus sûres sanitairement que la vaccination ; avec la professeure Muriel Fabre-Magnan, on ne peut que s'interroger :

« Si l'objectif est d'établir un certificat permettant de limiter la propagation de l'épidémie, comment justifier que quelqu'un qui viendrait de se faire tester et dont le test est négatif serait plus dangereux que le détenteur d'un passe vaccinal qui, comme il est aujourd'hui scientifiquement avéré, peut être porteur du virus ? Les plus hautes juridictions de notre pays se déshonoreraient à ne pas s'opposer fermement à une atteinte aussi patente au principe de proportionnalité » (« L'Etat de droit est-il malade du covid-19 ? », [lefigaro.fr](https://www.lefigaro.fr), 21 décembre 2021).

Il importe de rappeler que le ministre de la Santé M. Olivier Véran déclarait le 5 mars 2021 :

« je vais vous dire ma conviction profonde : (...) je considère qu'en France, on est un pays égalitaire, égalitariste, c'est pas un pays dans lequel on va dire 'si tu es vacciné tu peux rentrer là si tu l'es pas tu peux pas rentrer'. Je je je ne le crois pas » (BFMTV).

Quelques semaines auparavant, la résolution précitée de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe a appelé les Etats membres à

« veiller à ce que personne ne soit victime de discrimination pour ne pas avoir été vacciné, en raison de risques potentiels pour la santé ou pour ne pas vouloir se faire vacciner » (pt 7.3.2).

En définitive, la différence de traitement organisée par la loi qui vous est déférée entre personnes vaccinées et celles qui ne le sont pas, contreproductive, n'est pas justifiée au regard du principe d'égalité, compte tenu des objectifs de santé publique poursuivis.

4. Enfin, la loi qui vous est déférée n'est ni nécessaire, ni strictement proportionnée à la lutte contre la propagation du covid-19 – ou même plus largement à la lutte contre le covid-19.

Dans son avis n° 403.629 du 19 juillet 2021, le Conseil d'Etat a considéré que :

« le fait de subordonner certaines de ces activités à l'obligation de détenir un certificat de vaccination ou de rétablissement ou un justificatif de dépistage récent peut, dans certaines hypothèses, avoir des effets équivalents à une obligation de soins et justifie, à ce titre, un strict examen préalable de nécessité et de proportionnalité, dans son principe comme dans son étendue et ses modalités de mise en œuvre, au vu des données scientifiques disponibles » (para. 12).

4.1. Il est en premier lieu à relever que cette exigence philosophique de « strict » contrôle préalable de la « législation covid » est en complet décalage avec celui auquel vous procédez concrètement, puisque vous considérez de manière constante que :

« en prévoyant la prorogation du régime de gestion de la sortie de crise sanitaire, le législateur a entendu permettre aux pouvoirs publics de prendre des mesures visant à lutter contre la propagation de l'épidémie de covid-19. Il a estimé (...) qu'un risque important de propagation de l'épidémie persisterait à l'échelle nationale jusqu'au 31 juillet 2022. Il n'appartient pas au Conseil constitutionnel, qui ne dispose pas d'un pouvoir général d'appréciation et de décision de même nature que celui du Parlement, de remettre en cause l'appréciation par le législateur de ce risque, dès lors que, comme c'est le cas en l'espèce, cette appréciation n'est pas, en l'état des connaissances, manifestement inadéquate au regard de la situation présente » (CC 9 novembre 2021, n° 2021-828 DC, Loi portant diverses dispositions de vigilance sanitaire, cons. 15 ; v. déjà : CC 31 mai 2021, n° 2021-819 DC, Loi relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire, cons. 8).

Dans votre [commentaire](#) de votre décision du 31 mai 2021 mis en ligne sur votre site internet, vous avez qualifié ce passage de :

« *formule traduisant le caractère restreint du contrôle opéré sur ce point* » (p. 8, non souligné).

Il existe donc un profond hiatus entre l'affirmation théorique du Conseil d'Etat et l'exercice matériel de votre « contrôle » (les guillemets s'imposent, tant le terme « vérification » semble plus approprié, par analogie avec ce que la loi qui vous est déférée permet aux personnes privées de faire pour vérifier l'absence de fraude au passe vaccinal).

En réalité, votre « contrôle » dégradé dans le champ de la législation relative au covid-19 n'est pas seulement « *restreint* », c'est-à-dire limité à l'erreur manifeste d'appréciation : il est totalement évanescent en pratique. C'est un non-contrôle. Il conduit à donner un blanc-seing au législateur, alors même qu'en état d'urgence la liberté devient l'exception et la restriction de police la règle, ce qui devrait suffire à justifier « en miroir » un contrôle juridictionnel plus robuste qu'à l'accoutumée et non un desserrement des mailles du filet contentieux.

Dans le même temps, tout comme le Conseil d'Etat vous demande d'effectuer un contrôle renforcé auquel vous ne procédez pas, vous renvoyez au juge administratif le soin d'exercer un contrôle de la « *stricte* » proportionnalité des mesures réglementaires de la police administrative sanitaire liée au covid-19, alors que les deux procédures de référé d'urgence que sont le référé-suspension et le référé-liberté ne permettent pas un tel contrôle et en tout état de cause ne sont pas formatées pour être les voies de recours principales relativement à une politique publique donnée – ici la gestion policiaro-réglementaire de la crise sanitaire.

Il faut au surplus avoir à l'esprit que le juge du référé-liberté du Conseil d'Etat a rejeté *pour défaut d'urgence* ma demande tendant à ce qu'il soit enjoint au Premier ministre de modifier les étendues géographique et matérielle du passe sanitaire en raison de l'amélioration de la situation épidémiologique (CE, référé, 29 octobre 2021, *Cassia et Association française des espaces de loisirs indoors*, n° [457782](#)), alors pourtant que cette demande était assise tant sur votre propre jurisprudence que les avis du Conseil d'Etat relatifs aux « projets de loi passe sanitaire/vaccinal » rappelant l'obligation, *sous le contrôle du juge*, pour le Premier ministre de mettre immédiatement fin ou de moduler immédiatement des mesures de police administratives exorbitantes du droit commun, dès l'instant où elles ne sont plus nécessaires et strictement proportionnées. Le rejet de ce référé-liberté au titre de l'urgence, alors que le référé-suspension est inopérant faute de pouvoir saisir le Conseil d'Etat d'un recours pour excès de pouvoir contre un acte administratif explicite pris par le Premier ministre, rend impossible toute contestation utile du maintien – discrétionnaire donc – par le Premier ministre du passe vaccinal jusqu'au 31 juillet 2022.

Devant vous comme devant la juridiction administrative, le droit à un recours juridictionnel effectif est méconnu, avec pour conséquence pratique que les actes pris par le Parlement et par l'administration au nom de la lutte contre le covid-19 bénéficient d'une présomption de légalité.

Il vous appartient, pour la sauvegarde des libertés publiques et la garantie des droits, d'assurer enfin non pas comme hier une simple vérification théorique et non-motivée (sauf par la réitération « copiée/collée » désincarnée d'une formule stéréotypée) de l'absence d'inadéquation de la législation sanitaire, non pas seulement comme le requièrent – en vain donc – les avis du Conseil d'Etat un véritable contrôle de nécessité et de proportionnalité de cette législation, mais un contrôle *renforcé* (« *strict* ») de ces nécessité et proportionnalité, fondé sur des données chiffrées établissant de manière crédible, vérifiable par toute personne intéressée et donc intelligiblement motivée et documentée un bilan entre :

. d'une part les avantages sanitaires de la législation qui vous est déférée et,

. d'autre part, ses incidences en matières économique, budgétaire, sociale, culturelle, philosophique (l'accoutumance aux atteintes aux libertés) et même sanitaire y compris relativement au covid-19 (qu'est-ce qui permet de garantir que le passe sanitaire aujourd'hui et le passe vaccinal demain ne sont pas un redoutable facteur de propagation du virus par le sentiment de sécurité sanitaire qu'ils donnent ?).

Ainsi que l'avait exactement souligné M. Jean-Marc Sauvé, alors vice-président du Conseil d'Etat, à l'occasion d'un discours du 12 décembre 2016 sur « *la protection des droits et libertés fondamentaux dans le contexte de la menace terroriste* » :

« dans un Etat de droit, le renforcement des pouvoirs de l'administration doit être accompagné d'un renforcement corrélatif des garanties offertes aux citoyens ».

Il n'est nul besoin de réforme législative ou de révision constitutionnelle pour aboutir à cet indispensable rehaussement du contrôle de la législation d'exception relative au covid-19 : il suffit que vous modifiez votre jurisprudence, alors par ailleurs que l'extrême retenue dont vous faite preuve ne repose sur aucune justification et est même antinomique avec le principe de séparation des pouvoirs, qui suppose que le renforcement considérable des compétences de l'exécutif soit contrebalancé par un renforcement concomitant de celui des contre-pouvoirs institutionnels.

Au-delà de votre propre rôle dans le respect d'un même équilibre en toutes circonstances entre ordre public et libertés constitutionnelles, la qualité de l'Etat de droit en dépend.

4.2. *En deuxième lieu*, la loi qui vous est déférée rend le passe vaccinal encore plus contraignant que le passe sanitaire pour les personnes et les établissements concernéEs, en renforçant de manière considérable tant les contrôles par les établissements de la véracité du passe vaccinal – ce qui donne corps à la « *société de vigilance* » de touTEs sur/par touTEs appelée de ses vœux par le président de la République à la préfecture de police le 8 octobre 2019² – que les sanctions en cas de fraude au passe vaccinal.

² V. aussi les propos de M. Emmanuel Macron en date du 11 octobre 2016 : « *la société de vigilance, c'est la société qui assume que l'Etat n'est plus l'unique acteur de la sécurité. Chacune et chacun a un rôle à jouer pour identifier la menace. (...) Toutes ces choses concrètes sont fondamentales dans notre société, car cette société a changé et impose que nous agissions aussi, que nous soyons les propres acteurs de notre sécurité* ».

4.3. *En dernier lieu*, en exerçant – enfin – pour la première fois depuis mars 2020 un contrôle renforcé ou même normal de nécessité et de stricte proportionnalité de la « législation covid » qui vous est déférée dans la présente instance, il vous apparaîtra que celle-ci est évidemment inutile et disproportionnée.

D'une part en effet, en l'absence de cette législation, demeure en vigueur le passe sanitaire issu de la loi du 31 mai 2021 modifiée en dernier lieu par celle du 10 novembre 2021, dont rien ne permet d'indiquer qu'elle ne permet pas d'atteindre – y compris immédiatement – l'objectif du « 100% vaccinal » (ce y compris pour les 3^{ème} et 4^{ème} doses, exigibles pour la conservation du passe sanitaire).

D'autre part, la quasi-totalité de la population éligible est « complètement » vaccinée, sur le point de se faire injecter la troisième dose dite « de rappel » de vaccin, et aucune étude ne vient établir la valeur ajoutée sanitaire du passe vaccinal par rapport à un passe sanitaire avec tests valides 24h payants pour les non-vaccinés, y compris pour ce qui concerne la situation de celles et ceux que le président de la République « *a très envie* » « *d'emmerder* ». Ce seul élément – l'absence de documentation gouvernementale ou parlementaire sur la plus-value sanitaire du passe vaccinal – devrait à lui seul suffire à censurer la loi qui vous est déférée.

Par rapport au passe sanitaire, le passe vaccinal ne présente aucun intérêt ni significatif ni même minime pour le contrôle de l'épidémie, ou en tout état de cause cet intérêt n'a pas été démontré par les auteurs de la loi qui vous est déférée.

*

En définitive, dans un contexte juridique et factuel où :

- le passe sanitaire est en tout état de cause applicable jusqu'au 31 juillet 2022,
- l'immense majorité sinon la quasi-totalité de la population éligible non-récemment contaminée par les variants Delta/Omicron (la vaccination est alors inutile voire interdite) est sur le point d'être doublement voire triplement vaccinée,
- le vaccin n'empêche pas ou peu la prorogation du virus et ne l'empêchera pas ou peu dans les lieux réservés aux personnes vaccinées,
- les services hospitaliers, dont la capacité d'accueil a été diminuée depuis mars 2020 – ce qui a rendu toujours plus nécessaire la « gestion » de la pandémie par des mesures de police administrative restrictives des libertés publiques –, ne sont heureusement pas encore saturés y compris en soins critiques, en dépit des quelque 300 000 contaminations quotidiennes,
- et où le « pic » hospitalier de l'épidémie résultant du variant Omicron – moins dangereux que les précédents – sera atteint au 20 janvier si pour une fois les modélisations mathématiques de l'Institut Pasteur ne se révèlent pas erronées en fait,

le passe vaccinal assure une conciliation (manifestement) inadéquate des nécessités de la lutte contre (la propagation de) l'épidémie de covid-19 avec la liberté d'aller et venir, le secret médical, le droit au respect de la vie privée et familiale, l'égalité de traitement, le libre consentement aux soins, la liberté de réunion, la liberté d'exercer une activité professionnelle et la liberté d'entreprendre.

Thierry LAMARRE
Avocat à la Cour
6 rue Clément Marot
75008 PARIS

Monsieur le président,
Mesdames et Messieurs les membres
du Conseil constitutionnel
2 rue de Montpensier
75001 Paris

Paris, le 17 janvier 2022

Objet : Transmission d'une contribution extérieure – Examen de la loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique.

Monsieur le président, Mesdames et Messieurs les membres du Conseil constitutionnel,

Agissant à titre personnel, je vous prie de trouver ci-après quelques observations rédigées volontairement de manière très concise autour de deux constatations de bon sens :

- La transformation du passe sanitaire en passe vaccinal va à l'encontre du principe constitutionnel de protection de la santé puisqu'elle entrainera nécessairement une augmentation de la propagation du virus dans la population ;
- Le passe vaccinal doit s'analyser juridiquement comme une sanction sociale inédite d'une quasi-obligation vaccinale non assumée par le gouvernement.

1°) La transformation du passe sanitaire en passe vaccinal va à l'encontre du principe constitutionnel de protection de la santé.

La loi sur le passe sanitaire voté en juillet dernier avait pour objectif de limiter la propagation du virus en interdisant l'accès de certains lieux de brassage de population aux personnes réputées les plus contaminantes.

Votre Conseil a validé ces dispositions en indiquant notamment que le législateur avait poursuivi l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé dans la mesure où « *en l'état des connaissances scientifiques dont il disposait, les risques de circulation du virus sont fortement réduits entre des personnes vaccinées, rétablies ou venant de réaliser un test de dépistage dont le résultat est négatif* ».

Six mois plus tard, l'état des connaissances a évolué et l'adverbe « *fortement* » pourrait être probablement remplacé par « *très modérément* » tant les variants Delta puis Omicron se sont répandus rapidement en France et dans le monde parmi les populations vaccinées.

Le président du Conseil scientifique, Jean François Delfraissy, l'a reconnu explicitement lors de son audition au Sénat le 8 décembre dernier en déclarant que

« maintenant on sait que les personnes vaccinées contaminent et que le passe sanitaire ne protège pas réellement ».

Certes il est toujours admis que les personnes vaccinées sont moins susceptibles d'être infectées et de transmettre le virus aux autres mais l'effet des vaccins actuellement disponibles sur la diffusion du virus a été nettement revue à la baisse avec le variant Delta (de l'ordre de 34% contre 50% pour le variant Alpha) et apparaît encore plus incertain concernant le variant Omicron qui représente désormais plus de 90% des contaminations.

Et il est clair que le vaccin n'a aucunement empêché et n'empêche pas actuellement la circulation du virus en population générale telle que l'on, peut le constater tous les jours.

Il est d'ailleurs permis de se demander si votre Conseil validerait la loi sur le passe sanitaire si elle lui était représentée aujourd'hui sur la base des connaissances scientifiques actuelles, étant précisé qu'aucune étude sérieuse n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité du dispositif au regard de son objectif de limiter la diffusion du virus dans la population, ceci malgré les demandes insistantes de la CNIL.

Quoi qu'il en soit, et même si l'on admet que le passe sanitaire a limité la circulation du virus dans des proportions suffisantes pour justifier la mise en place de mesures fortes restrictives de liberté pour une catégorie de la population, sa transformation en passe vaccinal ne peut avoir aucune justification au regard de la diffusion du virus.

En effet, les personnes vaccinées sont clairement beaucoup plus contaminantes que celles présentant un test négatif de moins de 24 heures. Or, le premier effet du passe vaccinal va être de substituer des personnes vaccinées à des personnes jusqu'à présent testées négatives dans les lieux de brassage social et donc potentiellement d'augmenter la diffusion du virus.

Le passe vaccinal ne peut donc s'inscrire dans le cadre du principe constitutionnel de protection de la santé puisque son résultat va être d'augmenter les cas de contamination, les personnes nouvellement vaccinées étant plus contaminantes que les personnes anciennement testées négatives.

Le gouvernement en a d'ailleurs pleinement conscience puisque compte tenu de la modification du II A de l'article 1^{er} de la loi, les mesures ne sont plus motivées « *aux seules fins de lutter contre la propagation de l'épidémie* » mais « *aux seules fins de lutter contre l'épidémie* ».

La lutte contre l'épidémie comporte deux volets qui doivent être analysés séparément : Le contrôle ou la réduction de la diffusion du virus **et** la diminution de la tension hospitalière par la limitation des formes graves de la maladie.

A cet égard, il convient de remarquer que le passe vaccinal non seulement ne peut avoir qu'un effet négatif sur la propagation de l'épidémie mais ne permet pas non plus en tant que tel de réduire les hospitalisations.

C'est la vaccination qui permet de limiter significativement le nombre de personnes admis à l'hôpital, pas le fait d'interdire aux personnes non vaccinées l'accès à certains lieux.

Ainsi, à défaut de répondre au principe de protection de la santé, la transformation du passe sanitaire en passe vaccinal doit être déclarée inconstitutionnelle.

2°) Le passe vaccinal doit donc s'analyser juridiquement comme une sanction sociale inédite d'une quasi-obligation vaccinale non assumée par le gouvernement.

Comme l'exécutif le reconnaît désormais ouvertement, le but de la transformation du passe sanitaire en passe vaccinal est de pousser un peu plus les derniers récalcitrants à la vaccination.

A défaut d'autres objectifs, il s'agit donc clairement de la sanction sociale d'une quasi-obligation vaccinale.

Notre ministre de la Santé a d'ailleurs parfaitement conscience de ce détournement puisqu'il assume ouvertement que le passe vaccinal est une forme déguisée d'obligation vaccinale et que l'application d'une amende à ceux qui refusent de se faire vacciner serait beaucoup moins efficace que de priver ces derniers d'une vie sociale normale (interview à Brut le 18 décembre 2021).

Dit autrement, il s'agit d'une quasi-obligation vaccinale abusivement sanctionnée par le dispositif du passe sanitaire détourné de son objet initial qui visait (contrairement au passe vaccinal) à limiter la contamination.

Ce détournement soulève deux autres questions de constitutionnalité :

- Selon l'article 5 de la déclaration des droits de l'homme et du citoyen de 1789, « *Tout ce qui n'est pas défendu par la loi ne peut être empêché, et nul ne peut être contraint à faire ce qu'elle n'ordonne pas* ».
A défaut d'obligation vaccinale prévue par la loi, comment justifier que les personnes non-vaccinées (ou celles dont le rappel vaccinal n'a pas été fait en temps et en heure) et qui n'ont donc contrevenu à aucune règle puissent être sanctionnées?
- La sanction de relégation sociale évoquée ouvertement par l'exécutif fait elle partie des sanctions acceptées par les principes fondamentaux de notre Droit ?

Une obligation vaccinale peut éventuellement être justifiée à certaines conditions mais elle doit être prévue explicitement par la loi et sanctionnée normalement par les seules peines prévues par notre code pénal et la relégation sociale n'en fait pas partie jusqu'à présent.

En espérant vivement que vous prendrez en compte ces observations,

Je vous prie, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les Membres du Conseil constitutionnel, d'agréer l'expression de ma haute considération.

Thierry LAMARRE
Avocat à la Cour

Raphaël MAUREL

À St Angel, le 17 janvier 2022

M. Laurent FABIUS
Président du Conseil constitutionnel
2 rue de Montpensier 75001 PARIS

Monsieur le Président,

J'ai l'honneur de porter à votre connaissance quelques observations sur la constitutionnalité de la *loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique*.

Je vous serais reconnaissant de bien vouloir les transmettre à l'ensemble des membres du Conseil constitutionnel.

En vous souhaitant une excellente réception des éléments joints, je vous prie de croire, Monsieur le Président, à l'assurance de mon profond respect.

Raphaël MAUREL

Maître de conférences à l'Université de Bourgogne

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'R. Maurel', with a long horizontal stroke extending to the right.

Contribution extérieure

Portant sur une disposition de la Loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique

En vue de la décision 2022-835 DC

La loi « renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique », annoncée pendant les congés de Noël et présenté en procédure accélérée le 27 décembre au Parlement, est aujourd’hui soumise à votre examen.

Cette contribution extérieure vise à attirer l’attention de votre Conseil sur la constitutionnalité d’une disposition en particulier : l’article 1^{er}, I, 2^ob de la loi. Celui-ci dispose :

« Toutefois, lorsqu’il existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente, les personnes et services autorisés à en assurer le contrôle peuvent demander à la personne concernée de produire un document officiel comportant sa photographie afin de vérifier la concordance entre les éléments d’identité mentionnés sur ces documents. Les personnes et services autorisés, dans le cadre du présent alinéa, à demander la production d’un document officiel comportant la photographie de la personne ne sont pas autorisés à conserver ou à réutiliser ce document ou les informations qu’il contient, sous peine des sanctions prévues au dernier alinéa du E du présent II ».

Ce dispositif, très discuté, a été présenté comme indispensable à la gestion de la pandémie mais nous semble ouvrir, par la faiblesse de son encadrement et la précipitation de la réflexion à son égard, une porte qui devrait, à défaut de débats suffisants et d’opinion clairement majoritaire de part et d’autre du Parlement, ne pas l’être.

Au-delà de la pandémie, on imagine en effet les conséquences d’une banalisation des vérifications de documents officiels d’identité par toute personne : elle ouvre la voie à une société du contrôle et à une culture de la suspicion généralisée. Forts de ce précédent, l’exécutif en viendrait à proposer fréquemment à la représentation nationale d’introduire des dispositions similaires dans d’autres contextes, notamment sécuritaires. L’amendement présenté en Commission du Sénat par le Président Bas ne s’y trompe pas : « *La possibilité pour les personnes vérifiant les passes sanitaires ou vaccinaux de s’assurer de la concordance entre l’identité de la personne et celle inscrite sur le passe constitue une évolution d’ampleur, qui entrainera une évolution de la pratique et de l’intensité des vérifications d’identité dans la vie courante* ». Tout professionnel de tout secteur et plus généralement tout citoyen pourrait peu à peu être invité, voire contraint, à contrôler l’identité de toute personne, ce – en l’état du dispositif – sans aucune formation en matière de sécurité, sans obligations déontologiques, ni même agrément ou habilitation officielle. Les dérives possibles d’un tel système restent des impensés des débats sur le texte qui vous est déféré.

Ce contexte étant rappelé, cette contribution extérieure se concentrera sur les spécificités du dispositif au regard des autres vérifications d'identité prévues par la loi (I) avant de souligner les difficultés d'ordre constitutionnel qu'il suscite (II). Nous suggérons finalement au Conseil soit de censurer la disposition, soit de l'encadrer par une réserve (III).

I. La nature de la « vérification de la concordance » documentaire

Malgré des débats peu clairs sur ce point, il ressort du texte soumis à votre examen que l'article 1^{er}, I, 2^ob constitue une autorisation peu encadrée à vérifier l'identité de toute personne souhaitant accéder à un établissement, lieu, service et événement recevant du public.

Il est certes notable que la rédaction finale retienne une formulation différente du « contrôle d'identité », afin d'éviter l'assimilation conceptuelle avec la notion existante en procédure pénale. Il s'agit néanmoins d'un contrôle d'identité au sens courant, qui correspond à certains dispositifs de droit commun – la plupart dans un contexte contractuel :

- L'article L2241-11 du Code des transports autorise la réalisation d'un contrôle d'identité par certaines entreprises dans un contexte contractuel, et dispose que « *Les entreprises de transports routiers, ferroviaires ou guidés peuvent subordonner le voyage de leurs passagers à la détention d'un titre de transport nominatif. Dans ce cadre, le passager est tenu, lorsque l'entreprise de transport le lui demande, de présenter un **document attestant son identité afin que soit vérifiée la concordance entre celle-ci et l'identité mentionnée sur son titre de transport*** ».

- L'article L131-15 du Code monétaire et financier subordonne le paiement par chèque à un contrôle d'identité : « *Toute personne qui remet un chèque en paiement doit **justifier de son identité au moyen d'un document officiel portant sa photographie*** ».

- L'article L315-1 du Code de la sécurité sociale, en son IV bis, dispose que « *Le service du contrôle médical **s'assure de l'identité** du patient à l'occasion des examens individuels qu'il réalise, en demandant à la personne concernée de présenter sa carte nationale d'identité ou **tout autre document officiel comportant sa photographie*** ».

Qu'il s'agisse de « vérification de la concordance », de « justification » ou de « s'assurer » de l'identité de la personne, le principe demeure le même : il s'agit bien de contrôler l'identité, certes non au sens du code de procédure pénale – puisque seules les personnes désignées par l'article 21 dudit Code peuvent les réaliser.

Dans l'absolu, une telle habilitation législative n'est pas prohibée. Cependant, plusieurs éléments invitent à considérer cet article contraire à la Constitution.

II. La constitutionnalité de la vérification de la concordance documentaire

Trois points doivent être abordés ici : celui de l'adéquation, de la nécessité et de la proportionnalité de la mesure (1), celui de la délégation à de nombreuses personnes privées de compétences de police administrative générale inhérentes à l'exercice de la « force publique » nécessaire à la garantie des droits (2), et enfin celui de l'incompétence négative du législateur (3).

1. La question de la nécessité et de la proportionnalité de la mesure

Il est bien établi que « toute mesure restreignant un droit fondamental doit, pour être proportionnée, satisfaire à une triple exigence d'adéquation, de nécessité et de proportionnalité au sens strict »¹. Il est incontestable, et incontesté, que l'instauration d'un contrôle de l'existence d'un « passe vaccinal » valide est attentatoire aux droits fondamentaux. Or, cette atteinte ne semble ni nécessaire, ni proportionnée.

La mesure doit d'abord être adéquate, c'est-à-dire « appropriée, ce qui suppose qu'elle soit a priori susceptible de permettre ou de faciliter la réalisation du but recherché par son auteur »². Il semble que le but du législateur, qui est en l'espèce de limiter la fraude au passe sanitaire et vaccinal, puisse être réalisé ou facilité par l'instauration du contrôle. Plusieurs voix ont néanmoins interrogé son efficacité – « certaines personnes réussissent à faire figurer leur nom sur le faux passe qu'elles présentent. Il y a également d'autres moyens de frauder »³ – de sorte qu'il est loisible de considérer que la mesure n'est que partiellement adéquate.

Cependant, sa nécessité, c'est-à-dire le fait que la mesure « ne doit pas excéder – par sa nature ou ses modalités – ce qu'exige la réalisation du but poursuivi, d'autres moyens appropriés, mais qui affecteraient de façon moins préjudiciable les personnes concernées ou la collectivité, ne devant pas être à la disposition de son auteur »⁴ n'est nullement établie. Si M. le rapporteur J.-P. Pont a pu introduire l'examen du texte en indiquant qu'il « contient d'autres dispositions rendues nécessaires par l'évolution de la situation sanitaire – et en particulier un renforcement des moyens de lutte contre la fraude », le phénomène de fraude contre laquelle la mesure vise à lutter n'est nulle part développé, exposé, et a fortiori démontré. Les débats parlementaires et exposés des motifs se bornent en effet à préciser que « [s]'agissant des sanctions, la fraude sanitaire doit être plus durement réprimée »⁵. Affirmation n'est pas démonstration et la nécessité d'une mesure si attentatoire aux libertés individuelles est, dès lors, non établie.

¹ V. GOESEL-LE BIHAN, « Le contrôle de proportionnalité exercé par le Conseil constitutionnel », *Les Cahiers du Conseil constitutionnel*, n°22, juin 2007.

² *Idem.*

³ Intervention du député Pacôme RUPIN en Commission des lois, à l'occasion du débat autour de l'amendement CL199.

⁴ V. GOESEL-LE BIHAN, *op. cit.*

⁵ Introduction de M. J.-P. PONT, rapporteur, lors du premier examen du texte en Commission des lois.

Enfin, la mesure paraît disproportionnée. Alors qu'elle « *ne doit pas, par les charges qu'elle crée, être hors de proportion avec le résultat recherché* »⁶, la vérification d'identité emporte des conséquences lourdes pour les personnes contraintes de le réaliser, lesquelles ne sont d'ailleurs pas réellement mesurées. Tout responsable d'établissement recevant du public – et non seulement les serveurs et cafetiers, la mesure concernant également les bénévoles d'associations culturelles organisant des manifestations non interdites, par exemple – devra organiser, par habilitation, le contrôle du passe vaccinal et gérer les risques liés à ce contrôle. Comme l'a souligné un député, il est « *très compliqué de confier cette tâche à un serveur ou à un restaurateur pour deux raisons : sa responsabilité est susceptible d'être engagée si la personne contrôlée présente de faux documents et cela risque de créer des difficultés d'organisation* »⁷.

La proportion de la mesure doit, en effet, être appréhendée du point de vue de la responsabilité qui pèse sur la personne qui effectuera la vérification, sur le fondement d'une « *raison sérieuse* » de douter. Le texte qui vous est déféré prévoit, à cet égard, que « *la détention frauduleuse de l'un des faux documents mentionnés au présent alinéa est punie de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende. La peine est portée à cinq ans d'emprisonnement et à 75 000 euros d'amende en cas de détention frauduleuse de plusieurs faux documents* ». L'infraction, dont la flagrance pourra être établie par la simple vérification d'identité, tombe dès lors sous le coup de l'article 74 du Code de procédure pénale, aux termes duquel « *[d]ans les cas de crime flagrant ou de délit flagrant puni d'une peine d'emprisonnement, toute personne a qualité pour en appréhender l'auteur et le conduire devant l'officier de police judiciaire le plus proche* ». Cette évolution est remarquable : sans l'autorisation de vérifier l'identité du présentant, il n'était pas possible de constater le délit flagrant. **Les personnes habilitées pour contrôler l'existence du passe vaccinal à l'entrée des établissements recevant du public concernés seront, dorénavant, susceptibles d'appréhender l'auteur d'une fraude flagrante au passe vaccinal.** Par voie de conséquence, lorsque lesdites personnes sont des fonctionnaires – par exemple le conservateur d'un musée –, l'article 73 du Code de procédure pénale s'applique : « *[t]oute autorité constituée, tout officier public ou fonctionnaire qui, dans l'exercice de ses fonctions, acquiert la connaissance d'un crime ou d'un délit est tenu d'en donner avis sans délai au procureur de la République et de transmettre à ce magistrat tous les renseignements, procès-verbaux et actes qui y sont relatifs* ». L'introduction généralisée de la vérification de concordance documentaire fait donc peser une responsabilité importante sur le vérificateur, lequel – nous y reviendrons – n'est encadré par aucune formation, aucun agrément, aucune procédure sinon une habilitation écrite dont l'existence est parfois douteuse.

Cette responsabilité, qui n'a visiblement pas été anticipée par le législateur, crée une charge déraisonnable sur les personnes amenées à vérifier l'identité des personnes présentant un passe vaccinal. La mesure apparaît dès lors disproportionnée.

⁶ V. GOESEL-LE BIHAN, *op. cit.*

⁷ Intervention du député Ian BOUCARD en Commission des lois, à l'occasion du débat autour de l'amendement CL5.

2. Une délégation à des personnes privées des compétences de police administrative générale inhérentes à l'exercice de la « force publique » nécessaire à la garantie des droits

Aux termes de l'article 12 de la Déclaration de 1789, « [l]a garantie des droits de l'homme et du citoyen nécessite une force publique : cette force est donc instituée pour l'avantage de tous, et non pour l'utilité particulière de ceux auxquels elle est confiée ». Vous en déduisez « l'interdiction de déléguer à des personnes privées des compétences de police administrative générale inhérentes à l'exercice de la « force publique » nécessaire à la garantie des droits »⁸, et avez récemment jugé que « [c]ette exigence constitue un principe inhérent à l'identité constitutionnelle de la France »⁹. Il convient dès lors d'y accorder une importance particulière, y compris dans un contexte d'urgence sanitaire.

En l'espèce, la disposition permettant la vérification de la concordance documentaire devrait être considérée comme une telle délégation.

Certes, la mesure ne vise pas de manière générale l'association de personnes privées « à l'exercice de missions de surveillance générale de la voie publique », laquelle n'est constitutionnelle que sous conditions – notamment le contrôle continu et effectif d'un officier de police judiciaire¹⁰. Il est pourtant des cas dans lesquels des personnes privées pourront en pratique exercer une telle mission, par exemple lorsque des manifestations culturelles ou sportives seront, précisées, organisées sur la voie publique et dans la mesure où leur accès sera subordonné à la présentation du passe vaccinal. La loi qui vous est déférée autorisera ainsi n'importe quel bénévole habilité par le responsable de l'évènement à procéder, en cas de doute, à une vérification d'identité le plaçant, comme il l'a été indiqué, en capacité d'appréhender le détenteur de faux documents en cas de fraude. Dans la mesure où la vérification d'identité vise à déterminer si le détenteur du document commet un délit, et ce en dehors de toute hypothèse contractuelle puisque, d'une part, la vérification s'exerce avant l'accès au lieu et, d'autre part, la présentation d'un passe vaccinal pourra être exigée pour se rendre à des manifestations gratuites ne présentant aucun caractère contractuel, elle devrait être considérée comme une mission de police administrative. À tout le moins devrait-on considérer que la mesure « **rend ainsi possible la délégation à une personne privée des compétences de police administrative générale inhérentes à l'exercice de la « force publique » nécessaire à la garantie des droits** »¹¹.

Le paragraphe 45 de votre décision du 5 août dernier nous semble confirmer ce raisonnement. Pour juger que les mesures déférées ne sont pas contraires à la liberté d'aller et venir, au droit à la vie privée et au droit d'expression collective des idées et des opinions, vous indiquez que « le contrôle de la détention d'un des documents nécessaires pour accéder à un lieu, établissement, service ou événements ne peut être réalisé que par les forces de l'ordre ou par les exploitants de ces lieux, établissements, services ou événements. En outre, la

⁸ Décision n° 2017-637 QPC du 16 juin 2017, *Association nationale des supporters*, §4.

⁹ Décision n° 2021-940 QPC du 15 octobre 2021, *Société Air France*, §15.

¹⁰ Décision n° 2017-695 QPC du 29 mars 2018, *M. Rouchdi B. et autre*, §27.

¹¹ Décision n° 2011-625 DC du 10 mars 2011, *Loi d'orientation et de programmation pour la performance de la sécurité intérieure*, Cons. 19.

présentation de ces documents est réalisée sous une forme ne permettant pas « d'en connaître la nature » et **ne s'accompagne d'une présentation de documents d'identité que lorsque ceux-ci sont exigés par des agents des forces de l'ordre** »¹². Cette mention souligne, en l'espèce, l'existence d'un garde-fou permettant d'éviter la qualification d'association à une mission de police administrative générale inhérente à l'exercice de la force publique. Or, ce garde-fou se trouve levé par la loi qui vous est déférée.

Au surplus, non seulement les documents d'identités peuvent être requis par n'importe quelle personne habilitée par le responsable ou l'exploitant d'un lieu, service ou évènement, mais en outre cette vérification ne fait à aucun moment intervenir les forces de l'ordre. Ainsi, la loi ne met pas en place une association à, mais une délégation complète d'une mission de police administrative. L'objet même de la disposition, qui entend procéder au « *renforcement des moyens de lutte contre la fraude* » par un pouvoir de vérification confié à toute personne privée, démontre finalement qu'il s'agit là d'une mission qui ne devrait être exercée que par, ou sous le contrôle continu et effectif, des forces de l'ordre.

Ce point pourrait suffire à emporter votre conviction et à prononcer une censure. Néanmoins, un autre aspect du dispositif devrait retenir votre attention : il n'est encadré par aucune garantie.

3. L'absence de garanties

Il est notable que l'article 1^{er}, I, 2^ob de la loi qui vous est déférée ne comprend aucune garantie d'application raisonnée, déontologique, raisonnable et sécurisée de la vérification de concordance documentaire. Seules deux dispositions peuvent être interprétées comme constituant un insuffisant début d'encadrement.

D'une part, l'article 2-3, II, 3^o du décret n° 2021-699 du 1er juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire tel que modifié par le décret n° 2021-1268 du 29 septembre 2021, aux termes duquel « *[l]es personnes mentionnées aux 1^o à 3^o du présent II habilite nommément les personnes et services autorisés à contrôler les justificatifs pour leur compte, selon les modalités décrites au III du présent article. Elles tiennent un registre détaillant les personnes et services ainsi habilités et la date de leur habilitation, ainsi que les jours et horaires des contrôles effectués par ces personnes et services* ». Ledit III précise seulement, pour ce qui concerne les contrôles généraux, que « *les personnes et services habilités peuvent lire les noms, prénoms et date de naissance de la personne concernée par le justificatif, ainsi qu'un résultat positif ou négatif de détention d'un justificatif conforme* ». Bien que l'article 2-3 II n'y renvoie pas, le IV indique également que ces personnes « *sont préalablement informées des obligations qui leur incombent, notamment en matière de protection des données à caractère personnel. L'accès à l'application "TousAntiCovid Vérif" ou à un autre dispositif de lecture par les personnes et services habilités nommément à contrôler les justificatifs est conditionné au consentement à ces obligations* ». Autrement dit, le dispositif antérieur à la loi déférée ne prévoit **aucun encadrement autre qu'une simple habilitation par un registre** – qui semble, de l'expérience personnelle de

¹² Décision n° 2021-824 DC du 5 août 2021, *Loi relative à la gestion de la crise sanitaire*, §45.

l'auteur de ces lignes, n'être en pratique jamais tenu dans certains secteurs, comme l'Université et l'évènementiel – **et une information générale relative aux données personnelles.**

D'autre part, l'article discuté indique que la vérification n'est possible que « *lorsqu'il existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente* ». Il s'abstient de définir les « raisons sérieuses » et d'en indiquer les critères et n'ajoute qu'une mention générale à l'habilitation et à l'information relative aux données personnelles. Il est, à cet égard, douteux que ce critère remplisse les conditions de constitutionnalité de la mesure à laquelle elle s'attache. Le Conseil d'État a ainsi considéré, dans son avis, « *qu'aucun principe constitutionnel ou conventionnel ne fait obstacle à ce que l'accès des personnes dans un établissement, un lieu ou un service de transports soit subordonné à la justification par les intéressés de leur identité, lorsqu'une telle demande est motivée par des considérations objectives* »¹³. En l'espèce, il y a lieu de douter que les « raisons sérieuses de penser » qu'il y a fraude suffisent à établir les « *considérations objectives requises* ». Il faut pour s'en convaincre rappeler ce qui a été dit plus haut : les personnes habilitées à vérifier l'identité des présentants ne bénéficient d'aucune formation et d'aucune qualité pour distinguer ce qui relève d'une « *raison sérieuse de penser* » de ce qui n'en relève pas. **En l'absence de tout contrôle, il est à prévoir la plus grande disparité dans l'application de la vérification.** Certaines personnes habilitées vérifieront de **manière systématique** l'identité afin de se prémunir d'éventuelles poursuites en cas de constat, par les forces de l'ordre, d'une fraude dans l'établissement contrôlé, avançant l'existence de « raisons sérieuses » de manière généralisée. D'autres ne pratiqueront la vérification qu'avec la plus grande parcimonie, sans qu'il soit possible de fixer le critère objectif à appliquer, la loi n'en disant rien – ce qui, au demeurant, est compréhensible : les vérificateurs ne sont pas des professionnels de la sécurité et ne sauraient être contraints de développer des compétences autres que celles essentielles à la pratique de leur activité.

Autrement dit, la loi déferée prévoit que tout responsable du lieu, service ou évènement soumis au passe vaccinal – ce qui recoupe, en pratique, toute activité commerciale et culturelle du quotidien des Français – puisse habilitier, par simple inscription sur un registre, n'importe quelle personne de son choix à effectuer pour son compte des vérifications d'identité. Ladite personne, qui n'a pas à être agréée ni assermentée, sera mise en situation de constater voire d'appréhender les auteurs de délits de détention d'un faux passe vaccinal, mais ne recevra **aucune formation à la sécurité**, n'aura **aucune obligation déontologique** ni **aucune forme de contrôle ou de garantie**.

Pourtant, l'une des indications du Conseil d'État pourrait être considérée comme une garantie supplémentaire. Ce dernier constate en effet « *qu'en l'espèce, la vérification de l'identité des clients soumis au « passe sanitaire » ou au « passe vaccinal » par les professionnels, en cas de doute sur l'authenticité de ces documents, est nécessaire pour prévenir le recours à des documents frauduleux* ». Si la formulation « en cas de doute » est devenue caduque du fait de son remplacement par les « raisons sérieuses de penser », tel n'est pas le cas de la mention incidente selon laquelle seuls les « *professionnels* » seraient concernés. Dans l'hypothèse où il s'agirait d'une garantie – ce qui est douteux, tout

¹³ Conseil d'État, séance du dimanche 26 décembre 2021, *Avis sur un projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique*, N°404.676, p. 10.

professionnel n'ayant pas à être formé aux questions de sécurité et de déontologie afférentes –, il convient de relever que **la loi déferée ne fixe pas de telle condition**. Or, de nombreux événements du secteur culturel sont organisés par des bénévoles, dans le cadre associatif. Dans ces contextes, les passes sanitaires ou vaccinaux et les identités ne sont pas contrôlés par des professionnels mais par les bénévoles eux-mêmes. Dès lors, la mesure paraît incomplète sur ce point. Votre Conseil pourrait en tirer des conséquences autonomes des autres moyens et poser une réserve sur ce point.

Dans tous les cas et quelle que soit votre position quant à la mention des « professionnels » dans l'avis du Conseil d'État, il apparaît que l'encadrement des personnes amenées à vérifier la concordance documentaire est insuffisant. D'une part, la mesure discutée ouvre la porte à une accoutumance à la vérification d'identité¹⁴ renforcée par son caractère potentiellement systématique, faute de formation et d'encadrement même minimal des personnes habilitées à y procéder. D'autre part, en s'abstenant de déterminer les conditions déontologiques dans lesquelles les personnes habilitées peuvent – ou ne peuvent pas – procéder à la vérification documentaire, la mesure pêche par insuffisance, ouvrant la voie à toutes les interprétations. Enfin, **elle place les vérificateurs dans des situations possiblement dangereuses** : ceux-ci ne sont nullement formés à réagir aux éventuels comportements violents qui pourraient leur être opposés en cas de demande de production d'un document d'identité. Ces situations de violence, qui ne peuvent être anticipées et faire l'objet d'une réponse appropriée que si la personne qui les subit est formée sur ce point, ne sont pas des hypothèses. Les médias se font ainsi l'écho du phénomène s'agissant du passe sanitaire, lequel ne peut qu'être amplifié par la vérification d'identité : restaurateurs¹⁵, serveurs¹⁶, exploitants de parcs d'attractions¹⁷, agents de musées¹⁸ ou hospitaliers¹⁹ ont été, ces derniers mois, les victimes de personnes en situation de fraude.

¹⁴ Ce risque a notamment été relevé par la CNIL, par la voix de sa présidente : « [i]l y a un risque certain d'accoutumance à de tels dispositifs de contrôle numérique, de banalisation de gestes attentatoires à la vie privée, de glissement, à l'avenir et potentiellement pour d'autres considérations que la seule protection de la santé publique ici recherchée dans un contexte exceptionnel, vers une société où de tels contrôles seraient la norme et non l'exception. Il me semble donc important d'alerter sur le risque de créer un phénomène d'accoutumance préjudiciable qui pourrait conduire, demain dans un tout autre contexte sanitaire, à justifier qu'on ait recours à un dispositif de contrôle numérique analogue pour contrer toute épidémie particulièrement contagieuse » (Audition devant la Commission des lois du Sénat sur le projet de loi relatif à la gestion de la crise sanitaire, Propos liminaire de Marie-Laure Denis, présidente de la CNIL, Mercredi 21 juillet 2021, p. 3).

¹⁵ « Pass sanitaire : un restaurateur gersois agressé dénonce une "tension de la société" », *Ladepeche.fr*, 8 août 2021 : <https://www.ladepeche.fr/2021/08/08/pass-sanitaire-un-restaurateur-gersois-agresse-denonce-une-tension-de-la-societe-9721187.php>.

¹⁶ « Pass sanitaire en Charente-Maritime : un serveur raconte comment il a été frappé à Saintes par un client », *Sudouest.fr*, 11 août 2021 : <https://www.sudouest.fr/sante/coronavirus/pass-sanitaire/saintes-un-serveur-frappe-pour-avoir-demande-le-pass-sanitaire-4705776.php>.

¹⁷ « Moselle : le patron d'un parc d'attraction agressé par un visiteur dont le pass sanitaire n'était pas valide », *Franceinfo*, 26 juillet 2021 : https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/pass-sanitaire/moselle-le-patron-d-un-parc-d-attraction-agresse-par-un-visiteur-dont-le-pass-sanitaire-n-etait-pas-valide_4716701.html.

¹⁸ « Dépourvue du passe sanitaire, une visiteuse aurait agressé une saisonnière du mémorial d'Oradour-sur-Glane », *Ouest France*, 12 août 2021 : <https://www.ouest-france.fr/sante/virus/coronavirus/pass-sanitaire/opposee-au-passe-sanitaire-une-visiteuse-auroit-agresse-une-saisonniere-du-memorial-d-oradour-sur-7381159> ; « Pass sanitaire : les incivilités envers les employés des musées et restaurants se multiplient », *Franceinfo*, 5 août 2021 : https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/pass-sanitaire/pass-sanitaire-les-incivilités-envers-les-etablissements-se-multiplient_4728343.html.

¹⁹ « Pass sanitaire et vaccination : victime d'une agression, un agent hospitalier exerçant près de Toulouse porte plainte », *France3 régions*, 16 octobre 2021 : <https://france3-regions.francetvinfo.fr/occitanie/haute->

Juridiquement, il en découle que le législateur n'a pas entouré la mesure permettant la vérification de concordance documentaire des garanties essentielles à son application raisonnable et raisonnée. En s'abstenant de tout encadrement des personnes habilitées à effectuer une vérification d'identité – et même de définir précisément ces personnes – et les conditions dans lesquelles elles peuvent s'y livrer, sans même renvoyer à une autorité le soin de procéder à ces précisions, le législateur a entaché cette disposition d'incompétence négative.

Vous tenez par ailleurs, à l'occasion du contrôle de l'incompétence négative, compte de « l'ampleur que pourraient revêtir »²⁰ les dispositions visées, ainsi que le fait qu'elles « affectent, par leurs conséquences, les garanties fondamentales accordées aux citoyens pour l'exercice des libertés publiques »²¹. L'ampleur des vérifications potentielles de concordance documentaire sur le territoire comme leurs conséquences sur l'exercice des libertés publiques de cette mesure ne sont plus à démontrer et vous pourrez dès lors censurer, pour incompétence négative, cette disposition.

III. Conclusion

Pour toutes les raisons qui précèdent et malgré la pandémie qui sévit toujours, il apparaît que la disposition de l'article 1^{er}, I, 2^ob instituant la possibilité d'une vérification de concordance documentaire entre le passe présenté et un document officiel d'identité est contraire à la Constitution.

Vous pourriez choisir de la censurer, en vous fondant soit sur l'interdiction de déléguer une telle mission à des personnes privées, soit sur l'insuffisance – ou l'absence – des garanties proposées par le législateur, les autres moyens étant surabondants. Une autre voie pourrait constituer à encadrer cette mesure par de sévères réserves visant à pallier les lacunes du texte sur ce point.

Celles-ci pourraient notamment consister en l'obligation de préciser les conditions d'habilitation des personnes amenées à procéder à la vérification de la concordance documentaire et de prévoir leur encadrement permanent, continu et effectif par un officier de police judiciaire.

L'on peine cependant à concevoir, en pratique, comment de telles solutions, essentielles faute de censure à la préservation des droits constitutionnellement garantis, pourraient être mise en place au niveau national. Elles pourraient également s'avérer insuffisantes à les garantir. Aussi, la censure nous semble s'imposer.

[garonne/toulouse/pass-sanitaire-et-vaccination-victime-d-une-agression-un-agent-hospitalier-exercant-pres-de-toulouse-porte-plainte-2252245.html](https://www.conseil-constitutionnel.fr/decision/2022/2022-835-DC-01-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100-101-102-103-104-105-106-107-108-109-110-111-112-113-114-115-116-117-118-119-120-121-122-123-124-125-126-127-128-129-130-131-132-133-134-135-136-137-138-139-140-141-142-143-144-145-146-147-148-149-150-151-152-153-154-155-156-157-158-159-160-161-162-163-164-165-166-167-168-169-170-171-172-173-174-175-176-177-178-179-180-181-182-183-184-185-186-187-188-189-190-191-192-193-194-195-196-197-198-199-200-201-202-203-204-205-206-207-208-209-210-211-212-213-214-215-216-217-218-219-220-221-222-223-224-225-226-227-228-229-230-231-232-233-234-235-236-237-238-239-240-241-242-243-244-245-246-247-248-249-250-251-252-253-254-255-256-257-258-259-260-261-262-263-264-265-266-267-268-269-270-271-272-273-274-275-276-277-278-279-280-281-282-283-284-285-286-287-288-289-290-291-292-293-294-295-296-297-298-299-300-301-302-303-304-305-306-307-308-309-310-311-312-313-314-315-316-317-318-319-320-321-322-323-324-325-326-327-328-329-330-331-332-333-334-335-336-337-338-339-340-341-342-343-344-345-346-347-348-349-350-351-352-353-354-355-356-357-358-359-360-361-362-363-364-365-366-367-368-369-370-371-372-373-374-375-376-377-378-379-380-381-382-383-384-385-386-387-388-389-390-391-392-393-394-395-396-397-398-399-400-401-402-403-404-405-406-407-408-409-410-411-412-413-414-415-416-417-418-419-420-421-422-423-424-425-426-427-428-429-430-431-432-433-434-435-436-437-438-439-440-441-442-443-444-445-446-447-448-449-450-451-452-453-454-455-456-457-458-459-460-461-462-463-464-465-466-467-468-469-470-471-472-473-474-475-476-477-478-479-480-481-482-483-484-485-486-487-488-489-490-491-492-493-494-495-496-497-498-499-500-501-502-503-504-505-506-507-508-509-510-511-512-513-514-515-516-517-518-519-520-521-522-523-524-525-526-527-528-529-530-531-532-533-534-535-536-537-538-539-540-541-542-543-544-545-546-547-548-549-550-551-552-553-554-555-556-557-558-559-560-561-562-563-564-565-566-567-568-569-570-571-572-573-574-575-576-577-578-579-580-581-582-583-584-585-586-587-588-589-590-591-592-593-594-595-596-597-598-599-600-601-602-603-604-605-606-607-608-609-610-611-612-613-614-615-616-617-618-619-620-621-622-623-624-625-626-627-628-629-630-631-632-633-634-635-636-637-638-639-640-641-642-643-644-645-646-647-648-649-650-651-652-653-654-655-656-657-658-659-660-661-662-663-664-665-666-667-668-669-670-671-672-673-674-675-676-677-678-679-680-681-682-683-684-685-686-687-688-689-690-691-692-693-694-695-696-697-698-699-700-701-702-703-704-705-706-707-708-709-710-711-712-713-714-715-716-717-718-719-720-721-722-723-724-725-726-727-728-729-730-731-732-733-734-735-736-737-738-739-740-741-742-743-744-745-746-747-748-749-750-751-752-753-754-755-756-757-758-759-760-761-762-763-764-765-766-767-768-769-770-771-772-773-774-775-776-777-778-779-780-781-782-783-784-785-786-787-788-789-790-791-792-793-794-795-796-797-798-799-800-801-802-803-804-805-806-807-808-809-810-811-812-813-814-815-816-817-818-819-820-821-822-823-824-825-826-827-828-829-830-831-832-833-834-835-836-837-838-839-840-841-842-843-844-845-846-847-848-849-850-851-852-853-854-855-856-857-858-859-860-861-862-863-864-865-866-867-868-869-870-871-872-873-874-875-876-877-878-879-880-881-882-883-884-885-886-887-888-889-890-891-892-893-894-895-896-897-898-899-900-901-902-903-904-905-906-907-908-909-910-911-912-913-914-915-916-917-918-919-920-921-922-923-924-925-926-927-928-929-930-931-932-933-934-935-936-937-938-939-940-941-942-943-944-945-946-947-948-949-950-951-952-953-954-955-956-957-958-959-960-961-962-963-964-965-966-967-968-969-970-971-972-973-974-975-976-977-978-979-980-981-982-983-984-985-986-987-988-989-990-991-992-993-994-995-996-997-998-999-1000).

²⁰ Décision n° 2018-765 DC du 12 juin 2018, *Loi relative à la protection des données personnelles*, §45.

²¹ *Idem*.

**Observations de plusieurs députées et députés du groupe Socialistes et apparentés
sur le projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire
et modifiant le code de la santé publique**

Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres du Conseil constitutionnel, les députées et députés du groupe Socialistes et apparentés signataires des présentes observations souhaitent appeler votre attention sur certaines dispositions du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique qui portent manifestement une atteinte à plusieurs droits et libertés garantis par la Constitution.

Sur les dispositions de l'article 1^{er} permettant à des personnes privées de procéder à des vérifications d'identité.

Les députées et députés signataires souhaitent également appeler votre attention sur le b du 1 du I. du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique. Cette disposition prévoit que *« la présentation des documents prévus au premier alinéa du présent B par les personnes mentionnées aux 2° et 3° du A du présent II est réalisée sous une forme ne permettant pas aux personnes ou aux services autorisés à en assurer le contrôle d'en connaître la nature »*. Elle prévoit ensuite que *« lorsqu'il existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté n'est pas authentique ou ne se rattache pas à la personne qui le présente, il peut être procédé à une vérification de la concordance entre les éléments d'identité mentionnés sur ce document et ceux mentionnés sur un document officiel d'identité. »*

En effet, l'application de cette disposition risque de porter une atteinte grave et disproportionnée à la protection des données personnelles et ce au mépris de votre jurisprudence : si vous avez jugé conforme à la Constitution la mise en place du « passe sanitaire » dans votre décision n°2021-824 DC du 5 août 2021, c'est parce que ce dispositif était entouré de garanties résultant notamment du fait que *« la présentation de ces documents est réalisée sous une forme ne permettant pas « d'en connaître la nature » et ne s'accompagne d'une présentation de documents d'identité que lorsque ceux-ci sont exigés par des agents des forces de l'ordre » (cons. 45).*

Le projet de loi qui vous est déféré ne nous semble pas apporter ces garanties.

En premier lieu, son périmètre d'application est excessivement large puisqu'il inclut l'accès aux activités de loisirs, aux lieux de restauration commerciale ou débits de boissons, aux foires, aux séminaires et aux salons professionnels, dans certains cas aux services et aux établissements de santé, sociaux et médico-sociaux, aux déplacements de longue distance par transports publics interrégionaux, ainsi qu'aux grands magasins et aux centres commerciaux. C'est donc l'ensemble des activités de la vie quotidienne qui y seront soumises.

En second lieu, les professionnels autorisant l'accès à ces lieux, établissements et services, auront à vérifier la concordance entre l'identité mentionnée dans le « passe vaccinal » exigé et les mêmes informations mentionnées sur un document officiel d'identité que la personne aura à présenter ; l'absence de cette vérification de concordance étant soumise aux peines prévues par le D du II de l'article 1er de la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire. Or, les critères évoqués par le législateur pour justifier cette vérification d'identité sont singulièrement flous puisqu'il suffira qu'*« il existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente »*.

Ainsi formulée, cette disposition fonde cette vérification d'identité sur des critères subjectifs qui risquent donc de donner lieu, de la part de personnes qui n'ont aucune formation spécifique nécessaire et notamment déontologique, à des interprétations nécessairement diverses et potentiellement injustifiées voire discriminatoires.

À l'inverse, les députées et députés signataires tiennent à rappeler au Conseil constitutionnel que sa jurisprudence a constamment réservé les compétences de police administrative générale à la force publique.

Ainsi, dans votre décision du 15 octobre 2021 (n° 2021-940 QPC), vous avez estimé que « *selon l'article 12 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen de 1789 : « La garantie des droits de l'Homme et du Citoyen nécessite une force publique : cette force est donc instituée pour l'avantage de tous, et non pour l'utilité particulière de ceux auxquels elle est confiée »*. Il en résulte l'interdiction de déléguer à des personnes privées des compétences de police administrative générale inhérentes à l'exercice de la « force publique » nécessaire à la garantie des droits. Cette exigence constitue un principe inhérent à l'identité constitutionnelle de la France ».

Eu égard au caractère sensible des données concernées, à la délégation à des personnes privées de compétences de police administrative et aux implications quotidiennes d'une telle mesure, cette dernière apparaît manifestement disproportionnée et contraire à un principe inhérent à l'identité constitutionnelle de la France et appelle à ce titre votre censure.

Sur les dispositions de l'article 1^{er} créant un dispositif dit de « repentir »

Les députées et députés signataires des présentes observations souhaitent également attirer votre attention sur le D bis du 1^o du I de l'article 1er du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique. Cette disposition prévoit notamment en sa première phrase que « *l'action publique pour l'application des peines prévues aux premier et sixième alinéas du D du présent II ainsi qu'au huitième alinéa du même D concernant l'usage de faux et la détention de faux en vue de son usage personnel est éteinte si, dans un délai de trente jours à compter de la date de l'infraction, la personne concernée justifie s'être fait administrer après cette date une dose de l'un des vaccins contre la covid-19 prise en compte pour la délivrance du justificatif de statut vaccinal mentionné au A du présent II.* »

Une telle disposition apparaît en premier lieu contraire au principe d'égalité puisque deux individus ayant fraudés se verraient, l'une punir des peines prévues par le présent projet de loi - si dans les 30 jours suivant la constatation de l'infraction - elle ne se fait pas administrer une première dose de vaccin contre la covid-19, l'autre exemptée de toute peine si - dans les mêmes délais - elle se fait administrer une première dose de vaccin contre la covid-19.

La différence de traitement ici instituée par le législateur n'apparaît justifiée ni par l'intérêt général, ni par l'objectif poursuivi par le législateur.

L'inadéquation est en second lieu manifeste entre les objectifs poursuivis par cette disposition et les moyens retenus par le législateur. L'application de cette disposition conduirait en effet à ce que l'action publique visant des individus ayant violé la loi soit éteinte dès lors qu'elles auront pu justifier s'être fait administrer une dose de l'un des vaccins contre la covid 19. Ainsi, les poursuites judiciaires seraient par principe abandonnées, sans même qu'un juge ait eu à se prononcer, et ce alors même que les personnes concernées auraient loisir de ne jamais achever leur « schéma vaccinal complet » et

ainsi de ne pas se voir administrer leur seconde dose de vaccins contre la covid-19 voire leur troisième dose (dite « dose de rappel »).

En permettant et en encourageant ce comportement d'évitement d'administration de doses de vaccins, cette mesure risque de conduire à des situations de mise en danger de la vie d'autrui et à favoriser la propagation du virus. Il convient à cet égard de rappeler les recommandations de la Haute Autorité de Santé comme celles du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale : sans schéma vaccinal complet, la protection du vaccin contre la covid-19 baisse, et les probabilités d'être infecté, de contaminer et de développer des formes graves de la maladie de la covid-19 pouvant mener à une hospitalisation, notamment en soins critiques, sont nettement plus élevées. Or, vous avez considéré dans votre décision 99-416 DC du 23 juillet 1999 qu'« *il n'appartient pas au Conseil constitutionnel de rechercher si les objectifs que s'est assignés le législateur aurait pu être atteints par d'autres voies, dès lors que les modalités retenues par la loi ne sont pas manifestement inappropriées à l'objectif poursuivi* ».

L'inadéquation est ici manifeste entre les objectifs poursuivis et les moyens retenus par le législateur et justifie à ce titre votre censure.

En troisième lieu, la disposition visée par les présentes observations ne semble mentionner aucune intervention d'une autorité juridictionnelle, pour des faits pourtant punis d'une peine de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende ; peine portée à cinq ans d'emprisonnement et à 75 000 euros d'amende en cas de détention frauduleuse de plusieurs faux documents (34^e alinéa de l'article 1^{er} du projet de loi qui vous est déféré).

Or votre Conseil a jugé dans une récente décision n° 2019-778 DC du 21 mars 2019 (loi de programmation 2018-2022 et de réforme pour la justice) en son considérant 252 que « *si les exigences d'une bonne administration de la justice et d'une répression effective des infractions sont susceptibles de justifier le recours à de tels modes d'extinction de l'action publique en dehors de toute décision juridictionnelle, ce n'est qu'à la condition de ne porter que sur les délits les moins graves et de ne mettre en œuvre que des peines d'amendes de faible montant* ».

Il nous semble que les conditions de constitutionnalité que vous avez énoncées ne sont pas réunies par la disposition contestée, eu égard aux peines d'emprisonnement et aux amendes encourues, et que ces dernières requièrent l'intervention d'une autorité juridictionnelle.

Dès lors, la méconnaissance de l'article 16 de la Déclaration de 1789 et de l'article 64 de la Constitution - garantissant l'indépendance de l'ensemble des juridictions ainsi que le caractère spécifique de leurs fonctions, sur lesquelles ne peuvent empiéter ni le législateur, ni le Gouvernement, non plus qu'aucune autorité administrative - par la disposition contestée nous semble ici manifeste, et justifie également la censure de la disposition contestée.

Sur les dispositions de l'article 1^{er} qui aggravent les peines prévues par la loi

Les députées et députés signataires de ces observations souhaitent enfin attirer votre attention sur le D du 1^o du I de l'article 1^{er} du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique. Cette disposition prévoit notamment en sa première phrase que « *le manquement mentionné au présent alinéa ou le fait, pour l'exploitant d'un établissement ou d'un service mentionné au 3^o du A du présent II, de ne pas contrôler la détention par les personnes qui souhaitent y accéder des documents mentionnés au même 3^o est sanctionné dans les conditions prévues aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 3136-1 du code de la santé publique*

réprimant la violation des mesures de mise en quarantaine et des mesures de placement et de maintien en isolement. »

Une telle disposition est manifestement contraire au principe de proportionnalité et de nécessité des peines découlant de l'article 8 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789 aux termes duquel « *la loi ne doit établir que des peines strictement et évidemment nécessaires, et nul ne peut être puni qu'en vertu d'une loi établie et promulguée antérieurement au délit, et légalement appliqué* ».

En effet, l'application de cette disposition conduirait à ce que soit prononcée, dès la constatation du premier manquement, une amende prévue pour les contraventions de cinquième classe, soit 1 500 euros. Elle reviendrait également à ce que la constatation de trois manquements dans un délai de trente jours soit punie de six mois d'emprisonnement et de 3 750 euros d'amende. Un responsable d'établissement de restauration commerciale ou d'un débit de boissons dont un membre du personnel omettrait de contrôler une seule et unique fois la détention d'un des documents exigés pourrait être puni d'une contravention de cinquième classe.

Or de tels établissements peuvent être soumis - notamment aux heures de repas - à des arrivées de nombreuses personnes, arrivant parfois par groupes et non individuellement. Dans ces conditions, le contrôle des documents exigés par le projet de loi peut être omis, sans même qu'il y eu intention de méconnaître la loi.

La disproportion des peines prévues doit en effet être mise en perspective au regard des divers lieux et événements pour lesquels l'obligation légale pèsera : foires, séminaires, salons professionnels, gares permettant l'accès aux déplacements de longue distance par transports publics interrégionaux, grands magasins, centres commerciaux, lieux de loisirs tels que les cinémas, théâtres, musées, parcs d'attraction, etc. Selon les lieux et événements, trois manquements pourraient être aisément constatés – quand bien même le responsable aurait mis en œuvre les moyens adéquats pour respecter la loi – la peine prévue de 3750 euros d'amende et de 6 mois d'emprisonnement apparaissant alors manifestement disproportionnée.

Enfin, l'application de la disposition visée signifierait également que le responsable d'un service ou d'un établissement de santé, social ou médico-social, omettant de contrôler à une seule reprise la détention d'un des documents exigés, s'exposerait à une amende prévue pour les contraventions de cinquième classe, soit 1 500 euros ; et de six mois d'emprisonnement et de 3 750 euros d'amende, en cas de trois manquements constatés de contrôle dans un délai de trente jours. Or, de tels établissements peuvent également être soumis à des arrivées de nombreuses personnes, arrivant parfois par groupes et non individuellement, souhaitant notamment rendre visite à des proches, dans des conditions où les personnels - notamment d'accueil - de ces établissements peuvent être mobilisés sur d'autres tâches que l'accueil physique : renseignements téléphoniques, gestion administrative de patients, gestion financière et comptable, etc. Dans les services et les établissements de santé, sociaux et médico-sociaux, le contrôle des documents exigés par le projet de loi faisant l'objet du présent recours semble ainsi tout particulièrement complexe, rendant de ce fait les peines prévues disproportionnées.

Ainsi et bien qu'il soit loisible au législateur de prévoir des peines suffisamment dissuasives, leur aggravation prévue par la loi présentement contestée excède manifestement les limites fixées par l'article 8 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen.

*
* *

Pour l'ensemble de ces motifs, les députées et députés du groupe Socialistes et apparentés signataires des présentes observations vous invitent à censurer les dispositions contestées qui sont entachées d'inconstitutionnalité.

Députées et Députés signataires :

Joël AVIRAGNET, Député de Haute-Garonne

Gisèle BIÉMOURET, Députée du Gers

Olivier FAURE, Député de Seine-et-Marne

Guillaume GAROT, Député de la Mayenne

Chantal JOURDAN, Députée de l'Orne

Valérie RABAULT, Députée de Tarn-et-Garonne

Isabelle SANTIAGO, Députée du Val-de-Marne

Cécile UNTERMAIER, Député de Saône-et-Loire

Sylvie TOLMONT, Députée de la Sarthe

**Observations de plusieurs députées et députés du groupe Socialistes et apparentés
sur le projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire
et modifiant le code de la santé publique**

Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres du Conseil constitutionnel, les députées et députés du groupe Socialistes et apparentés signataires des présentes observations souhaitent appeler votre attention sur certaines dispositions du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique qui portent manifestement une atteinte à plusieurs droits et libertés garantis par la Constitution.

Sur les dispositions de l'article 1^{er} supprimant le résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19 comme document valant accès aux lieux et transformant ainsi « le passe sanitaire » en « passe vaccinal ».

L'article 1^{er} du projet de loi qui vous est déféré supprime la possibilité de présenter le résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19 comme document valant accès aux lieux mentionnés du a au f du 2^o du II. de l'article 1er de la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire.

L'accès à ces lieux, établissements, services ou événements deviendrait ainsi subordonné à la présentation d'un « passe vaccinal », transformant ainsi le « passe sanitaire » en « passe vaccinal », et ce dès l'âge de 16 ans.

Le même article 1^{er} (en son 15^{ème} alinéa du a du I) indique que cette obligation est également applicable *« aux personnes qui interviennent dans les lieux, établissements, services ou événements concernés lorsque la gravité des risques de contamination en lien avec l'exercice des activités qui y sont pratiquées le justifie, au regard notamment de la densité de population observée ou prévue. »*

Cette transformation de « passe sanitaire » en « passe vaccinal » est donc applicable également aux personnes qui travaillent dans ces lieux, établissements, services ou événements soumis au « passe vaccinal ». Celles-ci devront ainsi obtenir un tel « passe » pour avoir le droit de travailler, les contrats des salariés et agents publics et leur rémunération étant suspendus s'ils ne sont pas en mesure de présenter un « passe sanitaire » depuis la loi n° 2021-1040 du 5 août 2021 relative à la gestion de la crise sanitaire.

En créant un tel « passe vaccinal » applicable ainsi tant aux publics qu'aux personnes intervenant dans les lieux, établissements, services ou événements soumis au « passe vaccinal »; l'article 1^{er} crée l'équivalent d'une obligation vaccinale, « déguisée » selon les termes du Gouvernement¹.

Il justifie, à ce titre, un strict examen préalable de nécessité et de proportionnalité, dans son principe comme dans son étendue et ses modalités de mise en œuvre, et ce eu égard aux données scientifiques disponibles.

Dans la décision du 5 août 2021 (n° 2021-824 DC), votre Conseil avait considéré que les dispositions relatives au « passe sanitaire » étaient susceptibles de limiter l'accès à certains lieux et qu'elles portaient atteinte à la liberté d'aller et de venir et, en ce qu'elles sont de nature à restreindre la liberté de se réunir, qu'elles portent atteinte également au droit d'expression collective des idées et des

¹ : Déclaration de M. Olivier VERAN, ministre des Solidarités et de la Santé au média en ligne « Brut » le 18 décembre 2021

opinions, respectivement garanties par les articles 2, 4, et 11 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789.

Vous aviez – à ce titre – opéré un strict contrôle de proportionnalité entre l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé et le respect des droits et libertés constitutionnellement garantis : *« En quatrième lieu, les dispositions contestées prévoient que les obligations imposées au public peuvent être satisfaites par la présentation aussi bien d'un justificatif de statut vaccinal, du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination ou d'un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination. Ainsi, ces dispositions n'instaurent, en tout état de cause, ni obligation de soin ni obligation de vaccination. »*

Les députées et députés signataires des présentes observations souhaitent appeler votre attention sur le fait que la proportionnalité entre l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé et le respect des droits et libertés constitutionnellement garantis ne nous semble plus ici garantie.

En effet, l'obtention du « passe vaccinal » requerra une vaccination complète, hors cas temporaire de rétablissement suite à une contamination au covid-19 et hors cas exceptionnel de contre-indication médicale, et ce dans la mesure où un résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination ne sera plus un document valable pour obtenir un « passe vaccinal ».

Dès lors, le législateur, dans le but de protéger l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé, a excessivement restreint les droits et libertés individuels constitutionnellement garantis, notamment celle d'aller et de venir, la liberté de se réunir ou encore la liberté d'entreprendre en ce qui concerne notamment les personnes intervenant dans les lieux, établissements, services ou événements qui seront désormais soumises au « passe vaccinal ».

La création d'une telle « obligation vaccinale déguisée » est en outre opérée sans que l'efficacité de ces nouvelles mesures censées ralentir la propagation de l'épidémie n'ait été démontrée par le Gouvernement ni par le législateur au cours des débats parlementaires. La suppression des résultats d'un test négatif pour l'obtention d'un « passe » apparaît une mesure d'autant plus excessive que ces résultats sont de nature à garantir effectivement la non propagation du virus dans les lieux où ils sont aujourd'hui requis.

La Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a demandé à cet égard dans son avis du 30 novembre 2021 au Gouvernement de fournir des garanties quant à l'efficacité concrète des dispositifs comme le « passe sanitaire² » : *« La Cnil insiste sur la nécessité que les éléments qui permettent d'apprécier l'efficacité des traitements susmentionnés lui soient rapidement transmis, afin de continuer l'exercice de sa mission »*.

Par ailleurs, la CNIL souligne que depuis septembre 2021, *une « telle évaluation n'a, à ce jour, pas été transmise à la Cnil »* et ce *« malgré plusieurs demandes »*.

La transformation du « passe sanitaire » en « passe vaccinal » opère par conséquent une conciliation déséquilibrée entre les droits et libertés précités.

Pour l'ensemble des raisons précitées, les dispositions déferées de l'article 1^{er} sont entachées d'inconstitutionnalité et appellent votre censure.

² <https://www.cnil.fr/fr/la-cnil-publie-son-quatrieme-avis-adresse-au-parlement-covid-19>

Sur l'application du « passe vaccinal » aux personnes mineures âgées de 16 à 18 ans.

L'article 1^{er} transformant le « passe sanitaire » en « passe vaccinal » est applicable aux personnes mineures âgées de 16 à 18 ans (alinéa 6 de l'article 1^{er} du présent projet de loi qui vous est déféré).

La question de l'application du « passe vaccinal » à ces personnes mineures exige donc un examen spécifique de sa proportionnalité et de sa nécessité.

L'application du « passe vaccinal » aux lieux mentionnés du a au f du 2° du II. de l'article 1er de la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire priverait concrètement des personnes mineures situées dans cette tranche d'âge et non-vaccinées de l'accès à des lieux à vocation scolaire, sportive, culturelle, associative.

Les députées et députés signataires des présentes observations pensent que cette privation porterait particulièrement atteinte aux droits et libertés constitutionnellement garantis des personnes mineures âgés de 16 à 18 ans.

Cette atteinte ne semble pas justifiée par la poursuite de l'objectif à valeur constitutionnelle de protection de la santé. En effet, les formes sévères de Covid-19 n'affectent que très rarement les personnes mineures. Dès lors, en ce qui concerne ces personnes, l'argument du Gouvernement consistant à encourager à la vaccination (et à la rendre obligatoire de manière déguisée avec le « passe vaccinal ») pour atténuer les formes graves est par conséquent infondé, tout comme celui de vouloir alléger la pression exercée par les patients hospitalisés dans les services de réanimation du système hospitalier pour des formes graves du covid-19.

Par ailleurs, les dispositions de ce même article 1^{er} introduisent une exception pour les déplacements longue distance par transports publics interrégionaux s'agissant du « passe vaccinal ». Il est en effet prévu que ce « passe » s'applique *« sauf motifs impérieux d'ordre familial ou de santé, sous réserve de présenter le résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19. Le présent e n'est pas applicable en cas d'urgence faisant obstacle à l'obtention du justificatif requis. »*. L'absence de définition du terme *« motif impérieux d'ordre familial »* risque de priver de la jouissance de droits et de libertés constitutionnellement garantis les personnes mineures âgés de 16 à 18 ans, comme celui de rendre visite à l'un de ses parents, et plus largement à ses proches, ou encore celui de se rendre à des épreuves d'examen ou de concours nécessaires à sa formation initiale, etc.

Il en découle que l'application du « passe vaccinal » aux mineurs n'est ni nécessaire, ni adaptée, ni proportionnée et appelle par conséquent votre censure.

Sur l'inégalité créée par le présent projet de loi entre personnes qui interviennent dans les lieux, établissements, services ou événements dont l'accès est soumis à la présentation d'un justificatif de statut vaccinal contre le covid-19 et les personnes n'intervenant pas dans de tels lieux, établissements, services ou événements

Comme décrit dans le chapitre *« Sur les dispositions de l'article 1er supprimant le résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19 comme document valant accès aux lieux et transformant ainsi « le passe sanitaire » en « passe vaccinal »* des présentes observations, l'application de l'article 1^{er} du présent projet de loi qui vous est déféré (et notamment de l'alinéa 19 de l'article 1^{er}) va conduire à ce que les personnes intervenant dans les lieux, établissements, services ou événements dont l'accès est soumis à la présentation d'un

justificatif de statut vaccinal contre le covid-19 se voient administrer un schéma vaccinal complet pour continuer leur activité, créant de fait une obligation vaccinale déguisée.

La création de cette obligation vaccinale pour ces personnes, en majeure partie salariées, va créer des traitements inégaux avec des personnes, en majeure partie également salariées, qui n'interviennent pas dans les lieux, établissements, services ou événements dont l'accès est soumis à la présentation d'un justificatif de statut vaccinal contre le covid-19.

Par exemple, un agent d'accueil d'un musée pourra être soumis à l'obligation de présenter un justificatif de statut vaccinal contre le covid-19 tandis qu'un agent de caisse d'un magasin non situé dans un centre commercial ne le sera pas. Pourtant, les flux de personnes dans ces deux lieux distincts, et donc les risques de contamination à la covid-19 peuvent être plus élevés dans le dit-magasin que dans le dit-musée.

Cette inégalité de traitement entre personnes intervenant dans les lieux, établissements, services ou événements dont l'accès est soumis à la présentation d'un justificatif de statut vaccinal contre le covid-19 et celles dont ce n'est pas le cas ne nous semble pas fondée par la poursuite de l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé, et appelle donc votre censure.

Sur les dispositions de l'article 1^{er} permettant à des personnes privées de procéder à des vérifications d'identité.

Les députées et députés signataires souhaitent également appeler votre attention sur le b du 1 du I. du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique. Cette disposition prévoit que « *la présentation des documents prévus au premier alinéa du présent B par les personnes mentionnées aux 2° et 3° du A du présent II est réalisée sous une forme ne permettant pas aux personnes ou aux services autorisés à en assurer le contrôle d'en connaître la nature* ». Elle prévoit ensuite que « *lorsqu'il existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté n'est pas authentique ou ne se rattache pas à la personne qui le présente, il peut être procédé à une vérification de la concordance entre les éléments d'identité mentionnés sur ce document et ceux mentionnés sur un document officiel d'identité.* »

En effet, l'application de cette disposition risque de porter une atteinte grave et disproportionnée à la protection des données personnelles et ce au mépris de votre jurisprudence : si vous avez jugé conforme à la Constitution la mise en place du « passe sanitaire » dans votre décision n°2021-824 DC du 5 août 2021, c'est parce que ce dispositif était entouré de garanties résultant notamment du fait que « *la présentation de ces documents est réalisée sous une forme ne permettant pas « d'en connaître la nature » et ne s'accompagne d'une présentation de documents d'identité que lorsque ceux-ci sont exigés par des agents des forces de l'ordre* » (cons. 45).

Le projet de loi qui vous est déféré ne nous semble pas apporter ces garanties.

En premier lieu, son périmètre d'application est excessivement large puisqu'il inclut l'accès aux activités de loisirs, aux lieux de restauration commerciale ou débits de boissons, aux foires, aux séminaires et aux salons professionnels, dans certains cas aux services et aux établissements de santé, sociaux et médico-sociaux, aux déplacements de longue distance par transports publics interrégionaux, ainsi qu'aux grands magasins et aux centres commerciaux. C'est donc l'ensemble des activités de la vie quotidienne qui y seront soumises.

En second lieu, les professionnels autorisant l'accès à ces lieux, établissements et services, auront à vérifier la concordance entre l'identité mentionnée dans le « passe vaccinal » exigé et les mêmes

informations mentionnées sur un document officiel d'identité que la personne aura à présenter ; l'absence de cette vérification de concordance étant soumise aux peines prévues par le D du II de l'article 1er de la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire. Or, les critères évoqués par le législateur pour justifier cette vérification d'identité sont singulièrement flous puisqu'il suffira qu'« *il existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente* ».

Ainsi formulée, cette disposition fonde cette vérification d'identité sur des critères subjectifs qui risquent donc de donner lieu, de la part de personnes qui n'ont aucune formation spécifique nécessaire et notamment déontologique, à des interprétations nécessairement diverses et potentiellement injustifiées voire discriminatoires.

À l'inverse, les députées et députés signataires tiennent à rappeler au Conseil constitutionnel que sa jurisprudence a constamment réservé les compétences de police administrative générale à la force publique.

Ainsi, dans votre décision du 15 octobre 2021 (n° 2021-940 QPC), vous avez estimé que « *selon l'article 12 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen de 1789 : « La garantie des droits de l'Homme et du Citoyen nécessite une force publique : cette force est donc instituée pour l'avantage de tous, et non pour l'utilité particulière de ceux auxquels elle est confiée* ». Il en résulte l'interdiction de déléguer à des personnes privées des compétences de police administrative générale inhérentes à l'exercice de la « force publique » nécessaire à la garantie des droits. Cette exigence constitue un principe inhérent à l'identité constitutionnelle de la France ».

Eu égard au caractère sensible des données concernées, à la délégation à des personnes privées de compétences de police administrative et aux implications quotidiennes d'une telle mesure, cette dernière apparaît manifestement disproportionnée et contraire à un principe inhérent à l'identité constitutionnelle de la France et appelle à ce titre votre censure.

Sur les dispositions de l'article 1^{er} créant un dispositif dit de « repentir »

Les députées et députés signataires des présentes observations souhaitent également attirer votre attention sur le D bis du 1° du I de l'article 1er du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique. Cette disposition prévoit notamment en sa première phrase que « *l'action publique pour l'application des peines prévues aux premier et sixième alinéas du D du présent II ainsi qu'au huitième alinéa du même D concernant l'usage de faux et la détention de faux en vue de son usage personnel est éteinte si, dans un délai de trente jours à compter de la date de l'infraction, la personne concernée justifie s'être fait administrer après cette date une dose de l'un des vaccins contre la covid-19 prise en compte pour la délivrance du justificatif de statut vaccinal mentionné au A du présent II.* »

Une telle disposition apparaît en premier lieu contraire au principe d'égalité puisque deux individus ayant fraudés se verraient, l'une punir des peines prévues par le présent projet de loi - si dans les 30 jours suivant la constatation de l'infraction - elle ne se fait pas administrer une première dose de vaccin contre la covid-19, l'autre exemptée de toute peine si - dans les mêmes délais - elle se fait administrer une première dose de vaccin contre la covid-19.

La différence de traitement ici instituée par le législateur n'apparaît justifiée ni par l'intérêt général, ni par l'objectif poursuivi par le législateur.

L'inadéquation est en second lieu manifeste entre les objectifs poursuivis par cette disposition et les moyens retenus par le législateur. L'application de cette disposition conduirait en effet à ce que l'action publique visant des individus ayant violé la loi soit éteinte dès lors qu'elles auront pu justifier s'être fait administrer une dose de l'un des vaccins contre la covid 19. Ainsi, les poursuites judiciaires seraient par principe abandonnées, sans même qu'un juge ait eu à se prononcer, et ce alors même que les personnes concernées auraient loisir de ne jamais achever leur « schéma vaccinal complet » et ainsi de ne pas se voir administrer leur seconde dose de vaccins contre la covid-19 voire leur troisième dose (dite « dose de rappel »).

En permettant et en encourageant ce comportement d'évitement d'administration de doses de vaccins, cette mesure risque de conduire à des situations de mise en danger de la vie d'autrui et à favoriser la propagation du virus. Il convient à cet égard de rappeler les recommandations de la Haute Autorité de Santé comme celles du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale : sans schéma vaccinal complet, la protection du vaccin contre la covid-19 baisse, et les probabilités d'être infecté, de contaminer et de développer des formes graves de la maladie de la covid-19 pouvant mener à une hospitalisation, notamment en soins critiques, sont nettement plus élevées. Or, vous avez considéré dans votre décision 99-416 DC du 23 juillet 1999 qu'« *il n'appartient pas au Conseil constitutionnel de rechercher si les objectifs que s'est assignés le législateur aurait pu être atteints par d'autres voies, dès lors que les modalités retenues par la loi ne sont pas manifestement inappropriées à l'objectif poursuivi* ».

L'inadéquation est ici manifeste entre les objectifs poursuivis et les moyens retenus par le législateur et justifie à ce titre votre censure.

En troisième lieu, la disposition visée par les présentes observations ne semble mentionner aucune intervention d'une autorité juridictionnelle, pour des faits pourtant punis d'une peine de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende ; peine portée à cinq ans d'emprisonnement et à 75 000 euros d'amende en cas de détention frauduleuse de plusieurs faux documents (34e alinéa de l'article 1er du projet de loi qui vous est déféré).

Or votre Conseil a jugé dans une récente décision n° 2019-778 DC du 21 mars 2019 (loi de programmation 2018-2022 et de réforme pour la justice) en son considérant 252 que « *si les exigences d'une bonne administration de la justice et d'une répression effective des infractions sont susceptibles de justifier le recours à de tels modes d'extinction de l'action publique en dehors de toute décision juridictionnelle, ce n'est qu'à la condition de ne porter que sur les délits les moins graves et de ne mettre en œuvre que des peines d'amendes de faible montant* ».

Il nous semble que les conditions de constitutionnalité que vous avez énoncées ne sont pas réunies par la disposition contestée, eu égard aux peines d'emprisonnement et aux amendes encourues, et que ces dernières requièrent l'intervention d'une autorité juridictionnelle.

Dès lors, la méconnaissance de l'article 16 de la Déclaration de 1789 et de l'article 64 de la Constitution - garantissant l'indépendance de l'ensemble des juridictions ainsi que le caractère spécifique de leurs fonctions, sur lesquelles ne peuvent empiéter ni le législateur, ni le Gouvernement, non plus qu'aucune autorité administrative - par la disposition contestée nous semble ici manifeste, et justifie également la censure de la disposition contestée.

Sur les dispositions de l'article 1^{er} qui aggravent les peines prévues par la loi

Les députées et députés signataires de ces observations souhaitent enfin attirer votre attention sur le D du 1^o du I de l'article 1^{er} du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et

modifiant le code de la santé publique. Cette disposition prévoit notamment en sa première phrase que *« le manquement mentionné au présent alinéa ou le fait, pour l'exploitant d'un établissement ou d'un service mentionné au 3° du A du présent II, de ne pas contrôler la détention par les personnes qui souhaitent y accéder des documents mentionnés au même 3° est sanctionné dans les conditions prévues aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 3136-1 du code de la santé publique réprimant la violation des mesures de mise en quarantaine et des mesures de placement et de maintien en isolement. »*

Une telle disposition est manifestement contraire au principe de proportionnalité et de nécessité des peines découlant de l'article 8 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789 aux termes duquel *« la loi ne doit établir que des peines strictement et évidemment nécessaires, et nul ne peut être puni qu'en vertu d'une loi établie et promulguée antérieurement au délit, et légalement appliqué »*.

En effet, l'application de cette disposition conduirait à ce que soit prononcée, dès la constatation du premier manquement, une amende prévue pour les contraventions de cinquième classe, soit 1 500 euros. Elle reviendrait également à ce que la constatation de trois manquements dans un délai de trente jours soit punie de six mois d'emprisonnement et de 3 750 euros d'amende. Un responsable d'établissement de restauration commerciale ou d'un débit de boissons dont un membre du personnel omettrait de contrôler une seule et unique fois la détention d'un des documents exigés pourrait être puni d'une contravention de cinquième classe.

Or de tels établissements peuvent être soumis - notamment aux heures de repas - à des arrivées de nombreuses personnes, arrivant parfois par groupes et non individuellement. Dans ces conditions, le contrôle des documents exigés par le projet de loi peut être omis, sans même qu'il y eu intention de méconnaître la loi.

La disproportion des peines prévues doit en effet être mise en perspective au regard des divers lieux et événements pour lesquels l'obligation légale pèsera : foires, séminaires, salons professionnels, gares permettant l'accès aux déplacements de longue distance par transports publics interrégionaux, grands magasins, centres commerciaux, lieux de loisirs tels que les cinémas, théâtres, musées, parcs d'attraction, etc. Selon les lieux et événements, trois manquements pourraient être aisément constatés – quand bien même le responsable aurait mis en œuvre les moyens adéquats pour respecter la loi – la peine prévue de 3750 euros d'amende et de 6 mois d'emprisonnement apparaissant alors manifestement disproportionnée.

Enfin, l'application de la disposition visée signifierait également que le responsable d'un service ou d'un établissement de santé, social ou médico-social, omettant de contrôler à une seule reprise la détention d'un des documents exigés, s'exposerait à une amende prévue pour les contraventions de cinquième classe, soit 1 500 euros ; et de six mois d'emprisonnement et de 3 750 euros d'amende, en cas de trois manquements constatés de contrôle dans un délai de trente jours. Or, de tels établissements peuvent également être soumis à des arrivées de nombreuses personnes, arrivant parfois par groupes et non individuellement, souhaitant notamment rendre visite à des proches, dans des conditions où les personnels - notamment d'accueil - de ces établissements peuvent être mobilisés sur d'autres tâches que l'accueil physique : renseignements téléphoniques, gestion administrative de patients, gestion financière et comptable, etc. Dans les services et les établissements de santé, sociaux et médico-sociaux, le contrôle des documents exigés par le projet de loi faisant l'objet du présent recours semble ainsi tout particulièrement complexe, rendant de ce fait les peines prévues disproportionnées.

Ainsi et bien qu'il soit loisible au législateur de prévoir des peines suffisamment dissuasives, leur aggravation prévue par la loi présentement contestée excède manifestement les limites fixées par l'article 8 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen.

*
* *

Pour l'ensemble de ces motifs, les députées et députés du groupe Socialistes et apparentés signataires des présentes observations vous invitent à censurer les dispositions contestées qui sont entachées d'inconstitutionnalité.

Députées et Députés signataires :

Marie-Noëlle BATTISTEL, Députée de l'Isère
Jean-Louis BRICOUT, Député de l'Aisne
Alain DAVID, Député de Gironde
Laurence DUMONT, Députée du Calvados
Lamia EL AARAJE, Députée de Paris
Marietta KARAMANLI, Députée de la Sarthe
Gérard LESEUL, Député de Seine-Maritime
Josette MANIN, Députée de la Martinique
Philippe NAILLET, Député de la Réunion
Christine PIRÈS BEAUNE, Députée du Puy-de-Dôme
Claudia ROUAUX, Députée d'Ille-et-Vilaine
Hervé SAULIGNAC, Député de l'Ardèche
Hélène VAINQUEUR-CHRISTOPHE, Députée de la Guadeloupe
Michèle VICTORY, Députée de l'Ardèche

RECOURS PORTE ETROITE

Jean Mizrahi
Polytechnicien, chef d'entreprise, ancien haut fonctionnaire

Synthèse du mémoire

1. La situation actuelle n'est plus exceptionnelle, elle ne justifie donc pas une entrave au fonctionnement normal de la société française, et encore moins une remise en cause des principes défendus par la Constitution

Bien que cela puisse sembler contre-intuitif compte tenu de l'omniprésence médiatique de l'épidémie de SARS-CoV2 (ou COVID-19) et compte tenu des déclarations très fréquentes du gouvernement sur la situation, la crise sanitaire actuelle n'a plus rien d'exceptionnel :

- (i) La phase actuelle de l'épidémie est moins critique qu'une phase habituelle de grippe hivernale et est de surcroît en phase de régression
- (ii) La mortalité du SARS-CoV2 en France est du même ordre que celle de la grippe de Hong Kong en 1969, toutes choses égales par ailleurs
- (iii) La mortalité en France toutes causes confondues, après une situation anormale en 2020 et au début de 2021, est revenue à la normale au second semestre 2021
- (iv) La surcharge des hôpitaux est dans des proportions habituelles par rapport à une année d'épidémie grippale ordinaire

2. Le pass vaccinal n'a aucune valeur en termes de santé

- (i) Le vaccin ne permet pas de limiter la circulation du virus, il pourrait même être un facteur d'accélération
- (ii) Le pass vaccinal n'améliore pas la protection des plus fragiles par rapport à ce que le pass sanitaire a pu accomplir et discrimine des personnes qui ne sont pas fragiles
- (iii) En interdisant aux personnes non vaccinées de pratiquer leur sport habituel dans un organisme collectif, le pass vaccinal va à l'encontre d'une démarche à vocation sanitaire

3. Ce projet détourne les lois en vigueur qui protègent le patient

- (i) Les données de l'OMS et de l'Agence Européenne du Médicament montrent que la vaccination contre le SARS-CoV2 est génératrice effets indésirables anormaux
- (ii) Dans ce contexte, le libre consentement doit s'imposer avant qu'un recul suffisant ait été acquis sur ces produits
- (iii) Le mécanisme de pass vaccinal est un moyen de détourner les lois de la République protégeant les citoyens en cas d'obligation vaccinale

4. Le projet du gouvernement, en contraignant les citoyens de manière détournée à la vaccination, enfreint le principe de précaution prévu à l'Article 5 de la Charte de l'Environnement de 2004

- (i) Ces vaccins sont des médicaments toujours en phase de Recherche et Développement
- (ii) La balance bénéfique/risque est négative pour les plus jeunes
- (iii) Des voix s'élèvent chez un nombre croissant de scientifiques contre des injections faites de façon trop systématique, qui pourraient stimuler la production d'anticorps facilitants, et donc exposer les populations à terme à des variants plus sévères

5. **Le projet de loi porte atteinte à l'article 5 et à l'article 11 du Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946**
6. **Le projet de loi porte atteinte à l'article 4 de la Déclaration des Droits de l'homme et du Citoyen du 26 août 1789**
7. **Le projet de loi porte atteinte à l'article 5 de la Déclaration des Droits de l'homme et du Citoyen du 26 août 1789**
8. **Plus fondamentalement, le projet de loi porte atteinte à l'Article Premier de la Déclaration des Droits de l'homme et du Citoyen du 26 août 1789 relatif à l'égalité des droits des citoyens**

Conclusion :

Le projet de Loi proposé par le Gouvernement introduit **des mesures discriminatoires qui ne sont proportionnées ni à la situation sanitaire réelle dans le pays, ni à aucune nuisance suscitée par des citoyens qui ne seraient pas vaccinés**. Instaurer un passeport vaccinal interdisant l'accès à de très nombreux lieux de la vie courante et à des moyens de transports essentiels tant à la vie privée qu'à un exercice professionnel, ce serait enregistrer, même sur une période limitée, qu'il est juridiquement possible de priver durablement certains citoyens de leurs droits sans qu'ils aient d'une quelconque manière enfreint les lois en vigueur ni même engendré des nuisances pour d'autres citoyens. C'est de surcroit une démarche **disproportionnée** par rapport à la réalité de cette épidémie qui n'a pas la gravité qu'on pouvait craindre en 2020 et au début de 2021.

Pour toutes ces raisons et pour les raisons explicitées dans le présent recours, le Conseil Constitutionnel rejettera le projet du gouvernement, afin de ne pas remettre en cause les grands principes qui fondent notre Constitution, en particulier la Déclaration des Droits du de l'Homme et du Citoyen de 1789.

Préambule

L'Assemblée Nationale a voté en dernière lecture, en date du 16 janvier 2022, un projet de Loi présenté par le Gouvernement visant à modifier la Loi n°2021-689 du 31 mai 2021 – qui a déjà été modifiée à plusieurs reprises. Le projet voté prévoit, par la modification du 2° du I de l'article 1^{er} de la Loi du 31 mai 2021, d'instaurer un mécanisme interdisant aux citoyens français de plus de 16 ans ne pouvant pas produire « *un justificatif de statut vaccinal concernant la covid-19* » l'accès à certains lieux ainsi énumérés :

« a) Les activités de loisirs ;

b) Les activités de restauration commerciale ou de débit de boissons, à l'exception de la restauration collective, de la vente à emporter de plats préparés et de la restauration professionnelle routière et ferroviaire ;

c) Les foires, séminaires et salons professionnels ;

e) Les déplacements de longue distance par transports publics interrégionaux au sein de l'un des territoires mentionnés au 1° du présent A, sauf motif impérieux d'ordre familial ou de santé, sous réserve de présenter le résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19. Le présent e n'est pas applicable en cas d'urgence faisant obstacle à l'obtention du justificatif requis ;

f) Sur décision motivée du représentant de l'Etat dans le département, lorsque leurs caractéristiques et la gravité des risques de contamination le justifient, les grands magasins et centres commerciaux, au delà d'un seuil défini par décret, et dans des conditions garantissant l'accès des personnes aux biens et services de première nécessité ainsi, le cas échéant, qu'aux moyens de transport. »

Pour la commodité du présent document, on emploiera le terme utilisé communément pour ce dispositif de « pass vaccinal » ou « passeport vaccinal ».

Le présent mémoire vise à démontrer l'absence de proportionnalité des mesures ainsi prises, et l'inconstitutionnalité qui doit en résulter.

1. La situation actuelle n'est plus exceptionnelle, elle ne justifie donc pas une entrave au fonctionnement normal de la société française, et encore moins une remise en cause des principes défendus par la Constitution

Notre pays a vu son fonctionnement bouleversé depuis presque deux ans avec une épidémie dont la gestion a créé un important traumatisme, pour diverses raisons :

- A. La peur d'un virus inconnu se répandant rapidement d'abord en Asie puis en Europe et enfin mondialement ;
- B. Les mesures exceptionnelles (enferment de populations entières) et spectaculaires (construction d'un hôpital en quelques jours) décidées en Chine ;
- C. Le premier confinement décidé à compter du 16 mars 2020, qui a conduit la population française à vivre une situation traumatisante qui n'avait pas été éprouvée depuis longtemps.
- D. L'égrenage quotidien par les représentants des pouvoirs publics sur les principaux médias du nombre des personnes hospitalisées et des morts durant les mois de mars, avril, mai et juin 2020, ce qui a frappé de stupeur une grande partie de la population et a suscité une angoisse collective extrême ;

Pourtant, rien ne justifie de rester dans un tel état de psychose.

a) Une mortalité toutes causes en France qui est revenue à la normale

La crise sanitaire a conduit une surmortalité en 2020 et au premier semestre 2021, sans pour autant atteindre le niveau des très grandes épidémies comme la grippe espagnole de 1918 dont la mortalité totale a été estimée entre 20 et 100 millions de personnes – plutôt jeunes - dans le monde, soit de 1 à 5% de la population mondiale, alors que le SARS-CoV2 (Covid-19) a jusqu'à présent conduit au décès estimé de 5,5 millions de personnes – âgées de 80 ans en moyenne, soit moins de 0,1% de la population mondiale.

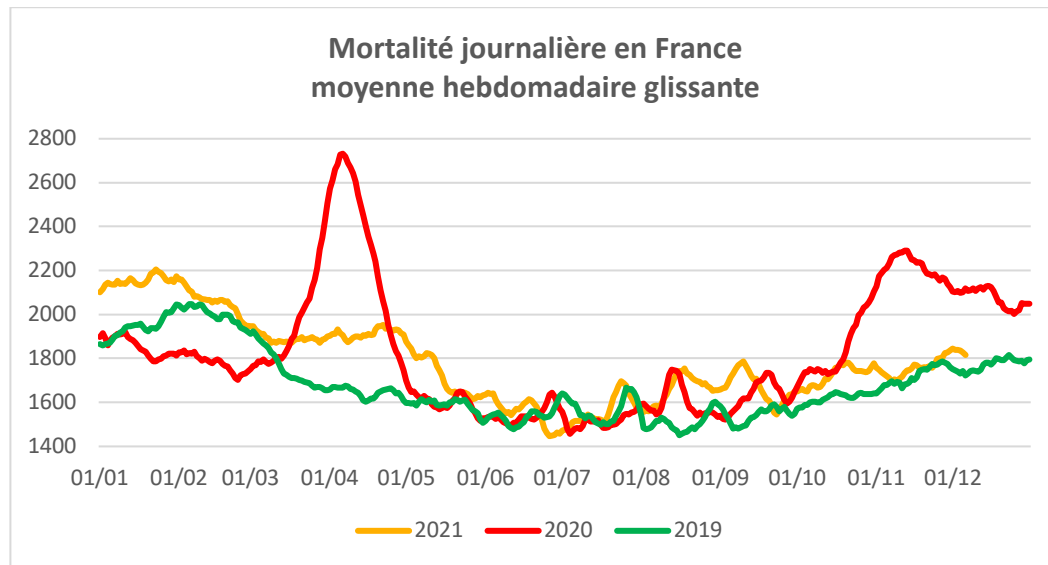
Depuis le second semestre 2021 la situation a néanmoins changé en France avec une mortalité équivalente à celle de la moyenne de 2019. Ainsi, si on s'appuie sur les chiffres de mortalité journalière publiés par l'INSEE pour les années 2019, 2020, et 2021 (https://www.insee.fr/fr/statistiques/4923977?sommaire=4487854#tableau-figure2_radio1, jusqu'au 6 décembre 2021) on constate que la surmortalité par rapport à l'année 2019 a évolué de la façon suivante :

	Surmortalité par rapport à la moyenne de 2019 (en nombre de décès supplémentaires)
Premier semestre 2020	29.415
Second semestre 2020	23.945
Premier semestre 2021	36.316
Second semestre 2021	-298

Source : INSEE

On notera que cette surmortalité qui atteint un total de 92.006 personnes est nettement en deçà des 123.000 décès publiquement déclarés par le gouvernement, cet écart tenant au fait que des décès qui ne sont pas dus au SARS ont été déclarés comme tels parce que la personne décédée (par exemple d'un accident de voiture) était porteuse du virus.

Cette évolution peut également se constater dans l'évolution de la mortalité journalière sur les trois dernières années, qui montre que nous rentrons dans une situation normale :



Source : INSEE

Si les vagues connues entre mars et mai 2020, puis entre novembre 2020 et février 2021 puis entre mars et juin 2021 ont engendré une surmortalité qui sans être historique est néanmoins significative, ce n'est désormais plus le cas depuis juin 2021, les évolutions de l'épidémie ayant désormais un impact démographique négligeable.

b) La phase épidémique actuelle n'est pas supérieure à un épisode habituel de grippe hivernale, et est de surcroît en phase de régression

Le Gouvernement s'appuie sur l'épisode épidémique actuel pour tenter d'imposer un mécanisme de pass vaccinal en remplacement du pass sanitaire, ce qui créera une rupture dans l'égalité des citoyens. Or, dans les faits, la vague actuelle qui sert de prétexte à ce projet de Loi n'est pas différente d'une vague ordinaire de grippe, elle serait même moins importante. Par exemple, la grippe de 2016-2017 a, sur une période d'environ 10 semaines, fait un nombre de morts estimé à 14.400 (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/article/surveillance-de-la-grippe-en-france-saison-2016-2017#:~:text=Cette%20tranche%20d'%C3%A2ge%20a,de%2075%20ans%20et%20plus.>).

Cet épisode de grippe saisonnière aurait causé une mortalité journalière de 206 personnes en moyenne sur 10 semaines. Les études du ministère de la Santé (voir Annexe 1) indiquent cependant que la surmortalité totale durant les 10 semaines de l'épidémie de 2016-2017 est de 21.200 personnes, soit une moyenne journalière de 303 décès.

Or le regain épidémique dus aux variants Delta puis Omicron engendre une mortalité nettement plus faible. Entre le 6 décembre exclu (date à laquelle s'arrête pour le moment la série statistique de mortalité journalière de l'INSEE indiquée plus haut) et le 16 janvier 2022 inclus, date de rédaction du présent mémoire et pic estimé par les experts de l'épidémie des deux variants, le nombre total de décès recensés pour cause de SARS-CoV2 a été évalué par le ministère de la Santé à 6750, soit une moyenne quotidienne de 165 décès, **inférieure à la mortalité d'une épidémie de grippe comme celle de 2016-2017.**

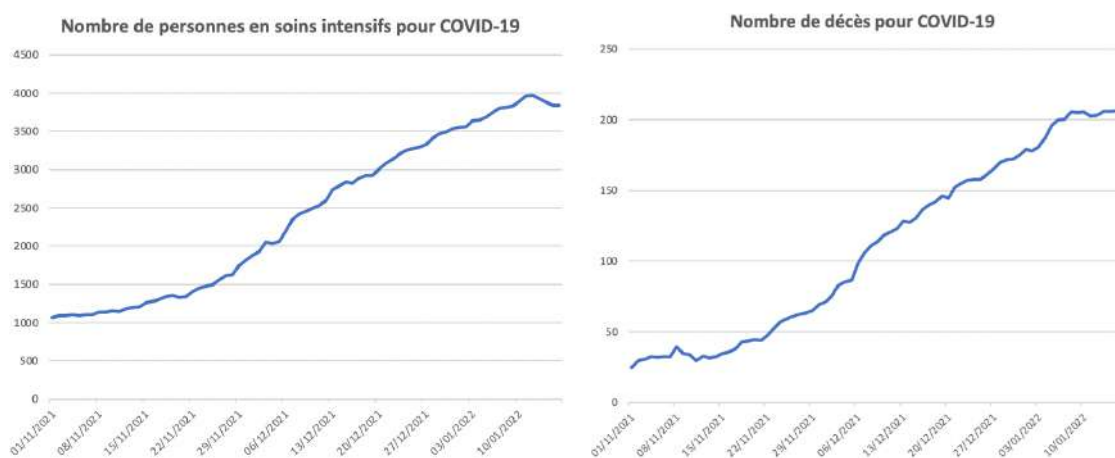
Les chiffres communiqués par le ministère de la Santé confirment que la phase épidémique actuelle a atteint son pic en termes de sévérité :

- Le variant Omicron est peu créateur de cas graves, et le variant Delta, qui est le principal générateur de mises en soin intensifs et de décès et en rapide décréue :



Source : Covidtracker.fr d'après des données de Santé Publique France

- Le nombre de patients en soins intensifs est en nette réduction, le nombre de décès commence à enregistrer cette évolution :

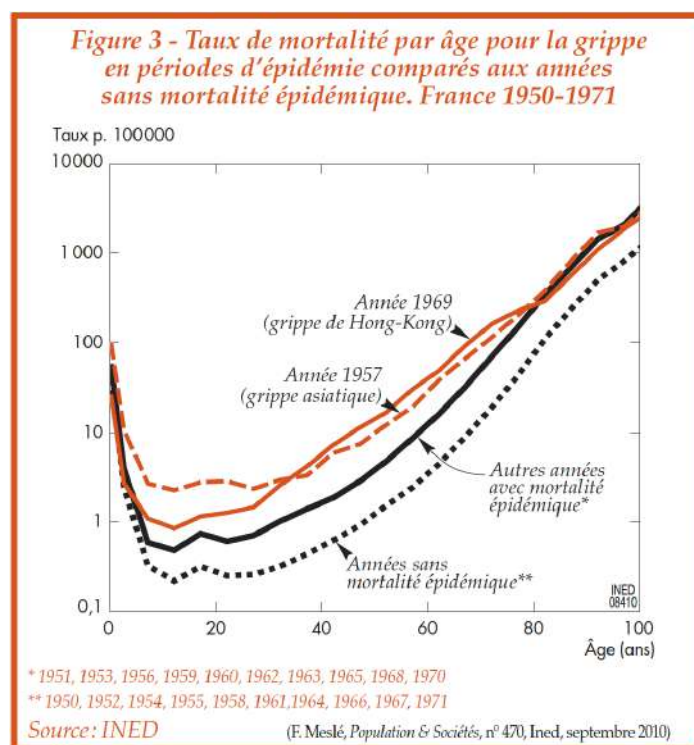


Source : Santé Publique France

c) La mortalité de l'épidémie de SARS-CoV2 n'est pas significativement différente de celle l'épidémie de grippe H3N2 dite de « Hong Kong » de 1969 qui n'a pourtant pas conduit à de tels dérives sociétales

Le monde entier a été parcouru en 1968, 1969 et début 1970 par une épidémie de grippe dite de Hong Kong qui, en France, a frappé le plus durement durant l'hiver 1969-1970, faisant selon les épidémiologistes de l'INSERM Antoine Flahaut et Alain-Jacques Valleron (<https://www.franceinter.fr/histoire/histoire-des-pandemies-oubliees-la-grippe-de-hong-kong-en-france-1969-1970>, et https://www.liberation.fr/france/2005/12/07/1968-la-planete-grippee_540957/ par exemple) un total proche de 31.000 morts.

Les études poursuivies par l'Institut National d'Études Démographiques (INED), synthétisées dans le « Bulletin Mensuel de l'INED – Population et Sociétés » (Annexe 2) montre que la mortalité selon les tranches d'âge qui est très proche de celle du SARS-Cov2, si ce n'est que le SARS ne touche pas les enfants très jeunes comme la grippe peut le faire.



Cette mortalité doit être replacée dans le contexte de la structure de la population de 1969, très différente de celle des années 2020-2021 :

	1969		2020	
0-9 ans	8 459 393	16,8%	7 702 078	11,4%
10-19 ans	8 315 976	16,5%	8 421 926	12,5%
20-29 ans	6 873 516	13,6%	7 526 051	11,2%
30-39 ans	6 461 736	12,8%	8 279 647	12,3%
40-49 ans	6 456 584	12,8%	8 572 773	12,7%
50-59 ans	4 757 524	9,4%	8 814 162	13,1%
60-69 ans	4 965 382	9,9%	8 000 727	11,9%
70-79 ans	2 928 886	5,8%	5 957 209	8,8%
80-89 ans	1 054 087	2,1%	3 208 037	4,8%
90 ans et plus	114 357	0,2%	924 631	1,4%

Sources : INSEE, populationpyramid.net

Les cas de SARS-CoV2 conduisent à des situations d'autant plus sévères, pouvant aller jusqu'au décès, que le patient est âgé, d'autres facteurs jouant également un rôle comme le surpoids ou la conjonction avec des maladies graves. Ainsi, les statistiques du ministère de la Santé (<https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/donnees-hospitalieres-relatives-a-lepidemie-de-covid-19/>) établissent clairement cette relation entre âge des patients et gravité de la maladie :

	Nombre quotidien moyen de patients SARS hospitalisés depuis mars 2020		Nombre total de décès SARS à l'hôpital depuis mars 2020	
0-9 ans	48	0,3%	13	0,0%
10-19 ans	59	0,4%	15	0,0%
20-29 ans	198	1,2%	109	0,1%
30-39 ans	390	2,4%	367	0,4%
40-49 ans	733	4,6%	1068	1,1%
50-59 ans	1620	10,1%	3810	3,9%
60-69 ans	2835	17,6%	11183	11,5%
70-79 ans	3806	23,7%	22344	23,0%
80-89 ans	4325	26,9%	36880	38,0%
90 ans et plus	2066	12,8%	21387	22,0%

Source : ministère de la Santé

Avec un total de 97.000 décès déclarés à l'hôpital, on n'est pas très loin de la surmortalité de 92.000 personnes telle que les chiffres de l'INSEE la laissent apparaître, même si on sait que beaucoup de personnes âgées sont décédées de cette maladie en EHPAD. Appliqués à la population de 2020, ces chiffres montrent que la mortalité liée au virus est d'autant plus importante que la tranche d'âge est élevée :

	Population	Décès cumulés depuis mars 2020	Taux de décès par tranche d'âge
0-9 ans	7 702 078	13	0,00%
10-19 ans	8 421 926	15	0,00%
20-29 ans	7 526 051	109	0,00%
30-39 ans	8 279 647	367	0,00%
40-49 ans	8 572 773	1068	0,01%
50-59 ans	8 814 162	3810	0,04%
60-69 ans	8 000 727	11183	0,14%
70-79 ans	5 957 209	22344	0,38%
80-89 ans	3 208 037	36880	1,15%
90 ans et plus	924 631	21387	2,31%

Sources : INSEE, ministère de la Santé

Appliquée à la population de 1969, le taux de mortalité par tranche d'âge conduirait à une mortalité totale du SARS de 36.000 environ. **Ainsi, si le SARS-CoV2 avait frappé en 1969, il aurait causé la mort de 36.000 personnes environ, ce qui est comparable aux 31.000 décès causés par la grippe de Hong Kong la même année.** Ce sont donc deux épidémies très comparables par leurs conséquences, seule l'augmentation de la moyenne d'âge en France expliquant le nombre plus important de décès en 2020-2021.

Il s'agit certes d'une importante épidémie, mais **les mesures qui figurent dans le projet de loi, en particulier la volonté de discriminer des citoyens sur le fondement de leur statut**

vaccinal, apparaissent totalement disproportionnées par rapport à la réalité sanitaire de cette épidémie au regard de notre histoire récente et moins récente.

d) L'épidémie actuelle de SARS-CoV2 n'est pas plus de nature à surcharger les hôpitaux que lors d'épidémies de grippe

La surcharge des services d'urgence et de soins critiques des hôpitaux n'est pas une nouveauté. Lors de chaque épidémie de grippe, ceux-ci connaissent une surcharge, les médias s'en font chaque année l'écho, par exemple :

2015



https://www.lepoint.fr/societe/epidemie-de-grippe-hopitaux-surcharges-les-urgentistes-s-alarment-19-02-2015-1906447_23.php

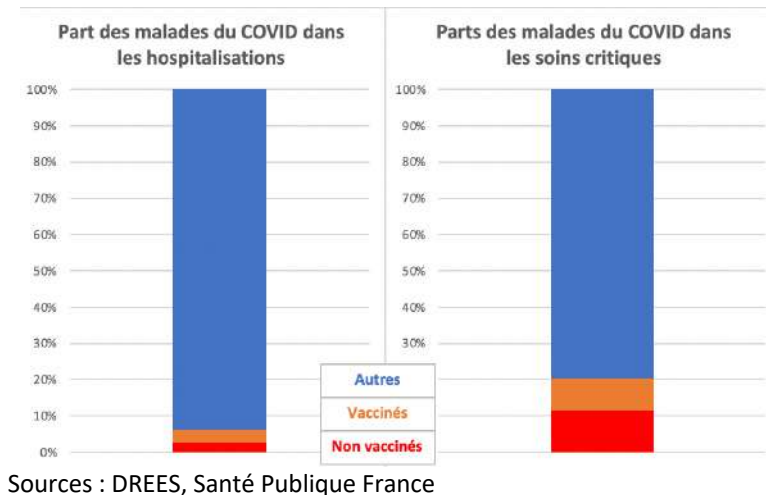
2016



2016-2017 : https://www.lemonde.fr/sante/article/2017/01/11/epidemie-de-grippe-les-services-d-urgences-en-surchauffe_5060647_1651302.html

L'argumentation déployée par le gouvernement joue sur une confusion de terminologie entre lits de réanimation et lits de soins critiques. Les statistiques fournies par le ministère de la Santé (ici par exemple <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/donnees-hospitalieres-relatives-a-lepidemie-de-covid-19/>) indiquent un nombre de malades en soins critiques, et non en réanimation. La communication gouvernementale fait trop souvent une confusion entre soins critiques et réanimation, ce qui laisse croire que les lits de réanimation (environ 5500 lits en France) seraient proches de la saturation. La réalité est que les 3900 malades du COVID

actuellement hospitalisés en soins critiques n'occupent que 20% des lits de soins critiques qui existent dans le système hospitalier français (données de 2019 publiées par le ministère de la Santé : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/article/nombre-de-lits-de-reanimation-de-soins-intensifs-et-de-soins-continus-en-france-fin-2013-et>). Les affirmations sur le fait que des personnes non vaccinées viendraient créer une situation étouffant l'hôpital sont donc largement exagérées, et ce d'autant que les personnes non vaccinées ne représentent que 56% des malades COVID en soins critiques, ils n'occupent donc que 10% des lits de soins critiques. Leur part dans les hospitalisations est encore plus faible à 3% :



* * *

Au total, si l'épidémie de SARS-CoV2 a laissé craindre dans les débuts de 2020 que le système hospitalier serait débordé par le nombre de malades, ce n'est plus le cas aujourd'hui, et toutes les données montrent que :

- La mortalité en France a rejoint la tendance habituelle de mortalité ;
- La phase actuelle de l'épidémie n'est pas supérieure à une grippe hivernale habituelle, et dans son ensemble l'épidémie de SARS-CoV2 est comparable à une très grosse épidémie de grippe ;
- Le système hospitalier n'est pas plus encombré que d'habitude en cette période de l'année par les malades, et a fortiori des malades non vaccinés qui ne constituent que 56% de la totalité des malades en soins critiques pour le SARS-CoV2 ;

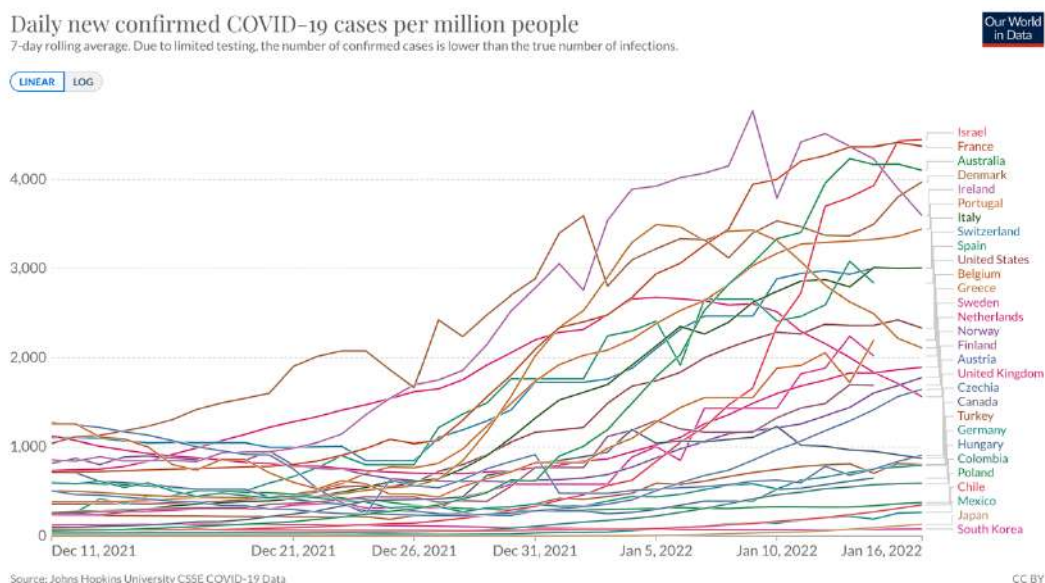
En conséquence, la France est revenue aujourd'hui à une situation sanitaire normale, tant sur plan de la mortalité moyenne dans le pays, que sur le plan de la surcharge des hôpitaux, que de la mortalité lors d'une épidémie d'infection pulmonaire en période hivernale, avec même une mortalité inférieure à celle d'une forte épidémie de grippe. Rien ne justifie donc l'instauration de mesures particulières à l'encontre des citoyens qui aille à l'encontre des principes de la Constitution, et notamment de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen de 1789.

On ajoutera que l'économie n'est plus significativement handicapée par des fermetures d'activités qui seraient rendues nécessaires par le développement épidémique – l'argument économique ne saurait donc avoir non plus la moindre valeur.

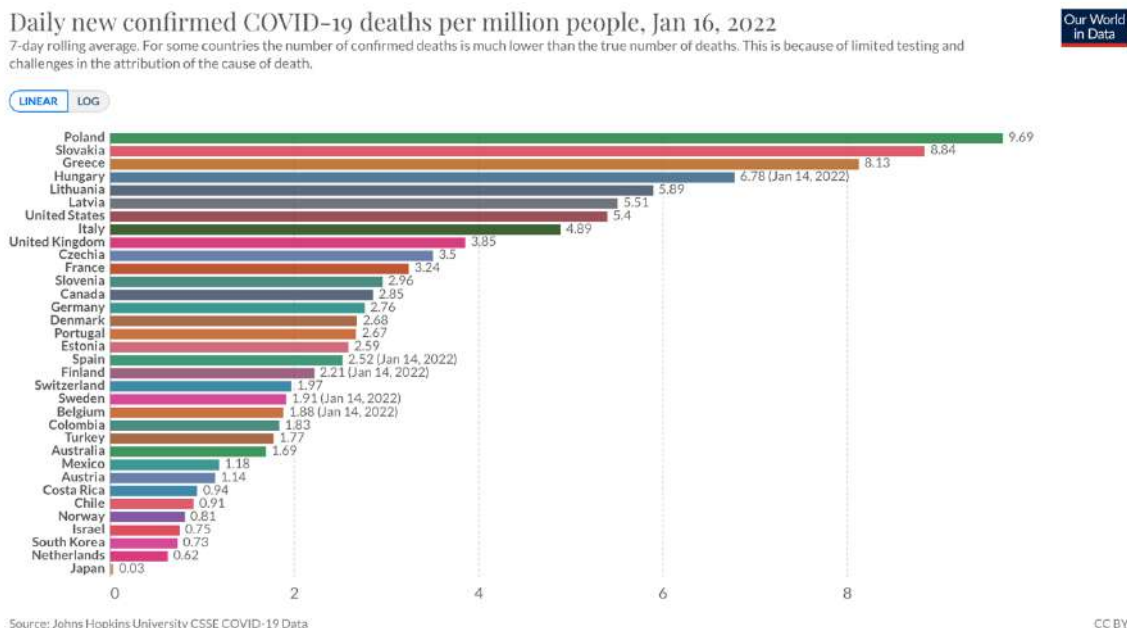
2. Le pass vaccinal n'a aucune valeur de protection de la santé

a) Le vaccin ne permet pas de limiter la circulation du virus, il pourrait même en être un accélérateur

Le monde médical espérait que la vaccination d'un nombre important de français permettrait d'éteindre l'épidémie. La réalité est à l'opposé, et les pays les plus vaccinés sont aujourd'hui ceux dans lesquels le virus circule le plus. Avec 77% des Français ayant reçu les doses requises (source : <https://covidtracker.fr/vaccintracker/>) soit plus de 90% de la population adulte, la France est néanmoins un des pays où le virus circule le plus comment en témoigne le graphique suivant réalisé en date du 16 janvier 2022, qui compare l'évolution de l'épidémie dans les pays de l'OCDE :



Et malgré un taux de vaccination parmi les plus élevés dans les pays de l'OCDE, la France se trouve au second rang en termes de contaminations, et à un niveau intermédiaire élevé en ce qui concerne les décès (chiffres par million d'habitants) :



Ce phénomène est désormais renforcé avec l'arrivée de variants qui s'éloignent de plus en plus de la souche d'origine (dite de Wuhan) comme le variant Omicron arrivé récemment. Les données produites par plusieurs pays (Danemark, Grande Bretagne) – la France ne publiant pas de données à ce sujet – montrent que la vaccination n'a aucun effet sur la contamination par Omicron. Au contraire, les données en provenance de l'Office National de Statistiques de la Grande Bretagne

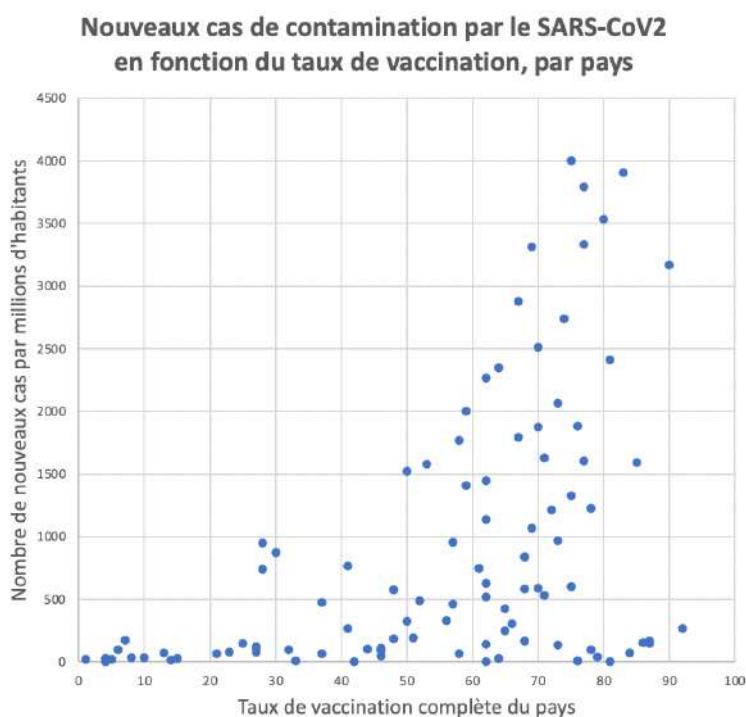
(<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/adhocs/14107coronaviruscovid19infectionsurveyukcharacteristicsrelatedtohavinganomicroncompatibleresultinthosewhotestpositiveforcovid19>) fait apparaître que le taux de contamination par le variant Omicron augmente avec le niveau de vaccination :

Screening characteristic	Category	Estimated likelihood of testing positive for COVID-19 with an Omicron probable result (odds ratio)
Vaccination status	Not vaccinated (<i>Reference</i>)	1
Vaccination status	1 dose	1,57
Vaccination status	2 doses, more than 14 days ago	2,26
Vaccination status	3 doses, more than 14 days ago	4,45

Source : UK Office for National Statistics

Ainsi, selon ces données, il y aurait 4,45 fois plus de risque d'être infecté par Omicron quand on est triplement vacciné, 2,26 fois plus quand on est doublement vacciné et 1,57 fois plus quand on n'a eu qu'une seule dose, que lorsqu'on n'est pas vacciné.

On notera par ailleurs que les statistiques par pays laissent apparaître une corrélation forte entre le taux de vaccination et le niveau de contamination :



Source des données : Johns Hopkins University (au 10 janvier 2022)

On ne déduira pas de ces éléments qu'il est préférable de ne pas être vacciné, mais simplement que **le vaccin n'est en aucun un moyen de freiner les vagues épidémiques à mesure que de**

nouveaux variants apparaissent – c’est peut-être même un accélérateur, sous réserve de confirmation par des données plus fournies.

Un pass vaccinal ne permettra donc pas de contenir les vagues épidémiques, et la situation actuelle, avec un taux de vaccination pourtant très élevé en France mais un taux de contamination également parmi les plus élevés du monde, en est la plus éclatante démonstration. Le pass sanitaire a été un échec pour contenir la maladie, il a servi uniquement d’incitation à la vaccination auprès de personnes qui plaçaient comme priorité leur confort de consommateur. Un pass vaccinal ne fera pas mieux.

b) Le pass vaccinal n’améliorera pas la protection des plus fragiles par rapport à ce que le pass vaccinal a pu accomplir

Il ne fait aucun doute que la vaccination des profils les plus vulnérables a contribué à très court terme à améliorer la situation, les chiffres publiés par les DREES (direction de la Recherche, des Études, de l’Évaluation et des Statistiques) du ministère de la Santé le montrent en effet :

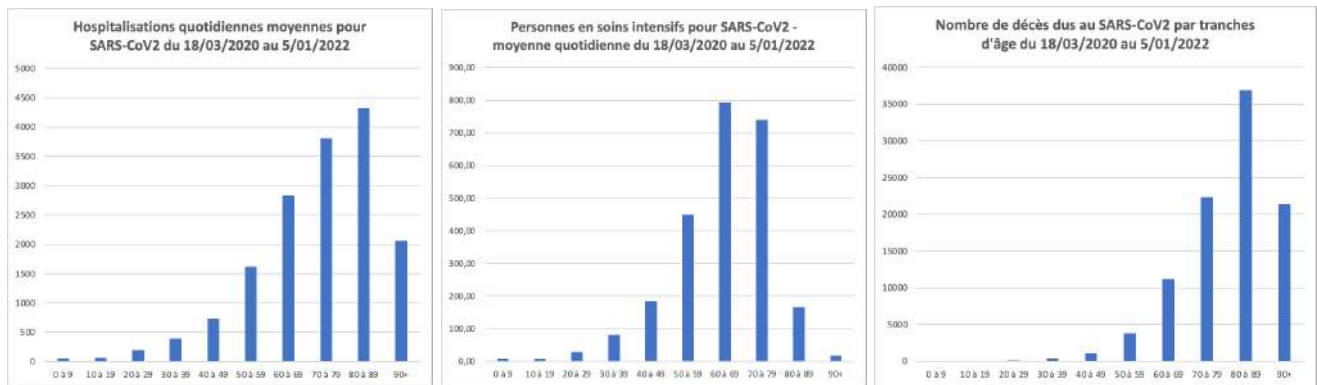


Source : DRESS (https://data.drees.solidarites-sante.gouv.fr/explore/dataset/covid-19-resultats-issues-des-appariements-entre-si-vic-si-dep-et-vac-si/export/?disjunctive.vac_statut&dataChart=eyJxdWVyaWVzIjpibeyJjb25maWciOnsiZGF0YXNldCI6ImNvdmlkLT E5LXJlc3VsdGF0cy1pc3N1cy1kZXMtYXBwYXJpZW1lbnRzLWVudHJlLXNpLXZpYy1zaS1kZXAtZXQtdmFjLXNpliwb3 B0aW9ucy16eyJkaXNqdW5jdGl2ZS52YWNfc3RhdHV0Ijp0cnVlfx0slmNoYXJ0cy16W3siYWxpZ25Nb250aCI6dHJlZ SwidHlwZSI6ImxpbmUiLCJmdW5ljiQVZHIwieUF4aXMiOiJoYyIsInNjaWVudGlmaWNEaXNwbGF5Ijp0cnVlLCJjb2 xvcil6liM0OTU5NzlfV0slnhBeGlzIjoZGF0ZSIslm1heHBvaW50cy16IiIsInRpbWVzY2FsZSI6InlYXlilLCJzb3J0IjoIn1dL CjkaXNwbGF5TGvZnZW5kIjp0cnVlLCJhbGlbnk1vbnR0Ijp0cnVlQ%3D%3D)

On voit que durant la période allant de juin à novembre, la part des personnes non-vaccinées diminuent progressivement à mesure que la campagne de vaccination progresse, mais la situation s’inverse à compter de décembre avec le développement du variant Delta, les personnes non-vaccinées prenant une part plus importante des hospitalisations, des soins critiques et des décès, même si les décès restent majoritairement le fait de personnes vaccinées, ce qui montre les limites de la vaccination.

Ces éléments étant posés, ils doivent cependant être fortement tempérés par la prise en compte de l’âge dans la réalité des formes graves de la maladie. En effet, les formes graves, qui vont jusqu’au décès, ne touchent presque exclusivement que des personnes nettement plus âgées que la moyenne. Ainsi, **les tranches d’âge de moins de 30 ans ne représentent qu’une fraction infime des populations sérieusement affectées par le virus**, comme en témoignent les graphiques qui suivent, et qui synthétisent les données publiées par le **ministère de la Santé**

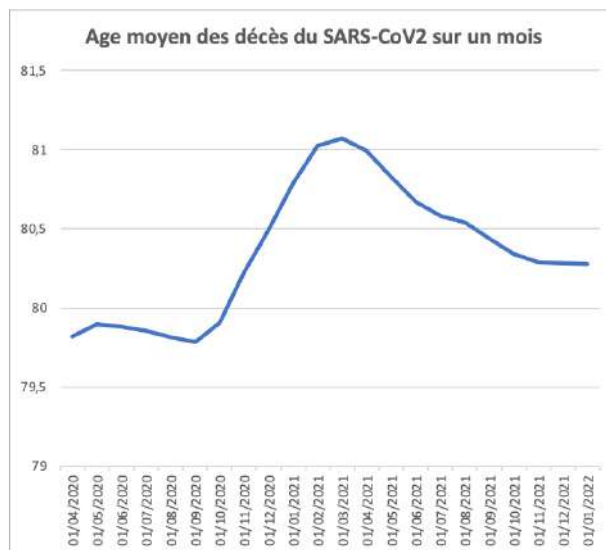
(<https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/donnees-hospitalieres-relatives-a-lepidemie-de-covid-19/>) :



Source : ministère de la Santé

Les jeunes de moins de 30 ans représentent donc 1,9% des hospitalisations, 1,8% des soins critiques, mais seulement 0,14% des décès totaux. Ces chiffres tombent à respectivement 0,67%, 0,65% et 0,03% pour les jeunes de moins de 20 ans qui n'ont donc pas grand-chose à craindre de ce virus **sauf s'ils ont des complications autres**, et dans ce cas c'est au médecin de conseiller son patient, pas à l'État d'imposer des traitements. Ainsi, depuis le début de l'épidémie, ce sont 28 jeunes de moins de 20 ans qui sont décédés avec le SARS, et selon Santé Publique France, l'écrasante majorité de ces jeunes était affectée de comorbidités lourdes (https://www.liberation.fr/checknews/combien-de-moins-de-18-ans-sans-comorbidite-sont-morts-du-covid-19-20210702_MGGZB2ZKPNHAPI3UJNNLLKZRFE/).

A noter que ces données ont peu évolué depuis le début de l'épidémie, avec un âge moyen des décès qui est resté toujours dans une fourchette entre 80 et 81 ans sur la période :



Source : Santé Publique France

L'enjeu majeur est donc d'assurer que les plus âgés seront protégés contre le SARS. Or, on l'a vu, ce n'est pas en vaccinant les plus jeunes qu'on parviendra à ce résultat car vacciné ou pas, on reste tout autant contagieux. Le véritable enjeu est de protéger directement les tranches d'âges les plus exposées, ainsi que les personnes atteintes de comorbidités.

Dans ce contexte, **le pass vaccinal est un mauvais outil pour amener les plus âgés à la vaccination**. Les plus jeunes seront les plus pénalisés par les interdictions liées à ce pass, car ce sont eux qui vont les plus dans les lieux auxquels le pass vaccinal compte leur interdire s'ils ne sont pas vaccinés, alors que les personnes les plus âgées, qui sont au cœur de la crise sanitaire, et notamment les plus de 80 ans qui forment la majorité des cas graves mais qui sont aussi les personnes fréquentant le moins les lieux qui seraient interdits aux non-vaccinés, ne seront pas plus enclins à se faire vacciner du fait de l'existence d'un pass vaccinal qu'avec le pass sanitaire. On rappellera qu'entre le 5 août 2021, date de mise en œuvre du pass sanitaire et aujourd'hui, la vaccination des plus de 80 ans n'a progressé que de 5,8% quand la vaccination des jeunes de 12 à 18 ans progressait de 80% alors que la vaccination de ces derniers n'a aucun impact significatif sur la mortalité liée au COVID ou même la charge des hôpitaux.

On rappellera une nouvelle fois que malgré un taux de vaccination élevé et la mise en place d'un pass sanitaire depuis plus de 6 mois, la France est dans les pays ayant le taux de décès les plus élevés au sein de l'OCDE (voir infra).

Ce projet de pass vaccinal ne remplira donc aucune fonction de protection des personnes susceptibles de subir des formes graves de la maladie.

c) En interdisant aux personnes non vaccinées de pratiquer leur sport habituel dans un organisme collectif, le pass vaccinal va à l'encontre d'une démarche à vocation sanitaire

Il est désormais établi que le surpoids est un facteur fortement aggravant en cas de maladie. L'interdiction pour les personnes non vaccinées de pratiquer leur sport habituel si celui-ci exige de produire le QR code du pass va donc à l'encontre d'une politique de prévention des cas les plus graves, et plus généralement de maintien d'un bon niveau de forme physique chez les citoyens français. Il s'agit là d'une incohérence sanitaire majeure, qui renforce la démonstration que ce pass n'a aucune valeur en termes de santé publique.

* * *

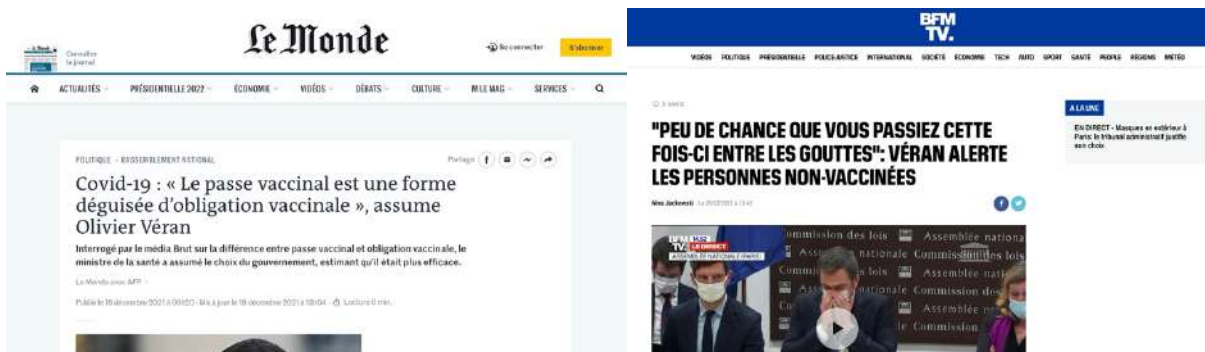
Au total, ce pass vaccinal ne conduira qu'à des situations absurdes sur le plan sanitaire. On se référera en particulier à l'interview donnée par le Premier Ministre Monsieur Jean Castex à la chaîne de télévision BFM le 6 janvier dernier, d'où il ressort la situation incohérente suivant laquelle une personne vaccinée malade et contagieuse pourrait se rendre dans des lieux interdits aux non-vaccinés, alors qu'un non-vacciné sain ne pourrait le faire (voir Annexe 3). Plutôt que de permettre une gestion saine de la crise sanitaire, le pass aura pour conséquence de créer une confusion encore plus grande dans les esprits, les personnes vaccinées se pensant à l'abri et pouvant adopter alors des comportements dangereux pour eux-mêmes et pour les autres (rappelons que plus de la moitié des décès est le fait de personnes vaccinées).

3. Ce projet détourne les lois en vigueur qui protègent le patient

La dérive du pass sanitaire vers un pass vaccinal s'est faite de façon progressive, pour que les Français et les représentants du peuple ne réalisent pas dans cette évolution une planification par le Gouvernement d'un système de contrôle social plus sévère que les simples mesures sanitaires initialement annoncées :

- Pass sanitaire introduit en mai pour les grands évènements, le Président de la République s'engage alors auprès des Français que le pass ne concernerait **jamais** les autres lieux fréquentés par le public ;
- Évolution de la Loi en août généralisant le pass sanitaire mais avec la possibilité pour les personnes non vaccinées de se faire tester, évitant ainsi une rupture de l'égalité entre les citoyens, avec engagement du Gouvernement que ce pass n'excéderait pas le 15 novembre 2021 ;
- Fin du remboursement des tests pour les personnes non vaccinées le 15 octobre 2021, ce qui constitue une première rupture de l'égalité entre les citoyens, car les personnes non vaccinées paient aussi des impôts et des charges sociales ;
- Prolongation du pass sanitaire au-delà du 15 novembre alors que le taux de vaccination avait déjà atteint un niveau très élevé ;
- Réduction de la validité des tests à 24h au lieu de 72h à partir du 29 novembre 2021
- Et désormais, un pass vaccinal qui interdit toute vie normale aux personnes non vaccinées

Le pass sanitaire crée un détournement des lois existantes qui protègent le citoyen. Le gouvernement, notamment par la voix du ministre de la Santé Monsieur Olivier Veran, n'a cessé d'indiquer depuis plusieurs semaines que le pass vaccinal était « une obligation déguisée » (https://www.huffingtonpost.fr/entry/le-pass-vaccinal-une-obligation-vaccinale-deguisee-assume-olivier-veran_fr_61bdeeeeee4b0bcd2193f98a3).



Mais il s'agit d'une obligation vaccinale qui n'assume pas les conséquences juridiques d'une obligation vaccinale formelle, ce qui constitue un détournement de l'esprit et de la lettre du Code de la Santé Publique. Ce point mérite d'être analysé en profondeur.

a) Les données de l'OMS et de l'Agence Européenne du Médicament montrent que la vaccination contre le SARS-CoV2 est génératrice effets indésirables à des niveaux anormaux

Bien que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) dispose de données de pharmacovigilance très détaillées sur les effets indésirables des vaccins contre le SARS (le Comirnaty de la société Pfizer, le Spikevax de la société Moderna, et plus marginalement le Vaxzevria de la société AstraZeneca, et le COVID-19 vaccine Janssen de la société Janssen), cet organisme ne publie pas de données détaillées et aussi structurées que peut le faire Santé

Publique France dans d'autres domaines. L'ANSM se contente de publier des bulletins où figurent des données sommaires sur environ 75% de la population française. On tire par exemple du bulletin daté du 21 décembre 2021 concernant le seul vaccin Pfizer couvrant la période allant jusqu'au 11 novembre 2021 les informations importantes suivantes (<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins>) :

- Depuis le début de la campagne de vaccination, il aurait été recensé 50.251 effets indésirables non graves, et 17.748 effets graves. Ramené à 100% de la population vaccinée, cela donnerait environ 67.000 effets non graves et 23.500 effets graves. Il est à noter que ces données sont inférieures à celles de l'Agence Européenne du Médicament, qui indique que la France a déclaré 81.707 cas d'effets indésirables depuis l'origine avec le vaccin Pfizer ;
- Dans les cas graves on compte 1.167 décès (soit 6,6% des effets graves), 866 mises en jeu du pronostic vital, et 432 invalidités ou incapacités. Ramené à l'ensemble de la population, cela correspond à 1.556 décès, 1156 mises en jeu du pronostic vital et 576 invalidités ;
- **Parmi les cas graves, les enfants de 12 à 18 ans représentent 510 déclarations.**

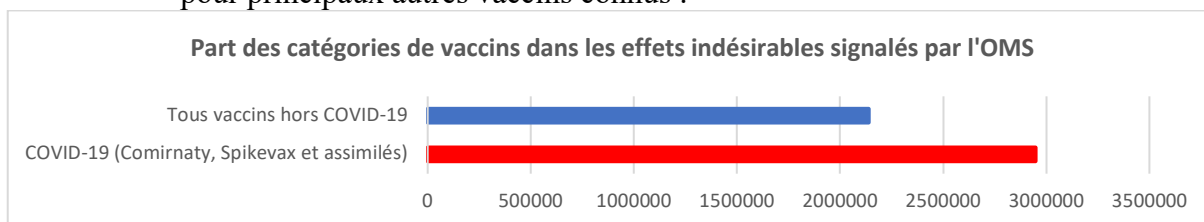
La consultation de données supranationales permet d'évaluer avec une meilleure précision les effets secondaires de ces vaccins. Deux sources incluant les déclarations d'effets secondaires existent :

- La base de données VigiAccess de l'OMS, gérée par l'Université d'Uppsala

Cette base de données regroupe les données issues des déclarations faites par les différents pays participant au schéma de pharmacovigilance piloté par l'OMS. Elle est accessible en ligne à l'adresse suivante : <http://www.vigiaccess.org/>. Cette base n'indique pas individuellement quels vaccins sont couverts par les déclarations.

On trouvera en Annexe 4 différentes données résultant de la consultation de cette base de données, mais on peut citer les quelques éléments les plus importants :

- (i) Le nombre de cas d'effets secondaires des vaccins anti-covid recensés entre 2020 et le 10 janvier 2022 s'établissait à un total de 2.947.999. Ce chiffre se compare aux effets secondaires **sur une durée de plus de 50 ans** et déclarés pour principaux autres vaccins connus :



Il est à noter que les effets indésirables des vaccins anti-COVID sur une seule année représentent 2,5x le nombre d'effets indésirables de tous les vaccins actuellement obligatoires en France sur plus de 50 ans (en incluant la fièvre jaune obligatoire en Guyane).

Le détail de ces chiffres figure en Annexe 4.

- (ii) 70% des effets secondaires concernent des patients relativement jeunes de 18 à 65 ans. Il y a donc un déséquilibre qui pénalise les populations les plus jeunes.

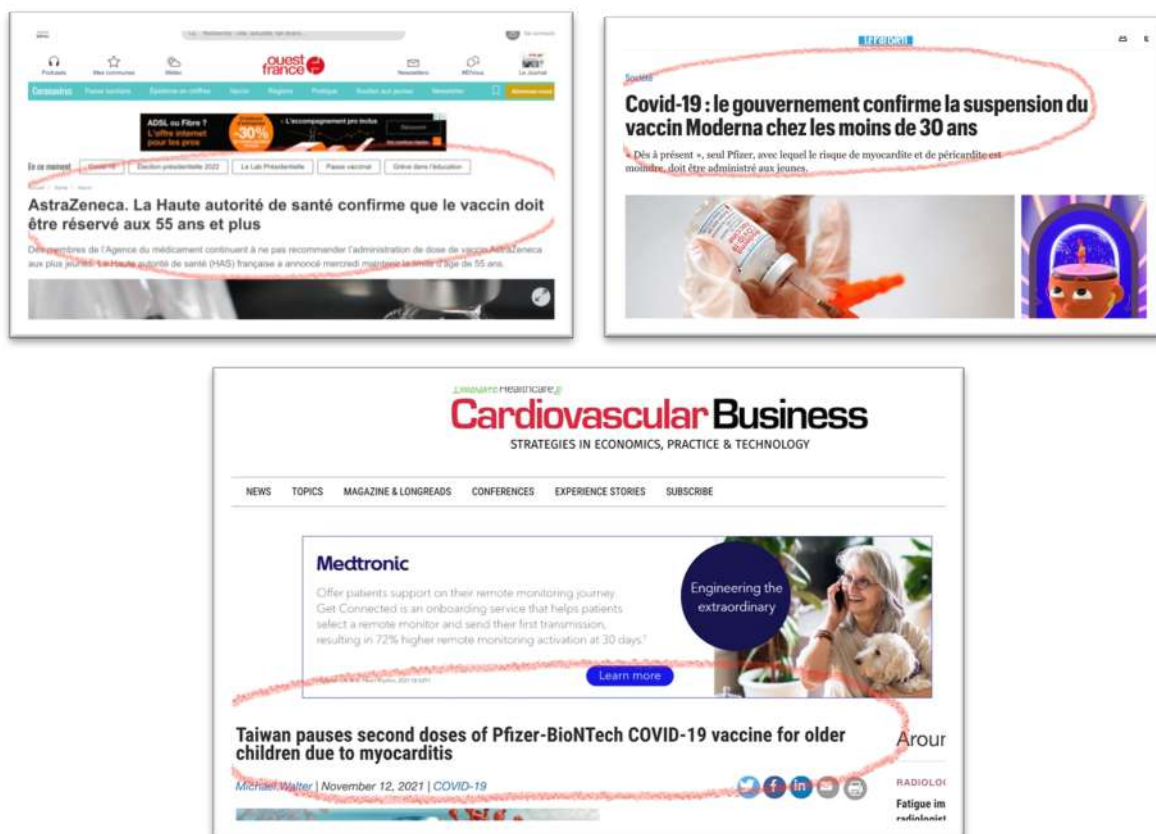
On peut donc tirer la conclusion que **les effets secondaires indésirables de ces vaccins sont disproportionnés par rapport à ceux de tous les autres vaccins, surtout par rapport à ceux qui sont obligatoires en France.**

- La base de données EudraVigilance est pilotée par l'Agence Européenne du médicament et s'appuie sur les déclarations d'effets secondaires indésirables communiquées par les États Membres. Elle est accessible en ligne à l'adresse suivante : <https://www.adrreports.eu/fr/index.html>. On trouvera en Annexe 5 différentes données résultant de la consultation de cette base de données, mais on peut citer les quelques éléments les plus importants :

(i) Les différents pays déclarent 524.800 cas d'effets indésirables pour les vaccinations avec le vaccin Pfizer, 130.373 avec le vaccin Moderna et 237.352 avec le vaccin AstraZeneca. Toutefois, ce chiffre est certainement très sous-estimé car certains pays ont des taux de déclaration beaucoup plus élevés que d'autres. Ainsi les Pays Bas, l'Autriche ou l'Islande ont un nombre de déclarations qui représente globalement 0,85% de leur population totale, quand les autres pays déclarants se situent globalement seulement à 0,15%, la France étant à 0,19%. Il est reconnu par les experts que beaucoup de cas ne sont pas déclarés, soit que les médecins omettent de le faire, soit que les malades ne fassent pas de rapprochement entre la vaccination et une dégradation de leur état. Il est donc probable qu'il faille multiplier par un facteur d'au moins 5 les chiffres recueillis par l'Agence Européenne du Médicament.

(ii) Les chiffres collectés indiquent un total de **35.000 décès** environ dont 16.700 avec Pfizer, 10.700 avec Moderna et 7600 avec AstraZeneca, **43.000 cas ayant entraîné des séquelles**, et 878.000 cas considérés comme non encore résolus (données non encore fournies à l'AEM sur la résolution du problème). On parle donc d'un nombre très important de cas sévères faisant suite au vaccin. La France représente 15% de la population des pays déclarants, et même sans appliquer de facteur multiplicateur comme indiqué plus haut, les chiffres pour la seule France seraient de **5.250 décès et 6.450 situations avec séquelles**.

Enfin, on rappellera qu'après avoir recommandé certains vaccins pour toutes les catégories d'âge, le Gouvernement a limité leur emploi pour certaines d'entre elles seulement. D'autres pays, en Asie par exemple, ont bloqué pour les jeunes l'utilisation du seul vaccin actuellement utilisé en France pour les plus jeunes (Pfizer).



b) Dans ce contexte, le libre consentement doit s'imposer avant qu'un recul suffisant ait été acquis sur ces produits

Les vaccins contre le SARS-CoV2 autorisés en Europe semblent apporter un avantage pour les personnes les plus vulnérables, c'est-à-dire celles dans les tranches d'âge avancées et celles affectées de comorbidités. Ils génèrent en revanche des effets indésirables incommensurablement plus importants que les vaccins traditionnels. **Il est donc normal dans ces conditions que les citoyens, notamment ceux qui ne sont pas à risque, puissent conserver le choix d'être vaccinés ou pas.**

De surcroit, jamais aucun vaccin n'a été rendu obligatoire en France avant qu'une période suffisamment longue se soit écoulée après leur mise au point.

Enfin, ces nouveaux vaccins ont été mis au point avec des technologies entièrement nouvelles basées sur l'ARN messager. Si l'ARN messager est connu depuis plusieurs décennies, il n'existait jusqu'à présent aucun médicament produit et distribué à grande échelle employant cette technologie. **Il n'existe pas d'exemple de médicament développé en une année seulement et administré à une population entière sans son consentement.**

c) Le mécanisme de pass vaccinal est un moyen de détourner les lois de la République protégeant les citoyens en cas d'obligation vaccinale

L'État est responsable sans conditions de gravité, pour tous les dommages engendrés par un vaccin qui aurait été rendu obligatoire. Cette responsabilité ressort de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

L'article L3111-9 du code de la santé publique prévoit en effet : « Sans préjudice des actions qui pourraient être exercées conformément au droit commun, la réparation intégrale des

préjudices directement imputables à une vaccination obligatoire pratiquée dans les conditions mentionnées au présent titre, est assurée par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales institué à l'article L1142-22, au titre de la solidarité nationale (...) ».

Les dispositions en vigueur sont donc très claires et protègent les patients qui auraient à subir les effets négatifs de vaccinations qui auraient été rendues obligatoires. Dans le cas du SARS-CoV2, les montants en jeu sont potentiellement très importants : le nombre d'effets indésirables déclarés est élevé, une garantie d'indemnisation conduirait à une importante quantité de demandes d'indemnisation, beaucoup de préjudices restant aujourd'hui non déclarés. En Australie, pays qui entamé tardivement sa politique de vaccination, plus de 10.000 patients ont déjà réclamé le bénéfice d'une telle indemnisation (<https://www.smh.com.au/politics/federal/more-than-10-000-australians-have-filed-coronavirus-vaccine-injury-claims-20211115-p598yy.html>). A ce titre, l'Australie a reconnu la réalité des effets secondaires défavorables de ces vaccinations et s'apprête à indemniser ses citoyens lésés par de tels effets, contrairement à la communication publique et la politique du gouvernement français.

Le projet du gouvernement revient à mettre en œuvre une vaccination obligatoire, ce dont le gouvernement se félicite publiquement (<https://www.lesechos.fr/politique-societe/gouvernement/covid-lexecutif-assume-une-forme-dobligation-vaccinale-face-a-la-menace-omicron-1373678>) sans assumer les conséquences d'une telle politique. L'État se dérobe à ses responsabilités.

d) Le projet de loi est une entrave de facto au libre exercice par les citoyens français de leur droit à un libre consentement concernant leur propre corps.

Le pass vaccinal, en privant tout citoyen qui ne serait pas vacciné avec les seuls produits autorisés en France de son droit de mener une activité normale, notamment se cultiver et voyager, ne lui laisse pas d'autre alternative que de recevoir un traitement dont il ne veut pas. Cette pratique représente une infraction grave à un principe acquis depuis des décennies en matière médicale, qui est le libre consentement. Ce principe de **libre consentement** a été inscrit dans le Code de la Santé Publique en son article L1111-4, qui stipule explicitement que :

« Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé.

Toute personne a le droit de refuser ou de ne pas recevoir un traitement. Le suivi du malade reste cependant assuré par le médecin, notamment son accompagnement palliatif.

Le médecin a l'obligation de respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix et de leur gravité. Si, par sa volonté de refuser ou d'interrompre tout traitement, la personne met sa vie en danger, elle doit réitérer sa décision dans un délai raisonnable. Elle peut faire appel à un autre membre du corps médical. L'ensemble de la procédure est inscrite dans le dossier médical du patient. Le médecin sauvegarde la dignité du mourant et assure la qualité de sa fin de vie en dispensant les soins palliatifs mentionnés à l'article L. 1110-10.

Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment. (...) »

4. Le projet du gouvernement, en contraignant les citoyens de manière détournée à la vaccination, enfreint le principe de précaution prévu à l'Article 5 de la Charte de l'Environnement de 2004

La Charte de l'Environnement a introduit dans la Constitution un principe de précaution, qui s'applique initialement à des problématiques d'environnement. Néanmoins la santé humaine revêt une importance au moins aussi grande que celle de l'environnement, et le principe de précaution doit être également appliqué dans ce domaine.

Obliger les citoyens, même de manière détournée, à recevoir les vaccins actuellement disponibles et reconnus en France est en contravention manifeste avec l'application de ce principe de précaution :

a) Des médicaments toujours en phase de Recherche et Développement

Les vaccins en question ont été développés en un temps extrêmement court, un an environ. On se référera à la méthode jusqu'à présent en vigueur et précisée par l'institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) sur son site Internet :

« Phase préclinique, clinique, obtention de l'autorisation de mise sur le marché... Près de 15 ans sont nécessaires pour qu'une molécule d'intérêt thérapeutique devienne un « vrai médicament » (hors dispositifs médicaux).

Un parcours long et très réglementé qui aura raison de nombreuses molécules candidates se révélant finalement mal tolérées ou insuffisamment efficaces. »

L'INSERM explique ensuite que ces développements longs et coûteux doivent passer avant toute commercialisation par trois phases. La troisième phase est ainsi décrite de la façon suivante :

*« La **phase III** est la phase finale avant la mise sur le marché. Elle permet d'évaluer l'**efficacité du médicament** sur une cohorte de patients plus importante : de quelques centaines en cas de cancer, à des milliers pour des maladies très fréquentes comme l'hypertension. Les volontaires sont le plus souvent répartis en deux groupes afin de **comparer l'efficacité du candidat médicament à un traitement de référence (s'il en existe un) ou à un placebo**. Cette phase dure souvent plusieurs années, le temps de recruter les patients et de suivre l'évolution de leur état de santé. »*

Aucun des quatre vaccins actuellement disponibles en France n'a terminé sa phase III, et les dates prévues pour cet accomplissement sont encore assez éloignées : 27 octobre 2022 pour le vaccin Spikevax de la société Moderna et 2 mai 2023 pour le vaccin Comirnaty de la société Pfizer, les deux vaccins les plus administrés en France, et les seuls proposés pour les personnes les plus jeunes.

Le fait que des centaines de millions de personnes ont été traitées de permet pas de conclure à l'absence de nocivité de ces vaccins. « *Neuf femmes ne font pas un enfant en un mois* ». Vouloir imposer ces vaccins à des personnes qui ne souhaitent pas les recevoir dans un contexte de telle incertitude contrevient donc à un principe de précaution élémentaire.

On rappellera que :

- (i) Un vaccin n'est pas nécessairement exempt de risques. Ainsi le vaccin Dengvaxia de Sanofi destiné à lutter contre la dengue a causé la mort de plusieurs centaines d'enfants aux Philippines et conduit à des actions judiciaires à l'encontre de ce laboratoire (par exemple : <https://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/Sante/Sanofi-pourquoi-vaccin-contre-dengue-vire-cauchemar-2019-03-02-1201006031>). De la même façon le vaccin Pandemrix du laboratoire GlaxoSmithKline contre la grippe H1N1 a conduit à un désastre sanitaire en Suède avec 60% de la population traitée, conduisant à des cas sévères de narcolepsie qui ont conduit à son interruption (par exemple : <https://www.letemps.ch/sciences/suedois-echaudes-vaccin-h1n1>).
- (ii) Les effets d'un médicament ne sauraient s'analyser sur le court terme, et un nombre même extrêmement important de personnes traitées ne sauraient conclure à une innocuité. On prendra comme exemple le Distilbène, prescrit à 200.000 femmes en France sur une longue période d'une trentaine années, et qui a conduit à des situations tragiques pour les filles des femmes traitées qui pour beaucoup ont dû subir des dommages très sérieux (par exemple : https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/le-scandale-du-distilbene_1626625.html). Il est heureux que ce produit n'ait pas été administré à toutes les femmes en dépit de l'enthousiasme du monde médical à l'époque, la démographie française en aurait subi un choc exceptionnel.

Soulever ces questions ne consiste pas à faire preuve de « complotisme » ou contester les progrès de la science. Au contraire, c'est parce que l'expérience acquise en matière médicale a démontré que des décisions trop hâtives pouvaient conduire, y compris de façon différée, à des catastrophes sanitaires, que le principe de précaution doit également s'appliquer à ces nouvelles technologies.

Les pratiques actuelles tournent le dos à une démarche scientifique, en faisant fi de toutes les connaissances acquises et les procédures qui ont été mises en œuvre pour tirer les leçons des catastrophes passées. La désinvolture avec laquelle le Gouvernement souhaite contraindre des citoyens français à recevoir ces traitements dans le cadre d'un chantage social est intolérable à la fois aux plans éthique et scientifique.

b) Une balance bénéfice/risque qui est négative pour les plus jeunes

On rappelle que le SARS-CoV2 est une maladie qui touche peu sévèrement les moins de 50 ans, sauf ceux souffrant de comorbidités sérieuses : immunodépression, obésité, diabète, etc.

Comme indiqué au 2. b) ci-dessus, les jeunes de moins de 30 ans ne représentent que 1,9% des hospitalisations, 1,8% des soins intensifs, et seulement 0,14% des décès totaux soit une trentaine de jeunes gens. Par ordre de comparaison, plus de 500 jeunes de 5 à 25 ans décèdent chaque année pour cause de suicide ; traiter cette question serait bien plus prioritaire. Le gros des dommages liés à la maladie concerne **les plus de 60 ans, qui représentent 94,4% des décès.**

On sait également (paragraphe 3. a) ci-dessus) que les déclarations de pharmacovigilance faites auprès de l'OMS montrent que **les effets indésirables des vaccins concernent essentiellement les tranches d'âge inférieures à 65 ans.**

La vaccination n'empêchant pas la propagation de l'épidémie, vacciner les plus jeunes ne permet pas de ralentir la diffusion du virus. On fait donc courir un risque inutile aux tranches d'âge les plus basses, compte tenu de la méconnaissance des effets à moyen et long terme de ces médications.

Contraindre les jeunes, en les privant d'une vie normale, à prendre un risque pour leur santé sans qu'ils puissent en attendre un bénéfice significatif, ne répond donc pas au principe de précaution que la Constitution Française a établi comme principe fondamental pour protéger les citoyens français.

c) Des voix s'élèvent chez un nombre croissant de scientifiques contre des injections faites de façon trop systématique, qui pourraient stimuler la production d'anticorps facilitants, et donc fragiliser les populations à terme face à des variants plus sévères

On ne rentrera pas ici dans un exposé de nature scientifique, sauf pour mentionner que plusieurs scientifiques alertent la communauté depuis plusieurs semaines sur un risque latent de voir une vaccination faite agressivement, avec des centaines de millions d'injections faites deux ans seulement après le démarrage des travaux pour concevoir et produire ces vaccins, engendrer un effet pervers liés aux anticorps dits « facilitants ».

Tout particulièrement, ils alertent sur le risque de développer de tels anticorps « facilitants », qui au lieu de neutraliser le virus, pourraient au contraire lui permettre d'infecter plus facilement les personnes vaccinées. On trouvera en Annexe 6 l'interview données à ce sujet par Monsieur Jean-Marc Sabatier, Directeur de Recherche au CNRS.

Le variant Omicron semble correspondre à cette possibilité, comme en témoignent les premiers éléments provenant de Grande Bretagne (voir paragraphe 2. d) ci-dessus). Ces éléments laissent penser qu'il y aurait 4,45 fois plus de risque d'être infecté par Omicron quand on est triplement vacciné, 2,26 fois plus quand on est doublement vacciné et 1,57 fois plus quand on n'a eu qu'une seule dose, que lorsqu'on n'est pas vacciné. Omicron est heureusement un virus bénin, ce qui ne devrait pas créer de dommages supérieurs aux personnes vaccinées. Qu'en serait-il en revanche avec un variant plus virulent ? Là encore le principe de précaution doit s'appliquer, et une personne ne souhaitant pas se faire vacciner (ou faire vacciner ses enfants mineurs), par exemple en considération de ce risque de voir se développer des anticorps facilitants, devrait voir son choix respecté.

Nous ne pouvons affirmer que les anticorps facilitants constituent un risque certain pour le futur. En revanche il existe un doute légitime pour toute personne s'interrogeant sur le bénéfice pour elle de se faire vacciner en l'absence de facteur aggravant tel que l'âge ou une comorbidité. Dans ce contexte, un principe de précaution doit pouvoir s'appliquer pour protéger ceux qui le souhaitent, et ce choix devrait être respecté.

5. Le projet de loi porte atteinte à l'article 5 et à l'article 11 du Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946

L'Article 5 du Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946 stipule que « *Chacun a le devoir de travailler et le droit d'obtenir un emploi. Nul ne peut être lésé, dans son travail ou son emploi, en raison de ses origines, de ses opinions ou de ses croyances* »

En interdisant aux personnes non vaccinées, même quand elles peuvent justifier de leur bon état de santé par un test négatif, d'utiliser des transports longue distance, **le projet de loi interdira de facto à de nombreux citoyens de mener une activité professionnelle normale** lorsque celle-ci nécessite de tels déplacements, et donc de conserver leur emploi.

Or rien ne justifie sur le plan sanitaire de priver les citoyens de leur droit de voyager, et la position du gouvernement à cet égard apparaît contradictoire. On se réfèrera ainsi à la déclaration de Monsieur le Premier Ministre Jean Castex lors d'une interview sur la télévision BFM, comme mentionné précédemment, cette interview figurant en Annexe 3. Il est incohérent de permettre à des personnes vaccinées mais contagieuses de prendre le train et d'interdire à des personnes non vaccinées et en bonne santé de le faire. Il s'agit là de mesures arbitraires qui vont à l'encontre du droit de travailler.

L'Article 5 du Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946 stipule quant à lui que « *Elle (la Nation) garantit à tous, notamment à l'enfant, à la mère et aux vieux travailleurs, la protection de la santé, la sécurité matérielle, le repos et les loisirs. (...)* ».

En interdisant aux personnes non vaccinées de pratiquer une activité sportive régulière en collectivité, **le projet de loi interdit aux citoyens un accès complet à la protection de la santé.**

En interdisant aux personnes non vaccinées de fréquenter des lieux de culture, et notamment les bibliothèques, les cinémas, les théâtres, etc., **le projet de loi interdit aux citoyens un accès normal aux loisirs et à la culture.**

La loi est donc en infraction avec les articles 5 et 11 du Préambule.

6. Le projet de loi porte atteinte à l'article 4 de la Déclaration des Droits de l'homme et du Citoyen du 26 août 1789

L'Article 4 de la Déclaration des Droits de l'homme et du Citoyen du 26 août 1789 stipule que « *La liberté consiste à pouvoir faire tout ce qui ne nuit pas à autrui : ainsi, l'exercice des droits naturels de chaque homme n'a de bornes que celles qui assurent aux autres Membres de la Société la jouissance de ces mêmes droits. Ces bornes ne peuvent être déterminées que par la Loi.* »

Le projet de Loi proposé par le Gouvernement prévoit de restreindre les droits des citoyens français de plus de 16 ans qui n'aurait pas subi une vaccination contre le SARS-CoV2. Or, ne pas être vacciné ne saurait constituer une entrave à l'exercice de leurs droits par les autres citoyens, vaccinés ou pas. En effet :

- Être vacciné ne garantit pas contre la non-contamination et donc ne saurait différentier une personne dans sa capacité à elle-même contaminer à son tour une tierce personne, les données britanniques laissant à l'inverse penser que les personnes vaccinées pourraient être plus susceptibles d'être contaminées et donc de contaminer.
- Si les personnes contaminées ont une probabilité plus grande de subir une forme grave de la maladie, elles ne sauraient en revanche porter atteinte à la santé des autres personnes, les hôpitaux n'étant pas dans une situation de surcharge anormale par rapport aux mêmes périodes des autres années.

Pour ces raisons, restreindre les libertés des personnes non vaccinées représentent une atteinte aux principes érigés par cet Article 4 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen.

7. Le projet de loi porte atteinte à l'article 5 de la Déclaration des Droits de l'homme et du Citoyen du 26 août 1789

L'Article 5 de la Déclaration des Droits de l'homme et du Citoyen du 26 août 1789 stipule que « *La Loi n'a le droit de défendre que les actions nuisibles à la Société. Tout ce qui n'est pas défendu par la Loi ne peut être empêché, et nul ne peut être contraint à faire ce qu'elle n'ordonne pas* ».

En l'espèce, le projet de loi vise à priver des citoyens de certains droits essentiels sans que ces mêmes citoyens aient commis la moindre « action nuisible à la Société ». En effet :

- Il est désormais démontré que vacciné ou pas, on peut tout autant être infecter et donc infecter les autres avec le virus ;
- Sauf à être atteint de comorbidité ou avoir atteint un âge avancé, le risque de venir occuper des lits d'hôpitaux est quasiment nul – pour autant que quiconque puisse prétendre qu'occuper un lit d'hôpital pourrait être une « d'action nuisible à la Société », chose qui n'a jamais été reprochée aux fumeurs, aux alcooliques, aux victimes d'obésité du fait d'un excès de nourriture, par exemple.

Le pass sanitaire punit des citoyens qui n'ont pas enfreint des lois, c'est une punition non justifiée, qui va **en contradiction avec le fait que « la Loi n'a le droit de défendre que des actions nuisibles à la Société »**.

8. Le projet de loi porte donc atteinte à l'Article Premier de la Déclaration des Droits de l'homme et du Citoyen du 26 août 1789 relatif à l'égalité des droits des citoyens

L'article Premier de la Déclaration des Droits de l'homme et du Citoyen du 26 août 1789 stipule que « *Les hommes naissent et demeurent libres et égaux en droits. Les distinctions sociales ne peuvent être fondées que sur l'utilité commune.* »

Le « passeport sanitaire » privait certains citoyens d'une partie de leurs droits dans certaines circonstances, mais ils avaient la possibilité de restaurer ces droits ponctuellement quand ils le souhaitaient, en réalisant un test justifiant de l'absence de contamination.

Le projet de pass vaccinal interdira définitivement, et sans autre recours qu'une vaccination qui n'est pourtant pas obligatoire, à certains citoyens l'exercice de leurs droits naturels en toutes circonstances, en particulier des jeunes gens dont les parents ne souhaitent pas qu'ils prennent le risque d'une vaccination avec des médicaments trop récents alors que la maladie ne les menace pas.

Le pass vaccinal introduit une atteinte inacceptable aux libertés fondamentales : liberté de mener une vie normale, liberté d'accéder à des lieux de culture, liberté de pratiquer des sports, liberté de circuler. **Avec le pass vaccinal, les Français ne seraient plus « libres et égaux en droits ».**

Ce projet poussé dans la précipitation par le Gouvernement – et sans laisser un temps suffisant au Parlement pour discuter dans le détail des violations implicites de la Constitution - alors que les circonstances ne le nécessitaient pas, s'inscrit de surcroît dans un climat d'incitation à la haine par le pouvoir exécutif envers une catégorie de Français. Les déclarations gouvernementales accumulent des commentaires désobligeants à l'encontre des citoyens qui ne sont pas vaccinés alors qu'ils ne contreviennent aucunement aux lois en vigueur. Ces déclarations témoignent d'une volonté manifeste du pouvoir exécutif de traiter certains citoyens de façon inégalitaire, par des mesures discriminatoires et vexatoires à leur égard. Il s'agit d'une politique visant à désigner des boucs émissaires, avec des interdictions non justifiées scientifiquement, qui ressemblent à s'y méprendre à des mesures honteuses prises en d'autres temps (Annexe 7). La France ne doit pas retrouver des pratiques que notre pays et ses institutions ont fermement rejetées après la seconde guerre mondiale.

Conclusion

Le projet de Loi proposé par le Gouvernement introduit **des mesures discriminatoires qui ne sont proportionnées ni à la situation sanitaire réelle de notre pays, ni à aucune nuisance suscitée par des citoyens qui ne seraient pas vaccinés**. Instaurer un passeport vaccinal interdisant l'accès à de très nombreux lieux de la vie courante et à des moyens de transports essentiels tant à la vie privée qu'à un exercice professionnel, ce serait enregistrer, même sur une période limitée, qu'il est juridiquement possible de priver durablement certains citoyens de leurs droits sans qu'ils aient d'une quelconque manière enfreint les lois en vigueur ni même engendré des nuisances à l'encontre d'autres citoyens. C'est une démarche **disproportionnée** par rapport à la réalité de cette épidémie qui n'a pas la gravité qu'on pouvait craindre en 2020 et au début de 2021.

Pour toutes ces raisons et pour les raisons explicitées dans le présent recours, le Conseil Constitutionnel rejettera le projet du gouvernement, afin de ne pas remettre en cause les grands principes qui fondent notre Constitution, en particulier la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen de 1789.

Liste des annexes

- Annexe 1 : Surveillance de la grippe en France, saison 2016-2017
- Annexe 2 : Population et Sociétés (INED) – septembre 1970
- Annexe 3 : Interview du Premier Ministre Monsieur Jean Castex le 6 janvier sur BFM
- Annexe 4 : Comparaison de la pharmacovigilance des vaccins anti-COVID et des autres vaccins - Base VigiAccess de l'Organisation Mondiale de la Santé au 10 janvier 2022
- Annexe 5 : Données de pharmacovigilance issues de la base de l'Agence Européenne du Médicament EudraVigilance pour les vaccins Pfizer, Moderna et AstraZeneca 11 janvier 2022
- Annexe 6 : Interview de Monsieur Jean-Marc Sabatier, Directeur de Recherche au CNRS
- Annexe 7 : Mesures d'application de la 9^{ème} Ordonnance du 8 juillet 1942 des autorités d'occupation au sujet des juifs

Annexe 1

Surveillance de la grippe en France, saison 2016-2017

 **ARTICLE // Article**
SURVEILLANCE DE LA GRIPPE EN FRANCE, SAISON 2016-2017

// INFLUENZA ACTIVITY IN FRANCE, SEASON 2016-17

Équipes de surveillance de la grippe***Auteur pour la correspondance : Christine Campèse (christine.campese@santepubliquefrance.fr)**

* Santé publique France : Christine Campèse, Isabelle Bonmarin, Yann Savitch, Anne Fouillet, Cécile Sommen, Daniel Lévy-Bruhl (Saint-Maurice, France) et l'ensemble des épidémiologistes des Cellules d'intervention en région ; Centre national de référence des virus influenzae, Centre coordonnateur, Unité de génétique moléculaire des virus à ARN, UMR3568 CNRS, Université Paris Diderot Sorbonne Paris Cité, Institut Pasteur, Paris, France : Sylvie Behillil, Vincent Enouf, Sylvie van der Werf ; Centre national de référence des virus influenzae, Laboratoire associé, Centre de biologie & pathologie Nord, Lyon, France : Martine Valette, Maude Bouscambert-Duchamp, Bruno Lina ; Réseau Sentinelles, UMR S 1136 Inserm UPMC, Paris, France : Caroline Guerrisi, Cécile Souty, Clément Turbelin, Titouan Launay, Ana-Maria Vilcu, Thomas Hanslik, Thierry Blanchon ; Université de Corse, EA 7310, Corte, France : Shirley Masse, Priscillia Bompard, Alessandra Falchi.

Soumis le 11.07.2017 // Date of submission: 07.11.2017

Résumé // Abstract

Cet article présente le bilan épidémiologique et virologique de l'activité grippale en France durant la saison 2016-2017.

Méthodes – Ce bilan s'appuie sur l'analyse descriptive des données de surveillance de la grippe ou des syndromes grippaux transmises par les réseaux de médecine ambulatoire, les analyses virologiques des laboratoires partenaires, les signalements d'épisodes d'infections respiratoires aiguës (IRA) dans les collectivités de personnes âgées, la surveillance des passages aux urgences et des hospitalisations codées grippe, la surveillance des cas graves de grippe hospitalisés en services de réanimation et les données de mortalité.

Résultats – L'épidémie de grippe a débuté mi-décembre et a atteint son pic mi-janvier pour se terminer début février, soit une durée totale de 10 semaines. Due quasi-exclusivement au virus grippal de type A(H3N2), elle a été d'intensité modérée en milieu ambulatoire mais a eu un impact important chez les personnes âgées. Elle a été caractérisée par une part importante d'hospitalisations parmi les passages aux urgences pour syndrome grippal (16% des 40 000 passages) et par une proportion importante des 65 ans et plus parmi les patients hospitalisés (69%). Cette tranche d'âge a représenté 67% des 1 479 cas de grippe admis en réanimation. Cette épidémie a également été marquée par un excès de mortalité estimé à 14 400 décès attribuables à la grippe, dont plus de 90% chez les personnes de 75 ans et plus.

Conclusion – L'épidémie de grippe 2016-2017, précoce et d'intensité modérée, s'est caractérisée par un impact particulièrement important chez les personnes âgées, lié à la circulation quasi-exclusive de virus A(H3N2) dans un contexte de couverture vaccinale insuffisante et d'efficacité vaccinale sub-optimale. Cette épidémie rappelle la gravité de la maladie et l'importance de la prévention, à savoir la vaccination chez les personnes à risque, qui doit être complétée de mesures barrières pour limiter la diffusion du virus dans l'entourage des cas.

This article summarizes the influenza activity in France for the 2016-17 season.

Methods – *This report is based on the descriptive analysis of different sources of data on influenza or influenza-like illness collected in mainland France: influenza clinical activity in the community reported by the primary health care network, virological data analysed by reference laboratories, emergency units visits and hospitalizations for clinical influenza, reporting of acute respiratory infections (ARI) clusters in nursing homes, reporting of severe influenza cases hospitalised in intensive care units (ICU) and mortality data.*

Results – *In mainland France, the 2016-17 season was characterized by a moderate influenza epidemic in the community which started in mid-December, peaked mid-January and lasted 10 weeks. Sub-type A(H3N2) viruses were the almost exclusive circulating influenza viruses. The impact of the influenza epidemic was especially severe among the elderly (65 years old and more) with a high proportion of hospitalisations for influenza among outpatients presenting to emergency ward (16% of 40 000 outpatients) and a high proportion of patients aged above 65 years (69%) among hospitalized patients. This age group accounted for 67% of the 1,479 cases admitted to intensive care. During the epidemic wave, a marked excess mortality estimate at 14,400 deaths attributable to influenza was observed. Over 90% of this excess affected people 75 years old and more.*

Conclusion – *The 2016-17 influenza epidemic was early, moderate, and particularly severe among the elderly. This severity is due to the almost exclusive circulation of A(H3N2) viruses in a context of low vaccine coverage*

and sub-optimal vaccine effectiveness. It confirms the severity of the disease for the population at risk and strengthens the need for prevention, especially a higher vaccine coverage among people at risk and the implementation of non-pharmaceutical control measures to limit the spread of the virus around cases.

Mots-clés : Grippe, Surveillance, Épidémie, Vaccination, France
// Keywords: Influenza, Surveillance, Outbreak, Vaccination, France

Introduction

La grippe est une maladie infectieuse virale très contagieuse qui survient généralement de manière saisonnière, entre les mois de décembre et d'avril en France métropolitaine. Environ 2,5 millions de personnes sont touchées chaque année. La mortalité due à la grippe saisonnière concerne essentiellement les sujets fragiles : les personnes âgées de plus de 65 ans et celles présentant des facteurs de risques (maladies chroniques, sujets immunodéprimés...).

La surveillance de la grippe en France a pour objectifs la détection précoce, le suivi de la dynamique, l'estimation de la morbidité et de la mortalité des épidémies grippales, ainsi que l'identification et le suivi de l'évolution antigénique et génétique des virus grippaux qui circulent. Cette surveillance, qui s'appuie sur de nombreux partenaires, est coordonnée par Santé publique France.

Cet article présente le bilan épidémiologique et virologique de la grippe en France métropolitaine pour la saison 2016-2017, à partir des données de médecine ambulatoire et hospitalière ainsi que des données de mortalité. Un paragraphe spécifique est dédié à l'épidémie de grippe dans les départements d'outre-mer (DOM).

Méthodes

Les objectifs et méthodes spécifiques des différents réseaux complémentaires de surveillance de la grippe ont été précédemment décrits¹. L'encadré ci-après recense les définitions de cas de syndrome grippal, grippe grave et infection respiratoire aiguë (IRA) utilisées dans les différents réseaux.

Encadré

Définitions de cas

Syndrome grippal

Réseau Sentinelles : personne présentant une fièvre supérieure à 39°C, d'apparition brutale, accompagnée de myalgies et de signes respiratoires.

SOS Médecins : personne présentant une fièvre supérieure à 38,5°C, d'apparition brutale, accompagnée de myalgies et de signes respiratoires.

Cas grave de grippe : patient hospitalisé dans un service de réanimation et présentant un diagnostic de grippe confirmé biologiquement ou une forme clinique grave sans autre étiologie identifiée, dont le tableau clinique et l'anamnèse évoquent le diagnostic de grippe même si la confirmation biologique ne peut être obtenue.

Infection respiratoire aiguë (IRA) : association ou succession d'au moins un signe fonctionnel ou physique d'atteinte respiratoire basse (mal de gorge, « rhume », toux, dyspnée, douleur thoracique, sifflement) et d'au moins un signe général suggestif d'infection (fièvre, sueurs, céphalées, arthralgies).

En médecine ambulatoire, les données de l'activité grippale proviennent de deux réseaux complémentaires :

- le réseau Sentinelles (www.sentiweb.fr) qui, à partir des cas déclarés par les médecins du réseau (soit 0,7% de l'ensemble des médecins généralistes de France métropolitaine), estime les incidences nationales et régionales des cas de syndromes grippaux vus en consultation de médecine générale ;
- l'ensemble des 61 associations SOS Médecins qui transmettent quotidiennement à Santé publique France des données relatives à leurs visites, réalisées 7 j/7- 24 h/24, y compris les jours fériés et pendant les vacances scolaires. La proportion hebdomadaire de patients présentant un syndrome grippal est calculée à partir de l'ensemble des actes codés.

En milieu hospitalier, la surveillance s'appuie sur deux systèmes :

- le suivi des passages aux urgences et des hospitalisations après passages aux urgences pour grippe (confirmée ou non confirmée), codé J09 à J11 selon la classification CIM-10 de l'Organisation mondiale de la santé. Ces données sont transmises quotidiennement à Santé publique France par plus de 600 structures d'urgence hospitalière appartenant au réseau OSCOUR® (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences), qui représentent en métropole environ 92% de l'ensemble des passages aux urgences. Parmi ceux-ci, les trois quarts environ font l'objet d'un codage du diagnostic ;

- la surveillance des cas graves de grippe admis dans les services de réanimation des centres hospitaliers, adultes et pédiatriques, pilotée par les Cellules d'intervention en région (Cire) de Santé publique France. Tous les cas de grippe – probables (jugement du médecin hospitalier) ou confirmés – admis en réanimation doivent être signalés à la Cire de la région sous forme d'une fiche standardisée comprenant des informations démographiques, des données sur les facteurs de risque, le statut vaccinal, le résultat virologique et des éléments de gravité du patient. Compte tenu du nombre important de services en Île-de-France, un échantillon d'établissements a été sélectionné, contrairement aux autres régions où la majorité des services de réanimation participe à cette surveillance.

La **surveillance virologique** en médecine ambulatoire est réalisée à partir de prélèvements rhinopharyngés effectués par les médecins généralistes et les pédiatres participant au réseau Sentinelles, selon un protocole de prélèvement défini. Les analyses virologiques sont réalisées essentiellement par le Centre national de référence (CNR) des virus *influenzae* et, pour la Corse, par le laboratoire de virologie de l'Université de Corse. En médecine hospitalière, la surveillance est mise en œuvre *via* les 44 laboratoires du Réseau national des laboratoires hospitaliers (RENAL) qui envoient au CNR chaque semaine un bilan de leurs analyses virologiques. Ces données sont complétées par les analyses virologiques des patients admis en réanimation ainsi que de certains prélèvements respiratoires réceptionnés pour expertise.

Dans les collectivités de personnes âgées, la surveillance porte sur les épisodes d'IRA signalés aux Agences régionales de santé (ARS) et rapportés secondairement à Santé publique France. Une collectivité de personnes âgées est définie comme un établissement hébergeant des personnes âgées dépendantes au sein d'un établissement hospitalier (unité de soins de longue durée) ou d'une maison de retraite. La définition d'une IRA repose sur le jugement de l'équipe de soins. Le critère de signalement d'un épisode est : toute survenue dans une collectivité d'au moins cinq cas d'IRA parmi les résidents dans un délai de quatre jours².

La surveillance de la mortalité liée à la grippe repose, d'une part, sur le suivi de la létalité des cas graves en réanimation et des résidents malades lors des épisodes d'IRA dans les collectivités de personnes âgées et, d'autre part, sur la mortalité globale toutes causes confondues. Cette dernière est suivie en temps quasi réel à partir des données administratives des décès enregistrées par un échantillon d'états civils couvrant 80% des décès. Ces données sont transmises quotidiennement par l'Institut national de la statistique et des études

économiques (Insee) à Santé publique France. Elles sont redressées pour prendre en compte la couverture de cette surveillance.

Pour estimer le nombre de décès attribuables à la grippe durant l'épidémie, Santé publique France a développé, depuis la saison 2010-2011, un modèle statistique de régression sur des données hebdomadaires. Dans ce modèle, la mortalité toutes causes est expliquée par différents facteurs, dont un indicateur grippe basé sur le nombre de consultations pour syndrome grippal en médecine ambulatoire et la part de prélèvements positifs pour la grippe. La circulation du virus respiratoire syncytial (VRS) et des données météorologiques sont également prises en compte.

Analyses

La détermination de la période épidémique aux niveaux national et régional s'effectue, depuis la saison 2010-2011, à partir des données historiques des trois sources décrites de consultations pour syndromes grippaux (Sentinelles, SOS Médecins et OSCOUR®) selon trois méthodes statistiques différentes (régression périodique, régression périodique robuste et modèle de Markov caché). Un maximum de neuf alarmes statistiques peut donc être généré chaque semaine dans chaque région et au niveau national. Selon le nombre d'alarmes statistiques générées, la région et la métropole sont considérées sans alerte (<4 alarmes), en phase pré ou post-épidémique (entre 4 et 8 alarmes) ou en phase épidémique (9 alarmes)³. La période épidémique est déterminée par la phase épidémique au niveau national. Cette approche statistique est complétée par l'analyse réalisée par les Cire sur la base de leur connaissance de la qualité des données ou de données complémentaires (virologiques...). Cela peut les conduire à proposer un niveau d'alerte différent de celui produit par l'approche statistique. Ces informations permettent d'adapter l'offre de soins au niveau d'alerte généré.

Dans les DOM, le système de surveillance est comparable à celui de la métropole⁴.

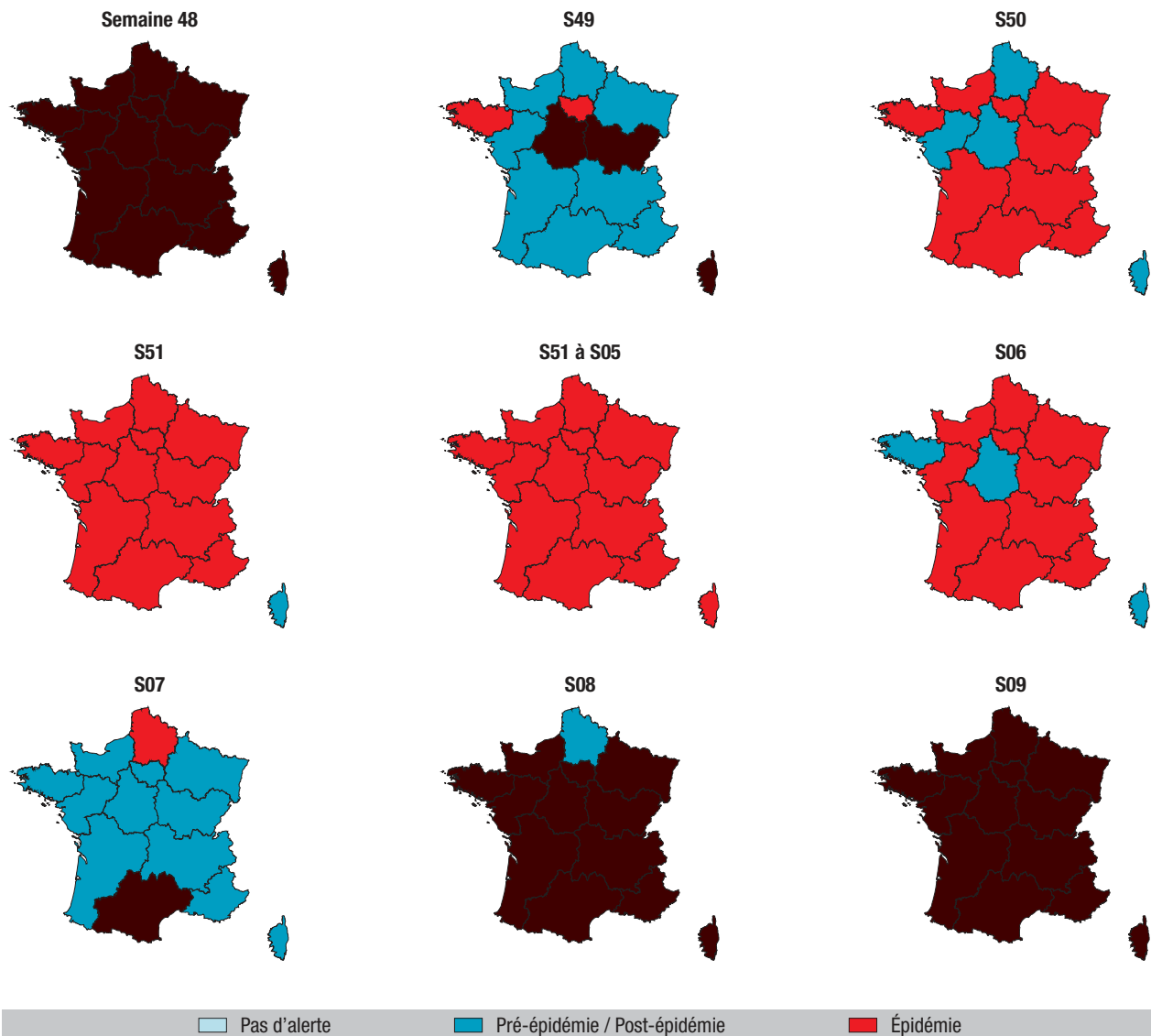
Une analyse descriptive des données de la saison 2016-2017 a été réalisée et les résultats ont été comparés aux saisons antérieures.

Résultats

La surveillance épidémiologique et virologique de la grippe a débuté en semaine 40/2016 (3-9 octobre 2016) et s'est terminée en semaine 14/2017 (3-9 avril 2017). La période épidémique a débuté en Bretagne et en Île-de-France en semaine 49/2016 (5-11 décembre) et s'est étendue en deux semaines à l'ensemble de la métropole. Elle s'est poursuivie jusqu'à la semaine 6/2017 (6-12 février), soit une durée totale de 10 semaines. Il n'a pas été observé de particularité dans la diffusion de l'épidémie au plan géographique (figure 1). L'épidémie de grippe

Figure 1

Évolution hebdomadaire des niveaux d'alerte, semaines 48/2016 à 09/2017, France métropolitaine



Source : analyse épidémiologique des Cire - Auteurs : Santé publique France - 2017.

2016-2017 a été précoce par rapport aux six dernières saisons. Durant cette période, une synthèse de la situation épidémique a été publiée chaque mercredi dans le *Bulletin hebdomadaire grippe*, disponible sur le site de Santé publique France⁽¹⁾.

Surveillance en médecine ambulatoire

Le nombre de consultations pour syndrome grippal pendant l'épidémie a été estimé à 1,9 million à partir des données du réseau Sentinelles. Le pic d'activité a été observé en semaine 3/2017 (16-22 janvier), avec un taux de consultations pour syndrome grippal de 410 pour 100 000 habitants (intervalle de confiance (IC) à 95% [386;434]) selon les données Sentinelles et une proportion de 16%

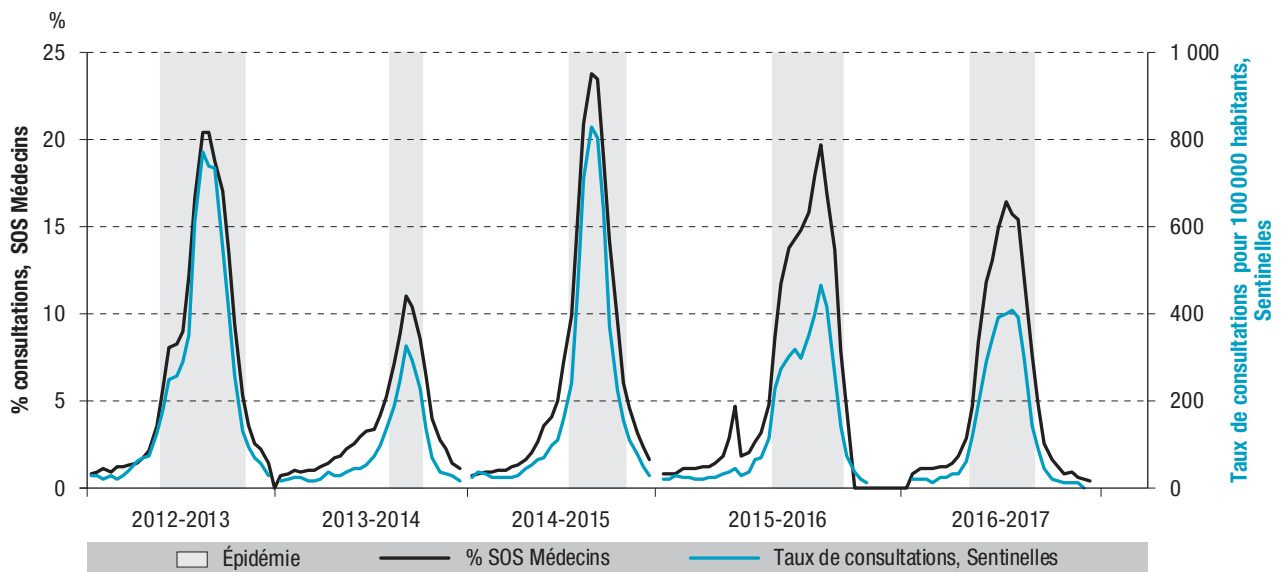
de syndromes grippaux parmi les actes codés par SOS Médecins (figure 2). L'estimation des taux cumulés de consultations pour syndrome grippal a été similaire à celle observée dans les épidémies antérieures, plus élevée dans les classes d'âge 0-4 ans (5 451/100 000) et 5-14 ans (4 516/100 000) et plus faible chez les personnes de 65 ans et plus (1 512/100 000). Cependant, ce dernier taux était le double de celui de la saison 2015-2016 (725/100 000), tout en étant inférieur à celui de la saison 2014-2015 (2 159/100 000).

Si l'on se réfère aux données historiques du réseau Sentinelles, l'épidémie se place en 23^e position, pour le nombre de consultations cumulées, parmi les 33 épidémies surveillées par le réseau depuis 1984⁵, indiquant ainsi qu'elle a été d'une ampleur modérée cette saison.

⁽¹⁾ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Donnees-de-surveillance>

Figure 2

Évolution hebdomadaire des pourcentages de consultations pour syndrome grippal parmi les actes (SOS Médecins) et des taux de consultations pour syndrome grippal pour 100 000 habitants (réseau Sentinelles), semaines 40/2012 à 14/2017, France métropolitaine



Surveillance des passages et hospitalisations aux urgences pour grippe

Pendant l'épidémie de grippe en métropole (semaines 49/2016 à 06/2017), le réseau OSCOUR® a rapporté 41 000 passages pour grippe aux urgences, dont 6 500 (16%) ont donné lieu à une hospitalisation. Cette proportion d'hospitalisations parmi la totalité des passages pour grippe est la plus élevée observée depuis la mise en place de cette surveillance (2010-2011). Elle est plus de deux fois plus importante que lors de la saison 2015-2016 (7%) et plus élevée qu'en 2014-2015 (10%). La majorité des patients hospitalisés étaient âgés de 65 ans et plus : 13% appartenaient à la tranche d'âge des 65-74 ans et 56% avaient 75 ans et plus. Comparée à la saison 2014-2015, durant laquelle le virus A(H3N2) co-circulait avec les virus A(H1N1)_{pdm09} et de type B (54% des virus grippaux identifiés en médecine ambulatoire étaient de sous-type A(H3N2)), la part des hospitalisations pour grippe parmi l'ensemble des hospitalisations suivant le passage aux urgences durant cette saison était largement supérieure chez les 75 ans et plus (56% *versus* 36%; $p < 10^{-6}$). Tous âges confondus, pendant l'épidémie, cette proportion a été de 10,2/1 000 hospitalisations alors qu'habituellement elle est inférieure à 5/1 000, excepté en 2014-2015 où elle s'élevait à 9,2/1 000. Cette proportion a dépassé 10/1 000 hospitalisations de la semaine 51/2016 à la semaine 05/2017 avec un pic en semaine 52 (15,4/1 000), soit 3 semaines avant le pic observé en médecine ambulatoire (figure 3).

La dynamique de l'épidémie a été variable d'une région à l'autre. Trois régions du sud-est de la France (Auvergne-Rhône-Alpes, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Corse) et l'Île-de-France ont été particulièrement touchées (figures 4, 5 et 6). Dans les trois régions du sud-est de la France, la part du

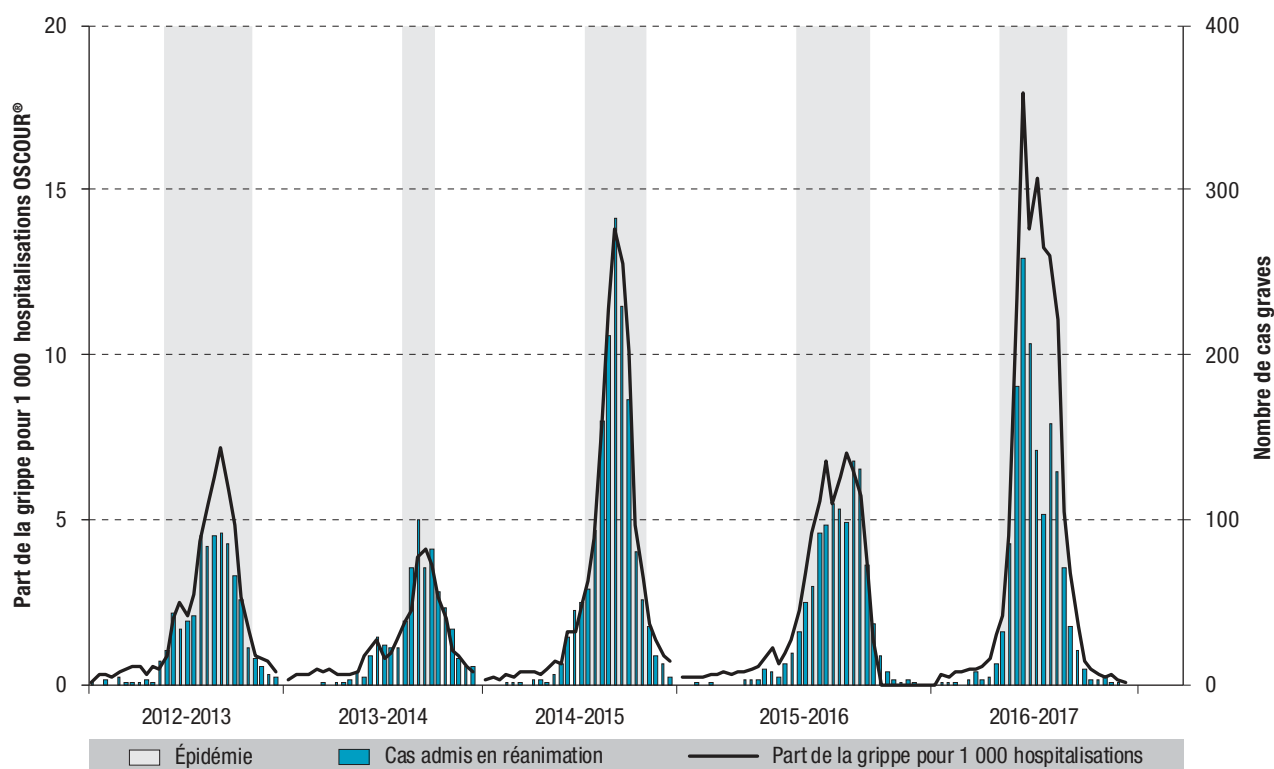
nombre de passages hebdomadaires aux urgences pour grippe ou syndrome grippal a été supérieure à 35/1 000 lors du pic d'activité, alors qu'en Île-de-France elle était de 27/1 000, et inférieure à 23/1 000 dans les autres régions métropolitaines. La part hebdomadaire d'hospitalisations après passage aux urgences pour grippe ou syndrome grippal a dépassé 35/1 000 au moment du pic d'activité dans les trois régions du sud-est de la France mentionnées ci-dessus, et elle était inférieure à 16/1 000 dans les autres régions.

Surveillance des cas graves admis en service de réanimation

Cette saison, 1 479 cas graves de grippe ont été signalés à Santé publique France par les services de réanimation en France métropolitaine. Le nombre de cas admis pendant l'épidémie était comparable à celui de la saison 2014-2015 (1 366 *versus* 1 369 cas), avec un pic en semaine 52 (figure 3). La majorité (98%) des cas a été infectée par un virus de type A, les autres par un virus de type B ou un virus grippal non typé. À noter que 6 patients ont présenté une co-infection par des virus de type A et B. La majorité des virus de type A (60%) n'a pas été sous-typée du fait de l'absence de RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*) spécifique dans de nombreux hôpitaux, et ceux qui l'ont été appartenaient essentiellement au sous-type A(H3N2). La majorité des patients étaient des personnes âgées : 26% appartenaient à la tranche d'âge des 65-74 ans et 40% d'entre eux avaient 75 ans et plus. La proportion des 65 ans et plus était supérieure à celle observée durant la saison 2014-2015 (20% chez les 65-74 ans et 28% chez les 75 ans et plus). L'âge moyen des cas était le plus élevé depuis 2009 (66 ans *versus* 61 ans en 2014-2015) et la médiane était de 70 ans.

Figure 3

Évolution hebdomadaire du nombre de cas graves de grippe admis en réanimation (Santé publique France) et de la part de la grippe pour 1 000 hospitalisations après passage aux urgences (OSCOUR®), semaines 40/2012 à 14/2017, France métropolitaine



La majorité des cas (92%) présentaient au moins un facteur de risque de grippe grave, essentiellement l'âge supérieur à 65 ans et/ou la présence d'une ou plusieurs pathologies chroniques avec, pour les plus fréquentes : des pathologies pulmonaires (43%), cardiaques (34%) ou un diabète (27%). Parmi les 1 094 patients pour lesquels le statut vaccinal était connu, 63% n'étaient pas vaccinés.

Par rapport à la saison 2015-2016, un nombre moindre de patients ont présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë (52% en 2016-2017 *versus* 64% en 2015-2016 ; $p < 10^{-6}$) ou ont eu besoin d'oxygénation par membrane extracorporelle (1% en 2016-2017 *versus* 7% en 2015-2016 ; $p < 10^{-6}$).

Parmi les 263 décès répertoriés, 4 étaient des enfants (3 avec une pathologie chronique et 1 sans information sur les facteurs de risque), 22% avaient entre 65 et 74 ans et 54% avaient 75 ans et plus. La majorité (96%) des patients décédés présentaient au moins un facteur de risque. La létalité observée parmi les cas graves était de 18%, comparable à celle des saisons précédentes (entre 16% et 22%).

Surveillance virologique

Cette saison a été marquée par la circulation quasi exclusive des virus A(H3N2).

En médecine ambulatoire, parmi les 2 969 prélèvements réalisés, 1 437 virus grippaux ont été détectés, dont 98% étaient de sous-type A(H3N2). Seuls 11 virus

de sous-type A(H1N1)_{pdm09} et six virus de type B ont été détectés. La proportion la plus importante de prélèvements positifs pour un virus grippal a été atteinte en semaine 51 avec 67%.

En milieu hospitalier, parmi les 104 391 prélèvements réalisés, 14 891 virus grippaux ont été détectés et la proportion de virus grippaux de type A était de 99%, sans que l'on puisse connaître la proportion des différents sous-types. En effet, les laboratoires hospitaliers utilisent des kits qui ne permettent généralement que le sous-typage des virus A(H1N1)_{pdm09}.

La proportion de prélèvements positifs pour les virus grippaux a augmenté dès la semaine 49/2016 et a été la plus importante en semaine 52/2016, avec 28% de prélèvements positifs.

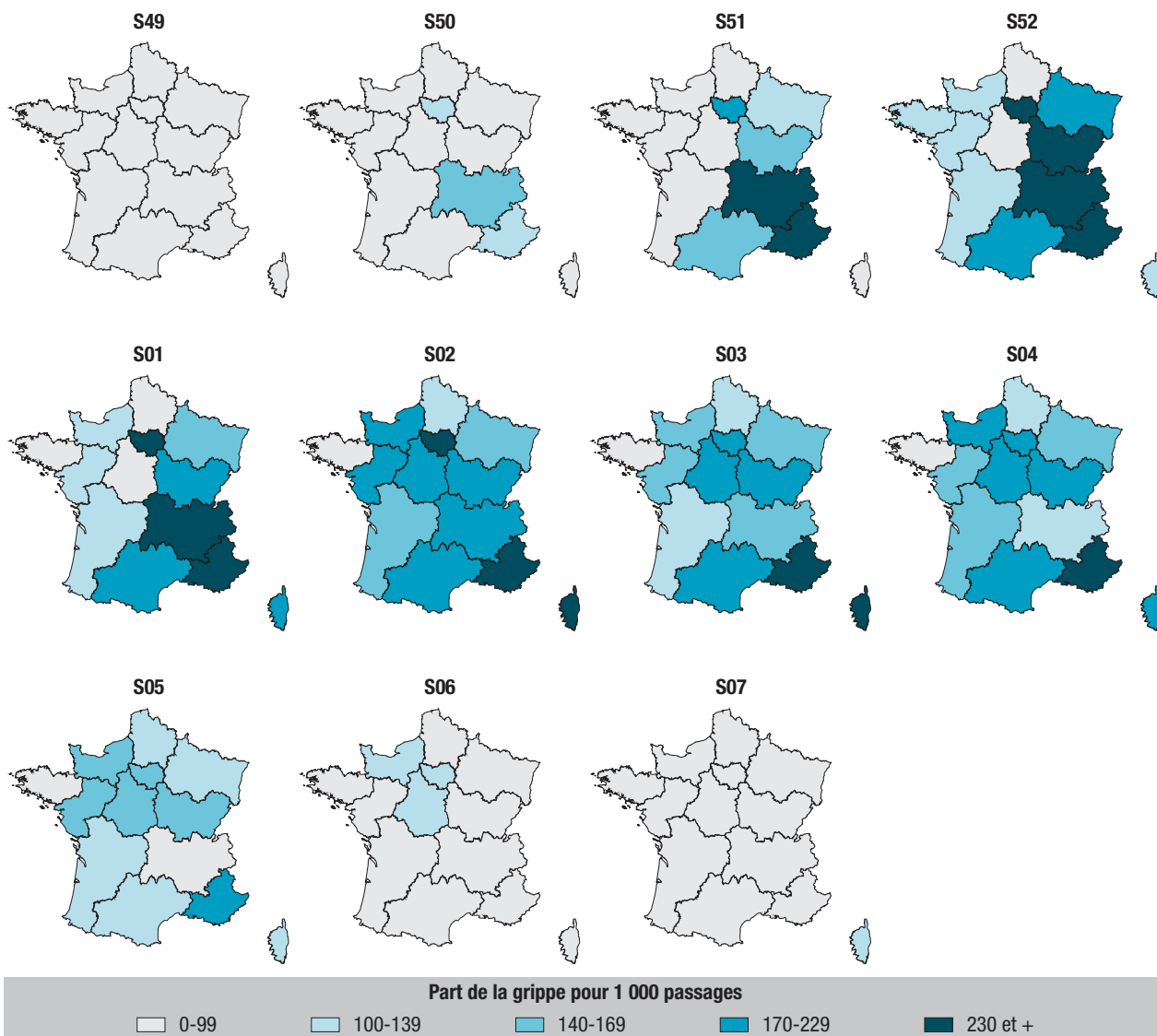
La caractérisation génétique des virus A(H3N2) a été possible pour 447 virus isolés ; 99% d'entre eux appartenaient au clade 3C.2a, comme la souche vaccinale A/Hong Kong/4801/2014. Par ailleurs, 71% de ces virus caractérisés appartenaient au sous-clade 3C.2a1, représenté par A/Bolzano/7/2016, antigéniquement analogue à la souche vaccinale.

Surveillance des épisodes d'infections respiratoires aiguës en collectivités de personnes âgées

Entre les semaines 40/2016 et 14/2017, 1 903 épisodes d'IRA survenus en collectivités de personnes âgées ont été signalés à Santé publique France. Le nombre

Figure 4

Part des syndromes grippaux pour 1 000 passages aux urgences (OSCOUR®) par semaine d'admission, semaines 49/2016 à 07/2017, France métropolitaine



Source de données : OSCOUR®. Date de création de la carte : mars 2017.

hebdomadaire d'épisodes a considérablement augmenté en semaine 51/2016, pour atteindre un pic en semaine 01/2017. Le nombre de ces épisodes – et notamment de ceux attribués à la grippe – était largement supérieur à celui constaté lors des quatre dernières saisons grippales (figure 7). La majorité (86%) d'entre eux a débuté pendant l'épidémie.

Parmi les 1 704 (90%) épisodes pour lesquels un bilan final a été réalisé, le taux d'attaque moyen d'IRA par épisode parmi les résidents était de 28%, valeur comparable à celles habituellement observées, excepté durant la saison 2015-2016 où ce taux avait été de 23%. Le taux d'hospitalisation était de 7% et la létalité de 3%, valeurs habituellement retrouvées. La durée moyenne des épisodes était de 14 jours. Le taux d'attaque moyen d'IRA par épisode parmi le personnel était de 6% (médiane : 4,2%).

D'après les rapports transmis par les collectivités concernées, dans la quasi-totalité des épisodes

signalés (99%) des mesures de contrôle ont été mises en place dans un délai moyen de deux jours (médiane de 0 jour). Ces mesures comprenaient le renforcement de l'hygiène des mains (99%), les précautions de type gouttelettes (97%), la limitation des déplacements des malades (98%), l'arrêt ou la limitation des activités collectives (87%) et une information aux visiteurs et intervenants (97%). Pendant l'épidémie, une chimioprophylaxie antivirale a été mise en œuvre dans 39% des épisodes.

Sur les 1 903 épisodes signalés, 62% ont fait l'objet d'une recherche étiologique, dont 71% étaient positives pour la grippe, essentiellement de type A (520/528 foyers avec typage connu). Le virus respiratoire syncytial (VRS) a été détecté lors de 17 épisodes.

La couverture vaccinale moyenne des résidents contre la grippe était de 83% et celle du personnel de 21%. Ces valeurs sont comparables à celles des saisons antérieures.

Figure 5

Part des cas de grippe parmi les passages aux urgences par région lors de la période épidémique (semaines 49/2016 à 06/2017), France métropolitaine (OSCOUR®)

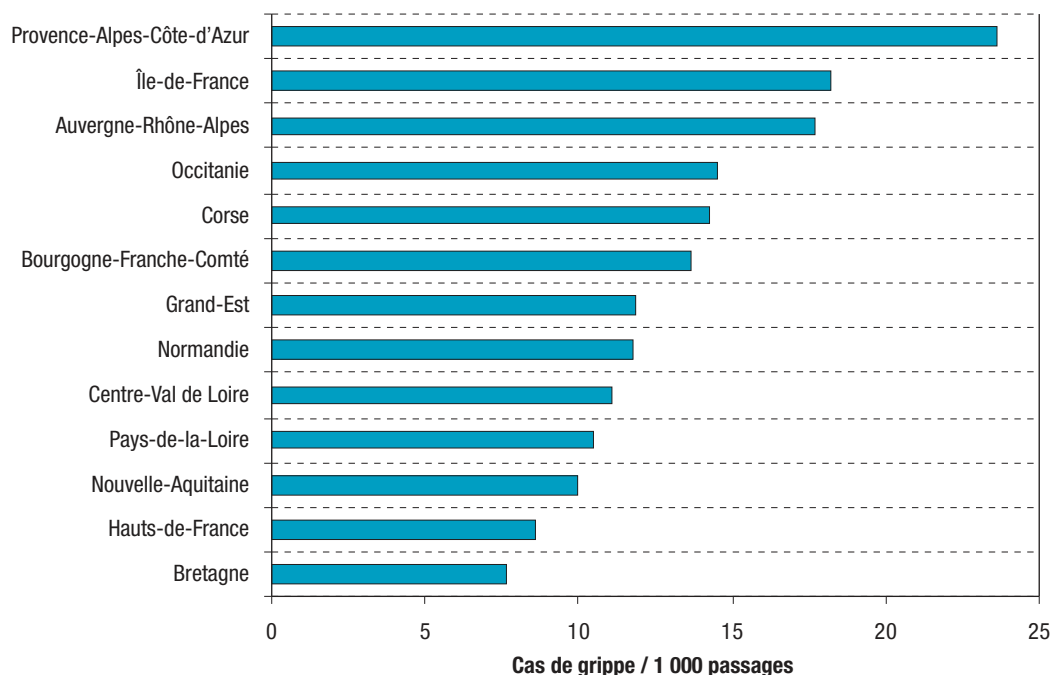
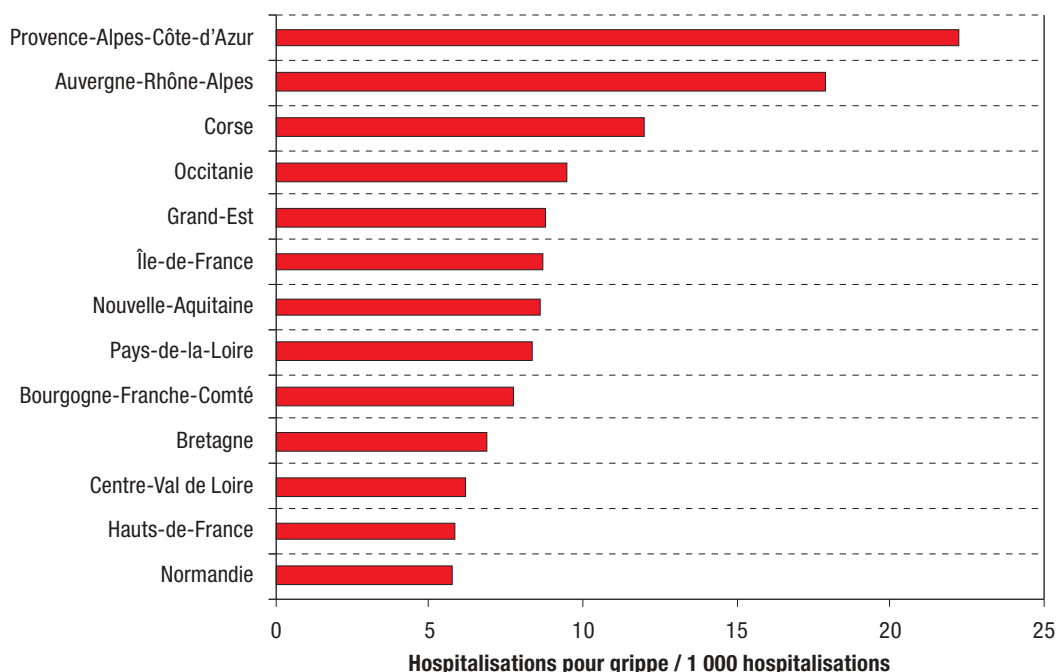


Figure 6

Part des cas de grippe parmi les hospitalisations après passage aux urgences par région lors de la période épidémique (semaines 49/2016 à 06/2017), France métropolitaine (OSCOUR®)



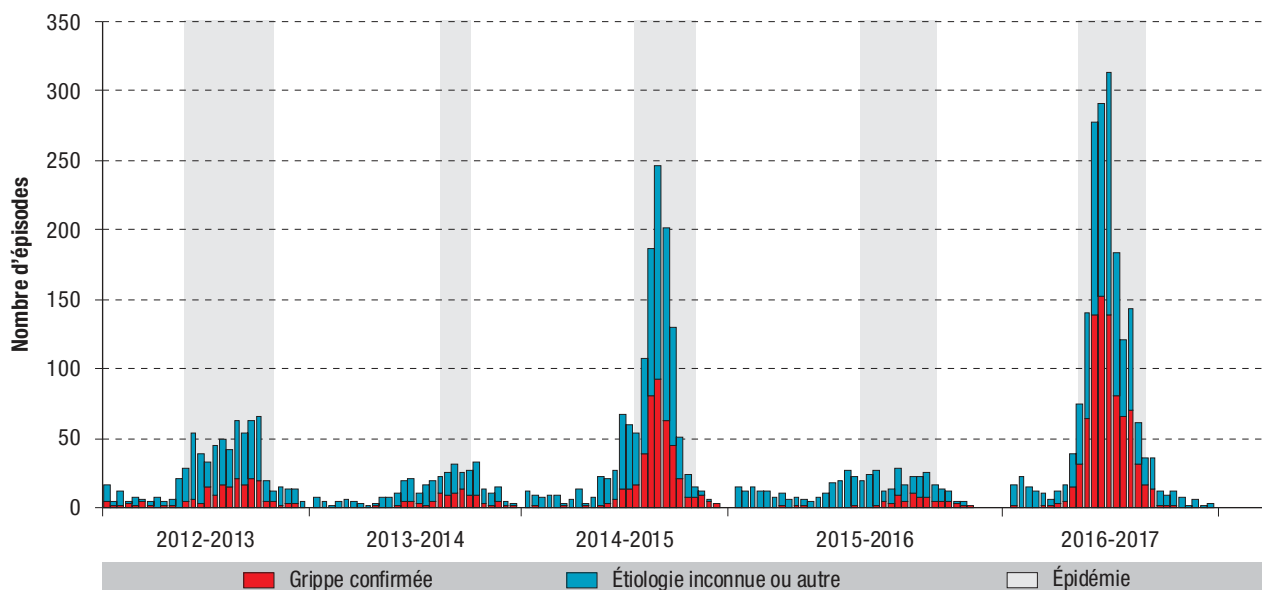
Surveillance de la mortalité globale toutes causes confondues

La surmortalité toutes causes, extrapolée à l'échelle nationale pendant les 10 semaines de l'épidémie, a été estimée à 21 200 décès, un nombre supérieur à celui observé en 2014-2015 (18 300 décès). Cet excès de mortalité, qui a concerné essentiellement les personnes âgées de plus de 75 ans et touché

l'ensemble des régions métropolitaines, est le plus élevé depuis l'hiver 2006-2007. Le modèle statistique développé pour la saison grippale 2016-2017 a permis d'évaluer à 14 358 (IC95% [11 171;16 944]) le nombre de décès attribuables à la grippe, dont 91% sont survenus chez les personnes âgées de 75 ans et plus, soit 13 136 décès [11 413;14 859]. Ces chiffres sont comparables à ceux obtenus par le même modèle pour l'épidémie de 2014-2015 (14 490 décès dont 13 011 chez les

Figure 7

Évolution hebdomadaire du nombre d'épisodes d'infections respiratoires aiguës en collectivités de personnes âgées par semaine de début de l'épisode, semaines 40/2012 à 14/2017, France métropolitaine



75 ans et plus). Comparé à l'excès de mortalité toutes causes observé, le modèle permet d'estimer que près de 70% de l'excès observé durant l'épidémie grippale 2016-2017 peut être attribué à la grippe.

Épidémie dans les DOM

Dans les Antilles, l'épidémie de grippe a été d'ampleur modérée. En Martinique, elle a débuté fin novembre 2016 pour se terminer début février 2017. Le virus de sous-type A(H3N2) a été prédominant. Quatre personnes hospitalisées en services de réanimation ont été répertoriées par la surveillance des cas graves. En Guadeloupe, l'épidémie s'est étendue de mi-octobre 2016 à fin janvier 2017. Les virus analysés étaient tous de sous-type A(H3N2). Huit cas graves hospitalisés en services de réanimation ont été répertoriés. À Saint-Martin, l'épidémie s'est déroulée de mi-novembre 2016 à mi-mars 2017, tandis qu'à Saint-Barthélemy elle a démarré fin novembre 2016 et s'est poursuivie jusqu'à début février 2017.

En Guyane, l'épidémie a commencé plus précocement qu'à l'accoutumée et a duré 23 semaines entre mi-septembre 2016 et mi-février 2017, avec une prédominance de virus A(H3N2). Un premier pic épidémique a été atteint en semaine 38 en septembre 2016 et un second en semaine 5 en février 2017. Quatre cas graves hospitalisés en service de réanimation ont été répertoriés.

À La Réunion, la saison grippale est inverse de celle de l'hémisphère nord. Elle a débuté en avril 2016 avec une 1^{ère} vague épidémique (semaines 17 à 30) où le virus de type B a été majoritaire, suivi du virus A(H1N1)_{pdm09}. Une 2^e vague est survenue fin août (semaines 35 à 41) avec des virus A(H3N2) ainsi que d'autres virus respiratoires. Cette épidémie a été marquée par un nombre très élevé de cas graves, avec 68 personnes hospitalisées en service de réanimation (17 cas en moyenne sur la période 2010-2015)⁶.

Discussion – Conclusion

Cette saison, l'épidémie de grippe a été précoce au regard des dernières saisons (depuis 2010-2011) et due quasi-exclusivement aux virus A(H3N2), comme observé dans les autres pays européens⁽²⁾. Elle s'est révélée d'une intensité modérée en médecine ambulatoire, contrairement à l'épidémie de 2014-2015 où 2,9 millions de personnes avaient consulté pour un syndrome grippal⁷. Toutefois, elle a été particulièrement sévère chez les personnes âgées. En comparaison avec les six saisons grippales passées, il a été observé cette année : une proportion plus élevée d'hospitalisations après recours aux urgences, concernant majoritairement des sujets âgés de 75 ans et plus ; une proportion importante de sujets âgés parmi les cas de grippe admis en service de réanimation ; un nombre important d'épisodes de cas groupés d'IRA en collectivités de personne âgées.

Une des principales limites des données de surveillance est liée au fait qu'elles reposent le plus souvent sur des diagnostics cliniques de grippe sans confirmation virologique. Toutefois, la proportion de grippe parmi les syndromes grippaux est élevée : durant la saison 2016-2017, la part de prélèvements positifs pour la grippe parmi ceux réalisés par les médecins sentinelles sur un échantillon aléatoire de syndromes grippaux était de 42% au moment du passage du seuil épidémique (semaine 49), et elle a atteint son maximum avec 67% en semaine 51.

Un important excès de mortalité, supérieur à 20 000 décès, a été observé. Plus des deux tiers de ces décès ont été attribués à la grippe par un modèle statistique, lequel a estimé que plus de 90% des décès liés à la grippe ont concerné des sujets âgés de 75 ans et plus. Une situation comparable a été observée dans

⁽²⁾ Flu News Europe : <https://flunewseurope.org>

la majorité des pays participant au projet européen de surveillance de la mortalité, notamment dans les pays d'Europe du Sud⁸. Elle est due à la particularité du virus A(H3N2) qui a circulé presque exclusivement cet hiver en Europe et qui est souvent responsable de complications chez les personnes fragiles.

La couverture vaccinale de la population à risque en France métropolitaine reste très insuffisante et a diminué depuis la saison 2009-2010, où elle était de 60,2%. Cette année, moins d'une personne à risque sur deux était vaccinée (46,0% pour l'ensemble des sujets ciblés par la vaccination et 49,8% chez les personnes de 65 ans et plus selon l'Assurance maladie⁹). L'étude cas-témoins multicentrique européenne I-Move a estimé cette année, en Europe, une efficacité vaccinale modérée en population générale (38,0% [21,3;51,2]) et faible pour l'ensemble des groupes à risque (25,7% [1,5;43,9]) ainsi que chez les personnes 65 ans et plus (23,4% [-15,4;49,1]). Chez les personnes hospitalisées de 65 ans et plus, elle a été évaluée à 2,5% [-43,6;33,8]¹⁰. Même si l'efficacité du vaccin antigrippal est le plus souvent modérée, voire faible, chez le sujet âgé, notamment contre le virus A(H3N2), l'impact positif de la vaccination contre la grippe saisonnière sur la mortalité des personnes âgées peut être conséquent, comme le montre l'analyse des données françaises sur la période 2000-2009 qui avait estimé à plus de 2 000 le nombre moyen de décès évités chaque année par la vaccination et à 35% l'efficacité vaccinale moyenne dans cette tranche d'âge¹¹. Le vaccin étant bien toléré, il est donc important de convaincre la population à risque de se vacciner pour éviter les formes graves. Dans les collectivités de personnes âgées, la couverture vaccinale des résidents est élevée, mais celle du personnel n'a pas augmenté ces dernières années et reste très insuffisante. La vaccination reste la première mesure de prévention, mais les mesures barrières (réduction des contacts avec les malades et renforcement de l'hygiène) ainsi que l'utilisation des antiviraux pour les sujets à risque doivent la compléter pour permettre de protéger les personnes les plus vulnérables.

La dynamique et l'intensité de l'épidémie ont été différentes d'une région à l'autre. L'épidémie a été plus marquée dans les régions du Sud-Est. Des analyses complémentaires seront nécessaires pour explorer cette hétérogénéité. Les analyses issues de l'outil statistique utilisé cette saison en routine au niveau régional ont permis aux Cire de suivre la dynamique de l'épidémie de grippe et d'alerter les ARS sur l'évolution de l'activité grippale afin d'adapter au mieux l'offre de soins dans chaque région. ■

Remerciements

Nous remercions l'ensemble des acteurs des différents réseaux pour leur implication dans la surveillance de la grippe, notamment les médecins des réseaux de médecine ambulatoire (réseau Sentinelles, Fédération SOS Médecins France) et les structures d'urgence du réseau OSCOUR®, la Société française de médecine d'urgence, la Fédération des observatoires régionaux des urgences, les réanimateurs et leurs sociétés savantes (Société de réanimation de langue française, Groupe

francophone de réanimation et urgences pédiatriques, Société française d'anesthésie réanimation), les Agences régionales de santé, les laboratoires de virologie et l'ensemble des professionnels de santé qui participent à la surveillance de la grippe, ainsi que Météo France et l'Insee. Nous remercions également, au sein de Santé publique France, pour leur contribution dans la surveillance de la grippe, les personnes de la Dircom, particulièrement K. Le Floch, N. Mateos, H. Nourdin et V. Lemoine, et l'équipe de Dire USS, I. Pontais, C. Caserio-Schönemann, M. Ruello et J. Naud.

Références

[1] Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France, saison 2010-2011. Bull Epidemiol Hebd. 2011;(37-38):394-8. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7486

[2] Haut Conseil de la santé publique. Conduite à tenir devant une ou plusieurs infections respiratoires aiguës dans les collectivités de personnes âgées. Paris: HCSP; 2012. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=288>

[3] Pelat C, Bonmarin I, Ruello M, Fouillet A, Caserio-Schönemann C, Lévy-Bruhl D, *et al*; Regional Influenza study group. Improving regional influenza surveillance through a combination of automated outbreak detection methods: The 2015-2016 season in France. Euro Surveill. 2017;22(32): pii=30593.

[4] Santé publique France. Système de surveillance de la grippe en région [Internet]. <http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Surveillance-de-la-grippe-en-France>

[5] Réseau Sentinelles. [Internet]. <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=epidemies>

[6] Brottet E, Ranoaritiana DB, Vandroux D, Ferlay C, Jaffar-Bandjee M, Jaubert J, *et al*. Épidémie saisonnière de grippe avec un nombre important de cas graves en réanimation à La Réunion en 2016. Bulletin de veille sanitaire. 2017;(33):7. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Ocean-indien-Reunion-Mayotte/Bulletin-de-veille-sanitaire-ocean-Indien.-N-33-Mai-2017>

[7] Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France métropolitaine. Saison 2014-2015. Bull Epidemiol Hebd. 2015;(32-33):593-8. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=10144

[8] Vestergaard LS, Nielsen J, Krause TG, Espenhain L, Tersago K, Bustos Sierra N, *et al*. Excess all-cause and influenza-attributable mortality in Europe, December 2016 to February 2017. Euro Surveill. 2017;22(14). pii=30506.

[9] Santé publique France. Grippe. Couverture vaccinale en France. [Internet]. <http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe>

[10] Kissling E, Rondy M, I-MOVE/I-MOVE+ study team. Early 2016/17 vaccine effectiveness estimates against influenza A(H3N2): I-MOVE multicentre case control studies at primary care and hospital levels in Europe. Euro Surveill. 2017;22(7). pii=30464.

[11] Bonmarin I, Belchior E, Lévy-Bruhl D. Impact of influenza vaccination on mortality in the French elderly population during the 2000-2009 period. Vaccine. 2015;33(9):1099-101.

Citer cet article

Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France, saison 2016-2017. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(22):466-75. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/22/2017_22_1.html

Annexe 2

Population et Sociétés (INED) – septembre 1970

POPULATION & SOCIÉTÉS

Recul spectaculaire de la mortalité due à la grippe : le rôle de la vaccination

France Meslé*

Avec l'automne vient le moment où chacun doit décider de se faire vacciner ou non contre la prochaine grippe hivernale, en particulier s'il a un certain âge ou fait partie d'un groupe à risque, ou s'il est en contact avec des personnes à risque. Mais sait-on combien de personnes meurent chaque année de la maladie, et quelle est l'influence de la vaccination ? France Meslé nous répond en retraçant l'évolution de la mortalité due à la grippe en France et dans les pays industriels au cours des dernières décennies.

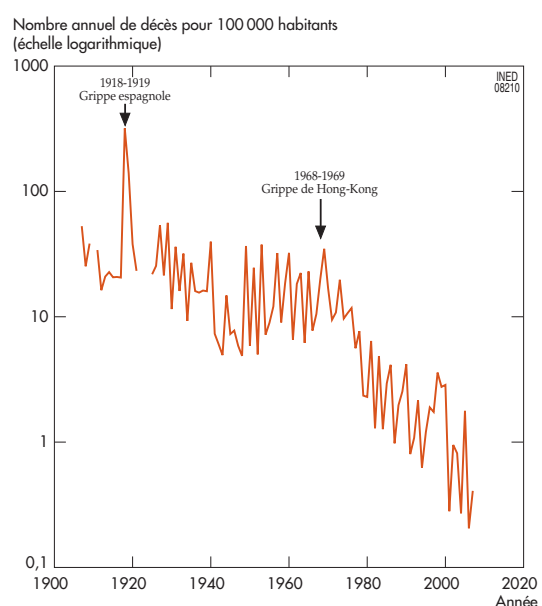
Depuis une demi-douzaine d'années, la grippe est revenue sur le devant de la scène. Les craintes suscitées par la grippe aviaire A de type H5N1 depuis 2004, puis par la grippe A de type H1N1 en 2009-2010, ont mobilisé les autorités sanitaires mondiales qui ont développé des mesures de prévention sans précédent. Le passage à l'homme de la grippe aviaire est finalement resté très limité et la grippe A (H1N1) ne s'est pas montrée bien virulente. En France, on n'a encore recensé aucun décès par grippe aviaire et le nombre de décès dus à la grippe A (H1N1) au cours de l'épidémie de 2009-2010 ne s'élevait qu'à 312 au 13 avril 2010 [1]. On est bien loin de l'hécatombe de la grippe espagnole de 1918-1919 (200 000 à 400 000 morts en France selon les estimations) ou même de la surmortalité due à la grippe asiatique de 1957-1958 (plus de 20 000 morts) et à celle de Hong Kong en 1968-1969 (plus de 30 000 morts). Jusqu'à la découverte et la diffusion du vaccin polyvalent, la grippe et ses complications étaient en effet une des principales causes de décès hivernales. Revenons ici sur l'histoire de son recul, bel exemple d'un succès de la prévention.

◆ Une maladie présente dès l'Antiquité

La grippe est une maladie virale caractérisée par une forte fièvre, des douleurs musculaires importantes, une congestion nasale et une toux sèche. Dans sa forme

simple, elle dure environ une semaine, mais est suivie d'une période de convalescence marquée par une fatigue persistante d'une à deux semaines. Les complications, surtout respiratoires, rendent toutefois cette maladie très dangereuse, notamment pour certaines populations à

Figure 1 - Évolution du taux brut de mortalité par grippe en France depuis 1907



Sources : Statistique sanitaire de la France, Ined, CépiDC-Inserm (F. Meslé, *Population & Sociétés*, n° 470, Ined, septembre 2010)

* Institut national d'études démographiques

risque au premier rang desquelles les personnes âgées. Maladie fortement épidémique, sa transmission par les projections buccales (postillons) et nasales (éternuements) est favorisée par le froid et l'humidité.

La non-spécificité de ses symptômes ne permet pas d'attribuer de façon certaine à la grippe les épisodes épidémiques décrits dans les textes anciens mais les historiens de la médecine s'accordent pour penser qu'elle sévissait déjà dans l'Antiquité. Ce n'est qu'au ^{xiv}^e siècle que la maladie est clairement identifiée et baptisée «*influenza*» par les Florentins [2]. Le terme «*grippe*», qui évoque le caractère brutal et saisissant de la maladie⁽¹⁾, est adopté en France au ^{xviii}^e siècle. Au ^{xix}^e siècle, les épidémies se succèdent. En 1889-1890, la «*grippe russe*» s'étend de la Sibérie à l'Europe avant de gagner l'Amérique puis l'Asie. C'est la première pandémie⁽²⁾ pour laquelle on dispose d'une description détaillée de la progression. À partir du ^{xx}^e siècle, les statistiques de décès par cause permettent d'évaluer précisément l'impact de la grippe sur la mortalité, notamment lors des trois grandes pandémies : 1918-1919, 1957-1958 et 1968-1969.

◆ D'amples fluctuations annuelles de la mortalité

La mortalité par grippe, maladie hautement épidémique, est marquée par de très larges fluctuations. En France il est possible de retracer précisément son évolution depuis 1907 (figure 1). Le pic de mortalité due à la grippe espagnole est impressionnant. En 1918-1919, 200 000 décès ont été explicitement enregistrés comme dus à la grippe mais si l'on ajoute les décès par complications, notamment respiratoires, on estime généralement que le bilan est de 400 000 morts. Un tel niveau de mortalité ne s'est heureusement jamais répété depuis, mais jusqu'à la fin des années 1960 chaque épidémie de grippe faisait directement de 10 000 à 20 000 victimes, et probablement pas loin du double si l'on considère l'ensemble des complications. En 1968-1969, la grippe de Hong Kong (27 000 décès directs) fut la dernière pandémie à vraiment peser sur le niveau général de la mortalité. À partir de 1970, la mortalité par grippe a fait une chute spectaculaire, sans pour autant que les épidémies disparaissent. En 40 ans, le risque de décès a été divisé par 10, et en 2005, année de la dernière épidémie importante en France, le nombre de décès directs n'a guère dépassé le millier. Cette baisse impressionnante de la mortalité par grippe est la conséquence directe d'une politique de prévention adaptée, fondée sur la vaccination des sujets à risque et associée à une meilleure prise en charge thérapeutique des complications.

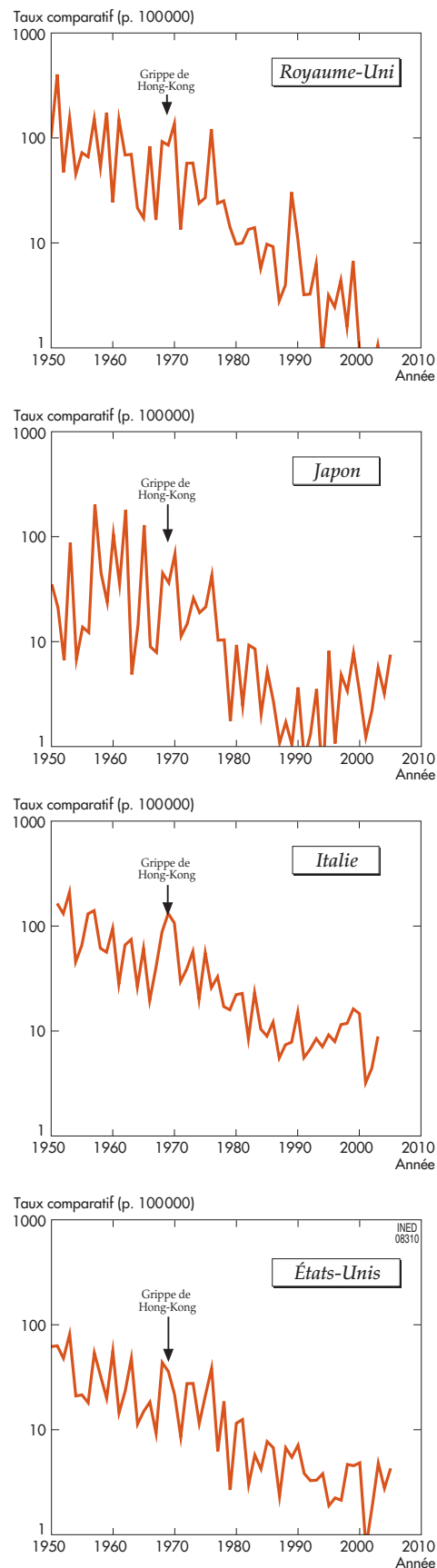
◆ Histoire d'une vaccination réussie

Le virus de la grippe a été isolé d'abord chez le porc à la fin des années 1920 puis chez l'homme en 1933 [3]. Trois grands types de virus grippaux (A, B et C) ont été isolés depuis mais seuls les virus de type A sont responsables

(1) La même racine se retrouve en français dans agripper ou en anglais dans *to grip* (saisir, étreindre).

(2) Une pandémie est une épidémie qui touche une proportion très importante de la population sur une large zone géographique.

Figure 2 - Évolution de la mortalité par grippe depuis 1950 dans quatre pays industriels



Note: nombre annuel de décès pour 100 000 habitants si la répartition par âge de la population était la même dans les quatre pays et correspondait à la répartition type de l'OMS (taux comparatif).

Source: OMS (mortality database)

(F. Meslé, *Population & Sociétés*, n° 470, Ined, septembre 2010)

d'épidémies meurtrières. La structure segmentée de l'ARN viral, contenant l'information génétique, favorise de nombreuses recombinaisons qui sont source de fréquentes modifications de la souche virale. Les grandes pandémies sont ainsi dues à l'apparition d'un nouvel agent, résultant généralement de la recombinaison d'un virus humain et d'un virus animal, contre lequel il n'est pas facile d'anticiper la riposte. Moins graves mais beaucoup plus fréquentes, les mutations du virus humain le modifient d'une année à l'autre et empêchent les individus d'acquérir une immunité définitive. Pour disposer d'un vaccin efficace, il faut donc actualiser chaque année les souches virales utilisées dans sa fabrication.

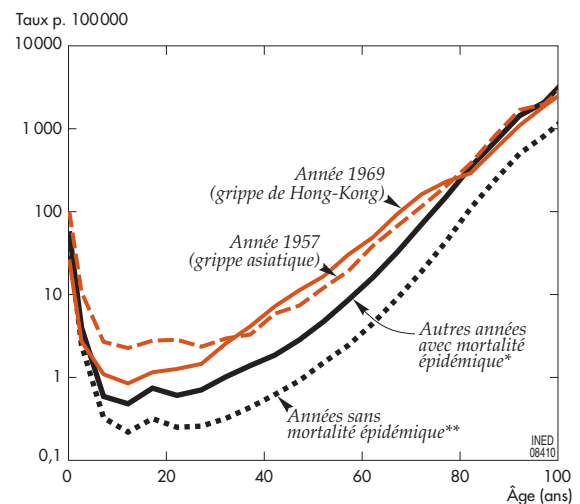
Le premier vaccin a été mis au point à la fin de la deuxième guerre mondiale aux États-Unis. Principalement destiné aux soldats américains, il n'a guère été diffusé au-delà, sans doute parce que la protection apportée n'était pas évidente. C'est seulement dans les années 1970, après la grippe de Hong Kong, qu'un nouveau vaccin amélioré par le mélange de diverses souches virales s'avère plus efficace. Il est aussi plus largement administré. Aussitôt, en France comme ailleurs, la mortalité due à la grippe s'effondre (figure 1).

L'effort de vaccination ne s'est pas relâché depuis et la baisse de la mortalité s'est poursuivie jusqu'à aujourd'hui grâce à une politique affirmée de protection des individus à risque, notamment les personnes âgées. Dès 1985, la France a fait le choix de proposer la vaccination gratuite aux plus de 75 ans. La limite d'âge a été abaissée à 70 ans en 1989 puis 65 ans en 2000 [4]. En 2003, le taux de couverture vaccinale des plus de 65 ans, estimé à 65 % en France, était parmi les plus élevés d'Europe [5]. Ce taux reste beaucoup plus faible chez les personnes à risque de moins de 65 ans ainsi que chez les professionnels de santé dont la vaccination permet de protéger les sujets fragiles qu'ils soignent. Une plus grande diffusion de la vaccination dans ces populations permettrait de diminuer encore le nombre de décès dus à la grippe.

◆ La mortalité a baissé dans tous les pays industriels

La baisse de la mortalité par grippe dans la deuxième moitié du xx^e siècle s'est produite dans tous les pays industriels. Quatre d'entre eux (Royaume-Uni, États-Unis, Japon, Italie) sont pris en exemple dans la figure 2. L'évolution au Royaume-Uni est très semblable à celle observée en France. Aux États-Unis, où le vaccin a sans doute été diffusé plus précocement, la réduction de la mortalité a été très régulière depuis 1950. À l'inverse, au Japon, comme en France, les années 1970 ont été marquées par une rupture. La mortalité japonaise par grippe a considérablement reculé ces années-là avant de se stabiliser de nouveau et même de réaugmenter légèrement dans les années les plus récentes. Dans ce pays, la grippe a été supprimée de la liste des maladies nécessitant une vaccination en 1994, ce qui a sans doute réduit la proportion de personnes vaccinées et peut expliquer cet arrêt des progrès. Ce n'est qu'au début des années 2000 que les personnes de plus de 65 ans ont été désignées comme groupe à risque et ont fait l'objet de campagnes de

Figure 3 - Taux de mortalité par âge pour la grippe en périodes d'épidémie comparés aux années sans mortalité épidémique. France 1950-1971



* 1951, 1953, 1956, 1959, 1960, 1962, 1963, 1965, 1968, 1970

** 1950, 1952, 1954, 1955, 1958, 1961, 1964, 1966, 1967, 1971

Source: INED

(F. Meslé, *Population & Sociétés*, n° 470, Ined, septembre 2010)

vaccination [6]. On note également une remontée récente en Italie après une diminution toutefois moins profonde que dans les autres pays. Les raisons de cette évolution légèrement moins favorable ne sont pas évidentes. On peut juste noter qu'en 2003, la couverture vaccinale des plus de 65 ans était moins élevée en Italie qu'en France ou au Royaume-Uni (48 % contre 65 %).

◆ Les jeunes et les seniors sont les plus fragiles

Que ce soit en périodes d'épidémies ou non, les taux par âge de mortalité due à la grippe dessinent une courbe classique : très élevés pour les enfants en bas âge, ils atteignent un minimum vers 10-15 ans avant d'augmenter très régulièrement avec l'âge. Pour cette raison, les programmes de vaccination sont dirigés vers les plus âgés et, dans certains pays, vers les enfants. Il arrive toutefois que cette courbe soit déformée : c'est le cas lors des grandes pandémies qui touchent davantage les jeunes adultes. La figure 3 compare les mortalités par âge observées en 1957 et 1969, années où les deux grandes pandémies de la deuxième moitié du xx^e siècle ont atteint la France, aux courbes moyennes observées pour les autres années avec épidémies à forte mortalité⁽³⁾ et pour les années sans mortalité épidémique⁽³⁾ entre 1950 et 1971. Ces deux dernières courbes sont parfaitement parallèles : l'arrivée d'une épidémie saisonnière augmente dans les mêmes proportions la mortalité à tous les âges. Le tableau est très différent pour les deux années de pandémie (grippe asiatique en 1957 et grippe de Hong Kong en 1969). La surmortalité observée alors touche bien davantage les enfants et les jeunes adultes. En 1957, la mortalité à 20-25 ans a été multipliée par plus de 10 comparée aux années sans épidémie, alors qu'elle ne l'était que par 3,5 à 80-85 ans. En 1969, c'est entre 40 et 60 ans que la surmortalité par grippe a atteint un maximum.

(3) voir la liste des années à la figure 3.

Cette plus grande fragilité observée à des âges plus jeunes fut sans doute portée à son comble lors de la grippe espagnole de 1918-1919. À l'époque, on a souligné l'hécatombe provoquée par l'épidémie sur les jeunes adultes. On ne dispose malheureusement pas de données par groupes d'âges quinquennaux pour la France entière à cette époque, mais en 1918 le taux de mortalité par grippe, très élevé chez les moins d'un an, atteint un deuxième maximum entre 20 et 40 ans. Le fort impact des grandes pandémies sur les jeunes tient au mécanisme de déclenchement de ces crises sanitaires majeures. En effet, la pandémie correspond à l'apparition d'un nouveau virus (H1N1 en 1918, H2N2 en 1957, H3N2 en 1968). Les personnes âgées peuvent avoir déjà été en contact avec un virus dont la structure se rapproche au moins en partie de celle du nouveau virus lors d'épidémies anciennes et en avoir gardé une certaine immunité, alors que pour les plus jeunes il n'existe aucune immunité même partielle [2]. Le virus de la grippe asiatique de 1957 était sans doute assez proche du virus qui prévalait à la fin du XIX^e siècle, ce qui explique que les plus de 75 ans furent relativement moins touchés par cette épidémie que les plus jeunes.

◆ L'épidémie de grippe A (H1N1) de 2009-2010

Dans ce contexte, on comprend qu'en 2009 la diffusion rapide d'un virus A de type H1N1 (comparable à celui de la grippe espagnole de 1918-1919) ait gravement préoccupé les autorités sanitaires mondiales. Le type H1N1 était réapparu au milieu des années 1970. En 1976, un virus de la grippe du porc de ce type a touché un camp militaire aux États-Unis, provoquant le décès d'un soldat. Les autorités américaines, craignant un début de pandémie, ont entamé une campagne massive de vaccination. Le virus s'est toutefois révélé peu contagieux et la campagne de vaccination a été rapidement arrêtée⁽⁴⁾. Le virus est resté présent, et depuis une trentaine d'années, les épidémies de grippe sont dues aux deux sous-types de virus A (H1N1 et H3N2), ainsi qu'au virus B. Le vaccin vise donc à protéger contre ces trois souches.

Au printemps 2009, l'apparition d'une nouvelle forme du virus de type H1N1 semblant particulièrement contagieuse et pathogène, a conduit à des mesures de prévention sans précédent dans le monde entier. Heureusement les prévisions pessimistes ont été démenties et l'épidémie s'est avérée beaucoup moins grave qu'annoncée, notamment envers les personnes habituellement non sujettes aux risques. En France, sur 312 décès enregistrés⁽⁵⁾, 263 ont touché des personnes présentant au moins un facteur de risque (affection respiratoire chronique, diabète, insuffisance cardiaque) [1]. Il n'en reste pas moins que l'épidémie de 2009-2010 présente un profil

(4) Il a été mis fin à la campagne d'autant plus vite qu'à l'époque on a observé un nombre accru de syndromes de Guillain-Barré, atteintes neurologiques soupçonnées d'être favorisées par la vaccination sans toutefois que la preuve n'en ait jamais été faite [2].

(5) Contrairement à la grippe saisonnière, pour laquelle nombre de décès ne sont pas directement classés comme dus à la grippe mais à ses complications, notamment respiratoires, le nombre de décès enregistrés en grippe A (H1N1) couvre probablement la quasi-totalité des décès dus à la maladie en France. En effet, la médiatisation et la surveillance très étroite de l'épidémie ont permis un dénombrement très précis des décès qui lui sont imputables.

par âge très semblable à celui observé durant les grandes pandémies. Près des trois quarts des personnes décédées de la grippe A (H1N1) avaient moins de 65 ans, alors que dans l'ensemble des 550 000 décès enregistrés en France chaque année, seulement 20% sont dans ce cas. Il s'agissait bien d'un type de virus contre lequel les plus jeunes possédaient moins d'immunité que leurs aînés, mais fort heureusement, sa virulence s'est finalement révélée moins importante qu'initialement annoncée.

Grâce en grande partie à la vaccination systématique des personnes âgées, la grippe saisonnière a vu sa létalité considérablement réduite dans les dernières décennies du XX^e siècle. Ce succès peut cependant être remis en cause du jour au lendemain par l'apparition de nouvelles souches virales contre lesquelles la population, et notamment les plus jeunes, ne disposera d'aucune immunité. Là aussi, le succès de la lutte contre la maladie dépendra de la rapidité avec laquelle un vaccin adapté pourra être mis au point et largement diffusé. De ce point de vue, l'alerte de 2009-2010 a pu servir de répétition générale. ■

RÉFÉRENCES

- [1] Vaux S. *et al.* - 2010, « Dynamique et impact de l'épidémie A (H1N1) 2009 en France métropolitaine, 2009-2010 », *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, (24-25-26), p. 259-264.
- [2] Buisson Y., Nicand E., Saliou P. - 2007, *La grippe en face*, Paris, Xavier Montauban SA.
- [3] Kaplan M., Webster R. - 1987, « L'épidémiologie de la grippe », in : *Les virus : de la grippe au SIDA*, Paris, Éditions Belin, p. 84-95.
- [4] Saliou P. - « Courte histoire du vaccin grippal », http://www.grog.org/documents/Courte_histoire_du_vaccin_grippal.pdf (Consulté le 13 septembre 2010).
- [5] Kroneman M., Paget W. J., van Essen G. A. - 2003, « Vaccination antigrippale en Europe : comment toucher les populations cibles et optimiser les vaccinations », *Eurosurveillance*, 8 (6) (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=418&LanguageId=1>).
- [6] Hirota Y., Kaji M. - 2008, « History of influenza vaccination programs in Japan », *Vaccine*, 26 (50), p. 6451-4.

RÉSUMÉ

Jusque dans les années 1970, une épidémie de grippe faisait directement de 10 000 à 20 000 morts, auxquelles il faut ajouter les décès dus aux complications de la maladie. La mise au point d'un vaccin efficace, constamment remanié en fonction des mutations du virus, a permis de diviser la mortalité par dix en France comme dans les autres pays industriels en 40 ans. Ce succès a été renforcé par la diffusion gratuite du vaccin auprès des personnes âgées, particulièrement sujettes aux complications létales.

Le XX^e siècle a connu trois grandes pandémies, liées à des recombinaisons majeures du virus : la grippe espagnole de 1918-1919, la grippe asiatique de 1957-1958 et la grippe de Hong Kong de 1968-1969. Les jeunes enfants et les jeunes adultes en ont particulièrement souffert. C'est aussi le cas de l'épidémie de grippe A (H1N1) de 2009-2010 pour laquelle deux personnes décédées sur trois avaient moins de 65 ans mais, fort heureusement, l'épidémie s'est révélée beaucoup moins grave qu'annoncée (312 décès en France).

Annexe 3

Interview du Premier Ministre Monsieur Jean Castex le 6 janvier sur BFM

L'interview peuvent être réécoutez ici : <https://www.youtube.com/watch?v=V3KRJvkPomU> :

(...)

Jean-Jacques Bourdin : Le pass vaccinal, je vais vous poser une question qui me taraude depuis quelques jours.

Jean Castex : Diable

Jean-Jacques Bourdin : Oui diable. Je prends le TGC, je suis vacciné, vacciné, j'ai mon schéma vaccinal total mais je suis positif, j'ai été testé la veille, est-ce que je pourrai voyager ?

Jean Castex : alors avec le schéma vaccinal, vous aurez donc votre schéma complet. Néanmoins si vous êtes positif vous irez voir votre médecin je suppose Monsieur Bourdin, bon.

Jean-Jacques Bourdin : Mais je me suis testé, je suis allé à la pharmacie, ou j'ai pris un autotest, je me suis testé positif.

Jean Castex : Oui eh bien je vous décommande de prendre le TGV

Jean-Jacques Bourdin : Bon. Et si je suis non vacciné et si je n'ai pas mon schéma vaccinal ?

Jean Castex : eh bien vous ne pourrez pas accéder.

Jean-Jacques Bourdin : Même si je suis testé négatif ?

Jean Castex : Mais oui. Pourquoi, encore une fois. Parce que, un, vous le savez très bien, vous pouvez... il faut ramener les choses à l'essentiel encore une fois...

Jean-Jacques Bourdin : Mais justement... il faut bien expliquer pourquoi ce pass vaccinal, moi j'aimerais savoir

Jean Castex : Mais les Français, ils comprennent les Français, que, avec le nouveau variant omicron, on peut effectivement, même en étant vacciné, c'était votre exemple, contracter la maladie, autrement dit être positif. D'accord, bien, on le sait ! Donc effectivement à un moment donné peut-être on a pu penser qu'être vacciné, avoir un schéma vaccinal complet, vous empêchait d'avoir la maladie, d'être positif. Ça diminue quand même hein, la possibilité de l'avoir, et la possibilité aussi, et c'est très important par rapport à votre question, de le transmettre. Mais surtout, surtout, qu'est-ce qui est le point central dans la lutte contre cette pandémie : c'est de savoir si vous pouvez avoir une forme grave de la maladie. D'abord pour vous, Monsieur Bourdin, mais aussi pour tout notre système hospitalier qui est dans une situation extrêmement tendue, nos soignants qui sont fatigués. Le sujet majeur c'est quand même d'être vacciné, car les chiffres sont très clairs Monsieur Bourdin, si vous êtes vacciné je reviens à vous exemple, même si vous êtes positif, si vous êtes vacciné vous avez vingt fois, vingt fois moins de chance...

Jean-Jacques Bourdin : de risque !

Jean Castex : Oui de risque, vous avez raison, d'aller en soin critique, c'est majeur, c'est le sujet majeur, d'ailleurs tous les débats s'ordonnent autour de ça, il faut aller à l'essentiel

Jean-Jacques Bourdin : Oui nous allons aller à l'essentiel effectivement l'utilité du pass vaccinal, c'est évidemment d'alléger la pression sur le système hospitalier. On est bien d'accord, c'est la première utilité du pass vaccinal ?

Jean Castex : C'est d'inciter je dirai, pardonnez-moi, à la vaccination, au maximum. Faire peser, comme on dit, faire peser la contrainte sur les non-vaccinés, plutôt que sur toutes celles et ceux, vous en faites partie, qui suivent les règles générales, c'est-à-dire ont un comportement citoyen, et civique, voilà c'est tout.

(...)

Annexe 4

**Comparaison de la pharmacovigilance des vaccins anti-COVID et des autres vaccins
Base VigiAccess de l'Organisation Mondiale de la Santé au 10 janvier 2022**

COVID-19	COVID-19 (Comirnaty, Spikevax et assimilés)	2947999	58,0%	58,0%
Vaccins obligatoires en France (fièvre jaune : Guyane)	Diphtérie, tétanos, coqueluche (Infanrix et assimilés)	219751	4,3%	23,1%
	Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio (Tetravac et assimilés)	70096	1,4%	
	Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, haemophilus (Pentavac et assimilés)	33682	0,7%	
	Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, haemophilus, hépatite B (Infanrix hexa et assimilés)	56689	1,1%	
	Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, hépatite B (Infanrix penta et assimilés)	11401	0,2%	
	Diphtérie, tétanos, polio (Revaxis et assimilés)	7488	0,1%	
	Tétanos seul	15201	0,3%	
	Coqueluche seul	2250	0,0%	
	Polio (Imovax Polio)	122965	2,4%	
	Infections invasives à méningocoques (Mencevax et assimilés)	130654	2,6%	
	Rougeole, rubéole, oreillons, varicelle (Proquad)	30747	0,6%	
	Rougeole	5868	0,1%	
	Oreillons	719	0,0%	
	Rubéole	2625	0,1%	
	Haemophilus influenzae (Act-HIB et assimilés)	89605	1,8%	
	Hépatite B (Genhevac et assimilé)	105819	2,1%	
	Infections invasives à pneumocoque (Pneumo 23 et assimilés)	241891	4,8%	
	Fièvre jaune (Stamaril et assimilés)	25581	0,5%	
	Vaccins non obligatoires	Choléra (Dukotal)	1889	
Encéphalite à tique (Ticovac et Encepur)		12054	0,2%	
Influenza (Fluad, Influvac et assimilés)		280259	5,5%	
BCG		37098	0,7%	
Encéphalite japonaise (Ixiaro)		4426	0,1%	
Hépatite A (Havrix et assimilés)		47510	0,9%	
Hépatites A et B (Twinrix)		11100	0,2%	
Leptospirose (Spirolept)		211	0,0%	
Varicelle et/ou zona		193420	3,8%	
Rougeole, rubéole, oreillons		162190	3,2%	
Papillomavirus		116395	2,3%	
Rage (Vaccin Rabique Pasteur, Rabipur...)		12454	0,2%	
Rotavirus gastroentérite (Rotarix...)		70863	1,4%	
Typhoïde (Typherix...)		15843	0,3%	
Total	5086743	100,0%	100,0%	

La liste des vaccins autres que contre le COVID-19 issue du document de référence du ministère de la Santé sur les vaccins : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf

Les différents vaccins classés par ordre croissant d'effets indésirables s'ordonnent ainsi :



Annexe 5

**Données de pharmacovigilance issues de la base de l'Agence Européenne du
Médicament EudraVigilance pour les vaccins Pfizer, Moderna et AstraZeneca
11 janvier 2022**

Terme anglais	Fatal	Not recovered / Not resolved	Not specified	Recovered / Resolved	Recovered/Resolved with sequelae	Recovering / Resolving	Unknown
Blood and lymphatic system disorders	613	24 359	-	17 120	665	14 887	9 665
Cardiac disorders	4 279	24 213	-	25 373	2 258	17 712	17 038
Congenital, familial and genetic disorders	60	306	-	142	26	94	259
Ear and labyrinth disorders	23	17 973	-	9 519	914	6 946	5 820
Endocrin disorders	16	1 227	-	332	83	528	638
Eyes disorders	103	17 773	-	14 470	1 239	9 714	9 484
Gastrointestinal disorders	1 456	62 991	-	120 692	3 206	61 043	37 483
Generar disorders and administration site disorders	10 205	211 765	-	382 763	8 190	202 370	154 031
Hepatobiliary disorders	201	935	-	650	65	849	964
Immune system disorders	141	4 420	-	11 651	389	5 260	5 641
Infections & infestations	3 385	26 788	-	28 047	1 731	22 381	44 181
Injury, poisoning and procedural complications	698	6 728	-	9 365	424	3 744	31 202
Investigations	1 073	17 433	-	26 103	876	13 792	17 050
Metabolism and nutrition disorders	645	7 552	-	8 576	390	5 429	5 606
Musculoskeletal and connective tissue disorders	571	121 785	-	167 030	4 596	94 406	50 954
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cyst and polyps)	253	961	-	239	67	264	1 061
Nervous system disorders	3 878	159 250	-	234 342	9 790	124 576	86 513
Pregnancy, puerperium and perinatal disorders	96	543	-	1 133	266	453	1 287
Products issue	8	119	-	112	11	45	231
Psychiatric disorders	438	16 720	-	18 374	822	10 075	13 724
Renal and urinary disorders	541	3 536	-	3 500	255	2 186	3 031
Reproductive system and breast disorders	18	41 445	-	21 064	1 077	12 170	17 633
Respiroty, thoracic and mediastinal disorders	3 949	37 913	-	36 409	2 180	27 347	27 750
Skin and subcutaneous tissue disorders	280	45 950	-	49 004	1 740	32 064	27 912
Social circumstances	75	2 641	-	1 413	88	514	2 507
Surgical and medical procedures	385	1 369	-	1 315	133	665	14 135
Vascular disorders	1 618	21 382	-	22 785	1 493	16 633	16 609
Total	35 008	878 077	-	1 211 523	42 974	686 147	602 409

Annexe 2

Interview de Monsieur Jean-Marc Sabatier, Directeur de Recherche au CNRS

Immunité, vaccins, effets indésirables, traitements : l'analyse de Jean-Marc Sabatier

Interview donnée au Média en ligne francesoir.fr

Que savons-nous de l'immunité ? Comment celle-ci se mobilise-t-elle lors d'une infection ou d'une vaccination ? Qu'est-ce que l'immunité innée non spécifique ? Et l'immunité adaptative ou acquise ? Comment les vaccins ont-ils été élaborés ? Ont-ils encore une efficacité sur les nouveaux variants ? Quelle dangerosité pour le nouveau variant Omicron ? Que sont les phénomènes ADE (Antibody Dependent Enhancement) et ERD (Enhanced respiratory disease) ? Qu'en est-il des effets secondaires de la protéine Spike vaccinale ? Des injections répétées et multiples peuvent-elles conduire à un dérèglement durable du système immunitaire ? Quel rôle la vitamine D peut-elle avoir sur la prévention de l'infection ?

Tels sont les grands thèmes abordés par Jean-Marc Sabatier, directeur de recherche au CNRS et docteur en biologie cellulaire et microbiologie, affilié à l'institut de neuro physiopathologie à l'université d'Aix-Marseille, avec qui nous nous sommes entretenus.

Bonjour professeur Sabatier. Vous êtes directeur de recherche au CNRS et docteur en biologie cellulaire et microbiologie, affilié à l'Institut de neuro physiopathologie à l'Université d'Aix-Marseille. Vous avez participé aux nouvelles études de modélisation aux côtés des chercheurs et des professeurs Jacques Fantini, Patrick Guérin, Nouara Yahi, Fodil Azzaz et Henri Chahinian.

Oui, c'est ça.

Cette étude a porté sur les nouveaux variants, l'efficacité des vaccins en fonction des nouveaux variants, les réponses immunitaires, cellulaires et humorales. Et pour ces dernières, ce qu'on appelle l'équilibre entre les anticorps neutralisants et les anticorps facilitant l'infection. Il existe un sujet qui n'est peut-être pas connu de tout le monde. Lorsqu'on pense anticorps, on pense neutralisation. Ce qui est peut-être une erreur. Pouvez-vous nous rappeler ce qui se passe lors d'une infection ou d'une vaccination avec les différents types d'anticorps.

Oui. Lorsque vous injectez un antigène à un hôte ou bien un vaccin qui va produire l'antigène — c'est le cas, par exemple, des vaccins à ARN messager ou à adénovirus qui vont produire la protéine Spike, vous présentez l'antigène, la protéine Spike, au système immunitaire. Le système immunitaire se mobilise pour combattre cet antigène. Il apprend à le reconnaître par la vaccination. Le système immunitaire a deux bras. Le premier, l'immunité humorale, qui repose sur les anticorps. Le second, qui repose sur l'immunité cellulaire. Ce sont deux immunités qui marchent de concert.

La première fois que l'organisme rencontre un antigène ou le virus, c'est l'immunité innée qui se met en route. C'est une immunité qui est tout d'abord immédiate, c'est-à-dire dès qu'on est en contact du microbe (cela peut être un virus, mais aussi une bactérie, un parasite ou un champignon). Elle est aussi dite non spécifique, c'est-à-dire qu'elle va être globalement la même, quel que soit le microbe auquel on est confronté. Cette immunité implique un certain nombre de types de cellules du système immunitaire, principalement les monocytes circulants, les macrophages, les cellules dendritiques, les granulocytes. Dans les granulocytes, il y a les granulocytes éosinophiles, les neutrophiles, les basophiles et les mastocytes. Et puis aussi les cellules NK (Natural Killer = cellules tueuses), qui sont à l'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative ou acquise. Cette immunité innée est immédiate et très puissante, notamment chez les enfants.

En ce qui concerne l'immunité adaptative ou acquise, celle-ci se déclenche quelques jours (environ 4 jours) après l'immunité innée, elle est spécifique au microbe, et s'inscrit dans la durée. Elle repose sur les lymphocytes B qui produisent les anticorps (l'immunité humorale) quand ils sont activés en plasmocytes ainsi que sur des lymphocytes T CD8 cytotoxiques, donc, qui expriment le récepteur CD8. Et ce sont des cellules qui sont impliquées aussi dans la reconnaissance des antigènes microbiens lorsqu'ils sont exprimés à la surface des cellules infectées, en l'occurrence la protéine Spike et les autres antigènes viraux dans le cadre d'une infection naturelle.

Si l'on prend l'exemple du Sars-CoV-1 de 2002, les personnes qui l'ont contracté étaient toujours immunisées 17 ans après.

Oui, tout à fait. Grâce à cette immunité adaptative ou acquise (lymphocytes T CD8+ et lymphocytes B) qui a la caractéristique d'être spécifique. Elle est déclenchée plus tardivement que l'immunité innée, plusieurs jours après qu'une personne a contracté le virus.

Ce qu'on appelle l'immunité humorale, celle testée avec une sérologie, ce sont les anticorps, les immunoglobulines G, A et M (les IgG, les IgA et les IgM). Cette immunité humorale baisse au bout de quelques mois — raison pour laquelle il est demandé d'effectuer des rappels de vaccination. Pour cette immunité humorale, il y a trois sortes d'anticorps.

Oui, il y a trois sortes d'anticorps. Si on se focalise sur l'immunité humorale, c'est-à-dire sur la production d'anticorps... Lorsque l'organisme voit un antigène, il va produire globalement trois types d'anticorps. Il va y avoir des anticorps neutres, c'est-à-dire qu'ils sont capables, par exemple, de se fixer sur la protéine Spike. Mais a priori, ils ne vont rien faire. On pourrait penser qu'ils ne servent à rien. Ils ne protègent pas de l'infection, ils sont produits, mais ils ne sont pas neutralisants.

Le deuxième type d'anticorps qui sont produits sont des anticorps neutralisants. Ce sont ceux-ci qui sont importants dans le programme de vaccination. Et ce sont ces anticorps qu'on cherche à produire avec les rappels à la vaccination. On essaie d'avoir un maximum d'anticorps neutralisants parce que ce sont ces anticorps qui se fixent sur les virus et qui les empêchent d'infecter les cellules. Ils neutralisent l'infection.

Et puis, vous avez le troisième type d'anticorps : les anticorps facilitants. Ces derniers vont faire exactement l'inverse des anticorps neutralisants. Ils vont faciliter l'infection des cellules par le virus. Ils sont donc problématiques et on n'en veut absolument pas dans le cadre de la vaccination.

Aujourd'hui, il y aurait des problèmes avec le vaccin qui a été élaboré à partir de la souche sauvage de Wuhan. Le virus mute sans cesse et lorsque les mutations sont très importantes, on parle de variants. Depuis bientôt deux ans, il y a eu quelques variants et quelques sous-variants. Et l'étude à laquelle vous avez participé, avec les autres chercheurs, montre que ce sont bien plus les anticorps facilitants que neutralisants qui apparaissent avec les nouveaux variants.

Oui, c'est ça. Lorsque vous injectez une composition vaccinale dans le cadre des vaccins à ARNm ou à adénovirus, vous faites produire par vos cellules de la protéine Spike. Cette protéine Spike, présentée au système immunitaire, possède un certain nombre de domaines au sein de la protéine que le système immunitaire reconnaîtra (il s'agit d'épitopes).

Quand le système immunitaire voit la protéine Spike, il ne la reconnaît pas dans son intégralité. Si vous imaginez par exemple que la protéine Spike est un collier de perles et que chaque perle est un résidu d'acide aminé, vous avez un collier qui fait 1 273 perles correspondant aux 1 273 résidus d'acides aminés de la protéine Spike. Pour autant, le système immunitaire ne va pas reconnaître toutes les perles du collier. Il va reconnaître des groupes de perles. Il faut savoir aussi qu'il existe globalement 20 types de perles différentes permettant de fabriquer un collier, certaines de ces perles pouvant être modifiées.

Comme il s'agit d'un enchaînement de perles, le système immunitaire va reconnaître un domaine du collier où il y a, par exemple six perles, un autre domaine où il y en a, par exemple, sept ou huit. Et ces domaines sont répartis le long du collier.

Le système immunitaire peut aussi reconnaître des arrangements de perles dans l'espace, c'est-à-dire que vous pouvez avoir dans le collier, des perles qui sont éloignées au sein du collier, mais qui se trouvent proches dans l'espace du fait de la forme particulière du collier.

Et vous pouvez avoir un anticorps qui va être dirigé contre plusieurs perles qui sont dans des endroits différents du collier mais qui sont proches dans l'espace. Ces perles constituent un épitope conformationnel. Ainsi, au niveau de la protéine Spike, il y a des domaines que l'on appelle épitopes conformationnels qui vont être reconnus par des anticorps dirigés contre des arrangements de perles qui sont normalement éloignées au sein du collier.

Par exemple, l'anticorps va éventuellement reconnaître la perle qui est en position 1 et une perle en position 100 ou une perle en position 250. En résumé, l'anticorps reconnaît soit des épitopes linéaires, c'est-à-dire des enchaînements de perles successives, par exemple, il va reconnaître de la perle 7 à 14 (donc les perles 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Et il y a d'autres anticorps conformationnels, donc dirigés contre des épitopes conformationnels, qui pourraient reconnaître, par exemple, la perle 10, 12, 120, 250. Mais est-ce que toutes celles-là se retrouvent dans l'espace très proche ? Cela peut se produire parce que le collier a pris une forme spécifique dans l'espace, c'est-à-dire une certaine structure tridimensionnelle qui rapproche ces perles. Et à ce moment-là, vous avez le système immunitaire qui peut reconnaître un tel domaine.

Ainsi, il y a des régions dans la protéine Spike — ou dans d'autres protéines — qui sont immunosilencieuses, c'est-à-dire que le système immunitaire ne voit pas. Lorsque vous faites produire par l'organisme de la protéine Spike avec des ARN messager (par exemple, dans le cas des vaccins Pfizer/BioNTech, ou Moderna), il va produire ce long collier de 1273 perles et le système immunitaire va spontanément reconnaître des domaines, c'est-à-dire des groupements de perles, que ce soit des groupements séquentiels (perles qui se suivent) ou bien alors des perles spatialement proches. Et donc les anticorps produits vont reconnaître certains domaines appelés épitopes B (reconnus par les lymphocytes B). Et ce sont des domaines qui vont générer la production d'anticorps qui peuvent être soit neutres, soit neutralisants, soit facilitants.

Vous avez écrit dans l'étude que les anticorps neutralisants sont reconnus de façon très aléatoire en fonction des variants, tandis que les anticorps facilitants sont conservés chez tous les variants en circulation. Et si nous reprenons l'histoire avec tous les grands variants que nous avons eus et que nous les confrontons à la vaccination, savons-nous jusqu'à quel variant la vaccination a fonctionné ?

C'est une dérive progressive. La transition n'est pas flagrante. Il s'agit d'une analyse prédictive, c'est-à-dire que ce n'est pas basé sur de l'expérimentation, ce ne sont pas des constatations de phénomènes de facilitation qui ont été observés avec tel variant et pas un autre. Ce sont des prédictions par rapport aux différents sites antigéniques, c'est-à-dire aux différents épitopes qui ont été décrits sur des variants.

Pour le Sars-CoV-1 de l'épidémie de 2002, il y a des études qui ont été réalisées et certains épitopes facilitants ont été mis en évidence. Cela signifie que ce sont des régions de la protéine Spike du Sars-CoV-1, de l'ancien coronavirus, dont on sait qu'elles font produire des anticorps qui, à la place de neutraliser l'infection, vont faciliter l'infection. Donc, ce sont des épitopes dit facilitants qui suivent le phénomène ADE. ADE c'est l'abréviation de Antibody-Dependent Enhancement ce qui signifie : facilitation de l'infection par les anticorps.

Un membre de l'équipe de chercheurs a expliqué pourquoi la forme avait été plus grave à Wuhan qu'ailleurs. Certaines personnes en Chine avaient été déjà infectés par le Sars-CoV-1 de 2002-2003. Et lorsque le Sars-CoV-2 arrive à Wuhan fin 2019, l'infection a été plus grave puisque c'était des anticorps facilitants qui existaient avec le nouveau coronavirus.

Oui. Pour vous expliquer schématiquement, quand vous présentez un virus, par exemple le virus Sars-CoV-2 de Wuhan, à votre système immunitaire, vous allez produire des anticorps contre cette protéine Spike de Wuhan. Il s'agit de la structure du virus de 2019. Celui-ci a des épitopes bien définis au niveau de sa protéine Spike puisque la souche est bien caractérisée. Par conséquent, il y a des domaines qui sont facilitants, d'autres neutralisants et neutres. Vous allez donc avoir à la fois des épitopes B qui sont neutres, des épitopes B qui vont être neutralisants et des épitopes B qui vont être facilitants. Le système immunitaire a répondu de manière classique et il n'y a pas de problème spécifique à ce stade. Le problème peut survenir ultérieurement et se produire lorsque vous êtes infecté par un autre sérotype viral, c'est-à-dire par un autre variant du Sars-CoV-2 qui va suivre le phénomène ADE, c'est-à-dire pour lequel le phénomène ADE de facilitation par les anticorps existe. À ce moment-là, c'est problématique parce que vous allez avoir des anticorps qui vont faciliter l'infection. Ce qui signifie que si les personnes qui ont été vaccinées avec le vaccin fait à partir du virus Sars-CoV-2 d'origine, celui de Wuhan, sont infectées par la suite par un autre variant (Delta, Omicron ou autre), elles pourraient faire des formes plus sévères de la maladie, justement parce que ces anticorps facilitants sont là (ces anticorps facilitants vont se fixer sur le nouveau variant/sérotype du virus). Ces complexes entre le nouveau virus et les anticorps facilitants vont être reconnus par des cellules de l'immunité innée, notamment les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques parce que ces cellules ont à leur surface un récepteur appelé Fc-gamma R2A (voire même un autre récepteur Fc-gamma R2B), qui a la particularité de reconnaître la fraction constante des anticorps.

Les anticorps présentent une structure schématique en Y. Vous avez les deux barres du Y qui contiennent à leurs extrémités les paratopes. Ces paratopes sont tous deux identiques et reconnaissent les épitopes, c'est-à-dire des régions de la protéine Spike contre lesquels ils sont dirigés. Et la barre du Y, la fraction constante de l'anticorps, va être reconnue par le récepteur Fc-gamma R2A (voire Fc-gamma R2B). Ainsi, les cellules du système immunitaire inné (monocytes, macrophages, cellules dendritiques) qui expriment ces récepteurs vont reconnaître les complexes binaires de l'anticorps facilitant fixé sur le virus, et vont phagocyter ces complexes dans le but de neutraliser le virus. En faisant cela, les cellules s'infectent elles-mêmes avec le nouveau variant du Sars-CoV-2.

En d'autres termes, ces anticorps facilitants vont faire l'inverse des anticorps neutralisants : ils vont aider le virus à infecter ces cellules du système immunitaire, et favoriser l'infection des cellules dendritiques, des monocytes, et des macrophages. Tout cela étend encore le tropisme cellulaire du virus, puisque le phénomène ADE aide aussi le virus à infecter de nouveaux types cellulaires. Ce phénomène rend le virus plus dangereux parce qu'il facilite l'infection.

Dans ce cas, si on peut penser que la vaccination pouvait avoir une action sur la souche sauvage et peut-être sur quelques variants qui venaient juste après elle, qu'en est-il pour les nouveaux variants ?

La balance anticorps neutralisants/anticorps facilitants était favorable pour les variants Alpha et Beta du Sars-CoV-2. Pour les derniers variants dont le Gamma, Delta, Lambda et Mu, c'est la tendance inverse qui s'observe, avec une balance anticorps neutralisants/anticorps facilitants défavorable. Cela signifie que la balance est plus favorable en faveur des anticorps facilitants par rapport aux anticorps neutralisants alors qu'initialement la balance anticorps neutralisants/anticorps facilitants était très favorable aux anticorps neutralisants, c'est-à-dire que le vaccin était efficace en termes de neutralisation. Il y a eu une dérive progressive qui a conduit à une balance anticorps neutralisants/anticorps facilitants défavorable.

Et lorsqu'on va faire des rappels vaccinaux multiples (troisième, quatrième, voire cinquième injection, etc.), le rapport bénéfice/risque de la vaccination va être de plus en plus défavorable. À vouloir trop protéger en faisant produire des anticorps neutralisants, finalement, on fait l'inverse. On va donc augmenter la proportion d'anticorps facilitants par rapport aux anticorps neutralisants. Nous n'aurons plus de protection vaccinale, mais au contraire une facilitation vaccinale, avec une infection cellulaire facilitée. Ainsi, les personnes qui seront infectées par les nouveaux variants pourront faire des formes plus sévères que si elles n'étaient pas vaccinées. Heureusement, le très contagieux variant Omicron, qui se répand actuellement à travers le monde, est peu dangereux avec une létalité à ce jour 7 fois inférieure à celle du variant Delta (encore majoritaire), lui-même 4 fois moins létal que le virus d'origine de Wuhan. L'émergence de variants du Sars-CoV-2 de moins en moins létaux, bien que plus contagieux, rend le phénomène ADE moins problématique.

Vous et les autres chercheurs avez décidé de publier une étude en pré-print afin que le vaccin soit adapté au plus vite puisque le vaccin actuel pose de sérieux problèmes d'efficacité et d'innocuité.

C'est exact, en voulant améliorer l'immunité des personnes vis-à-vis du Sars-CoV-2 avec des rappels vaccinaux basés sur une protéine Spike obsolète (car issue du virus initial de Wuhan qui ne circule plus depuis près de 18 mois), on fait l'inverse, c'est-à-dire qu'on va les fragiliser. Les personnes infectées par certains variants pourraient ainsi développer plus facilement des formes sévères ou létales de la maladie.

Compte tenu de ce que nous venons de dire et des propriétés de ce virus qui mute rapidement, la vaccination est-elle l'outil approprié. Et même si la fabrication d'un nouveau vaccin peut aller plus vite avec la technique ARN messenger, la rapidité de mutation du virus ne va-t-elle pas mettre en échec la vaccination ?

Il y a deux choses. Nous avons une chance (relative) avec le Sars-CoV-2. Nous observons une évolution classique en virologie, puisque ces virus deviennent de plus en plus infectieux, mais de moins en moins méchants. Les nouveaux variants (Delta, Omicron) sont capables d'infecter plus facilement les cellules et se propagent donc plus vite grâce à une contagiosité supérieure. Ils évoluent pour être plus contagieux. Mais parallèlement, on voit que les variants émergents (Omicron) sont de moins en moins virulents et létaux. Ces variants apparaissent à un rythme accéléré du fait de la pression de sélection exercée par la vaccination, notamment en période pandémique.

Effectivement, on l'a vu avec le Delta, qui était beaucoup plus contagieux. Si nous reprenons l'index calculé par le professeur Jacques Fantini pour Omicron, il arrive au résultat que le variant Omicron serait pratiquement 3 fois moins contagieux que le Delta. Dans ce cas, s'il est moins contagieux, est-ce que ça veut dire qu'il est plus dangereux ? Pour le moment, on n'en a pas l'impression. Puis il ajoute dans une dernière étude qu'Omicron ne devrait s'imposer que localement et que Delta devrait rester dominant puisque le T- Index de Delta est de 10,67 alors

que celui d'Omicron est de 3,90. Je voulais avoir votre impression, savoir ce qu'il en est aujourd'hui, puisque cette étude a déjà quelques jours et que les choses vont très vite. Et aussi reprendre une réflexion du professeur Bernard la Scola qui dit qu'un virus, par exemple Delta est très transmissible au départ mais que les choses peuvent changer lorsqu'il arrive en fin de course. Or, Delta a déjà contaminé beaucoup de gens.

En effet, le variant Delta reste très présent au niveau mondial, mais est en passe d'être supplanté par le variant Omicron.

Les données actuelles suggèrent fortement que le variant Omicron supplantera Delta dans un avenir proche. Sa progression dans les divers pays est spectaculaire, notamment dans les pays pour lesquels le taux de vaccination est très élevé. Ce variant est particulièrement résistant aux vaccins et son tropisme muqueux pour les voies aériennes supérieures le rend moins accessible au système immunitaire mais aussi moins dangereux et plus transmissible que d'autres variants.

Le T-index d'Omicron est de 3,90. Il est donc bien moins grand que celui de Delta, qui est de 10,67 et qui a donc une transmissibilité presque 3 fois plus grande. Cependant, malgré ce facteur, compte tenu du fait que Delta est présent déjà depuis plusieurs mois et dans le monde entier, peut-on imaginer que Delta est en bout de course et qu'Omicron puisse prendre le relais et s'imposer comme étant le nouveau variant dominant ?

Oui, Omicron devrait rapidement prendre le relais du Delta. Ce qui est important, c'est que sa dangerosité est moindre que le Delta, et bien sûr, bien moindre que la souche initiale de Wuhan. Le Delta est à peu près quatre fois moins dangereux que la souche de Wuhan qui a disparu en quelques mois, et qui ne circule plus depuis environ 18 mois. Le variant Omicron ne semble pas dangereux en termes de létalité. Il se répand à grande vitesse depuis quelques semaines bien que la souche ait déjà été détectée il y a des mois. La faible létalité du variant Omicron à ce jour montre clairement qu'il induit principalement des formes légères de la Covid-19. Ainsi, Omicron n'est clairement pas pire que Delta du point de vue de la dangerosité. Les souches deviennent de plus en plus contagieuses, mais dans tous les cas, elles deviennent parallèlement de moins en moins dangereuses.

Comme ils ont relancé la campagne de vaccination également en Angleterre et si je prends en compte toute votre analyse avec les anticorps facilitants qui dominent avec ce nouveau variant, peut-on penser qu'Omicron va s'imposer et que son installation puisse être facilitée par cette campagne de 3^e dose ?

Oui, parce que plus on va vacciner et multiplier les doses de rappel, plus on va sélectionner les variants qui sont résistants au vaccin, à savoir les variants qui vont émerger de la vaccination. Comme Omicron n'est pas très méchant, ce n'est pas vraiment gênant.

En revanche, ce qui est le plus préoccupant au regard de la vaccination et qui m'inquiète le plus, ce n'est pas dans l'immédiat le phénomène ADE, c'est la toxicité qui est liée à la protéine Spike vaccinale. Si vous voulez qu'un vaccin soit un très bon vaccin, il faut qu'il réponde à deux choses. Il doit d'abord être efficace contre le microbe contre lequel il est dirigé, donc ici efficace dans la neutralisation du Sars-CoV-2. Efficace aussi bien pour neutraliser l'infection cellulaire que pour bloquer la transmission du virus d'une personne infectée vers une personne saine, non-infectée. Et l'autre point vraiment très important, c'est qu'il y ait une innocuité vaccinale, c'est-à-dire que le vaccin ne soit pas dangereux pour l'organisme qui le reçoit. En d'autres termes, qu'il n'ait pas d'effets secondaires liés à l'injection du vaccin. Il doit être sûr, non dangereux pour l'organisme du vacciné. Et là, actuellement, ce n'est pas le cas.

Nous voyons énormément d'effets secondaires à très court terme, avec des myocardites, des péricardites, des syndromes de Guillain-Barré.

Des thromboses, des thrombocytopenies, des myocardites et péricardites, des maladies auto-immunes par exemple des diabètes, de l'hémophilie acquise, des thyroïdites de Hashimoto, des scléroses-en-plaques, des sclérodermies, des polyarthrites rhumatoïdes, et autres. Ainsi de nombreuses maladies auto-immunes apparaissent ou s'aggravent. Idem pour les cancers et troubles neurologiques.

Si je reviens aux différents diabètes, le diabète de type 2 est dû à une intolérance au glucose tandis que le diabète de type 1 est d'origine auto-immune. On voit les deux qui apparaissent. Pour ma part, c'est sur l'émergence de toutes ces maladies que j'ai alerté.

Ces rappels multiples sont à haut risque pour la santé — à plus ou moins long terme — des personnes qui les reçoivent. Pourquoi ? Parce que l'efficacité vaccinale est devenue quasiment obsolète tandis que les effets délétères visibles et encore invisibles de la protéine Spike sont toujours bien présents et s'intensifient au fil des rappels. Si au départ, il est vrai que le vaccin était capable de neutraliser le virus, aujourd'hui, en revanche, l'efficacité vaccinale est en train s'effondrer. Là, l'efficacité vaccinale réelle est voisine de 20 ou 30 %. Bientôt, dans quelques mois, ce sera proche de zéro, c'est-à-dire qu'elle ne va protéger ni de l'infection ni de la transmission. On le voit déjà. On dit que ça protège contre les formes graves, contre les formes létales de la maladie, ceci est fort probable mais cette protection disparaît également au cours du temps.

On dit que le vaccin protège des formes graves. Si l'on reprend les essais cliniques de Pfizer, on constate qu'il y avait zéro mort dans le groupe placebo et zéro mort dans le groupe qui a reçu le vaccin. Et j'ai appris qu'en épidémiologie, on définit les formes graves par rapport aux décès. Comment dans ce cas, affirmer que le vaccin protège des formes graves ?

Ceci n'est pas clair parce que récemment, j'ai vu que dans leurs essais, il y avait eu des morts dans les deux groupes. Ces essais prennent un certain temps et comme il y avait des personnes assez âgées et/ou avec comorbidités, il est normal qu'il y ait eu des morts. Et apparemment, il y a eu légèrement plus de morts dans les groupes des vaccinés par rapport aux non vaccinés. Le problème est que depuis, ils ont fait vacciner toutes les personnes qui servaient de contrôle, les non-vaccinées. Ils ont biaisé la chose, en disant qu'il fallait protéger les personnes qui n'avaient pas été vaccinées. Donc ces personnes ont eu droit à des doses de vaccin Pfizer. Et cela pose un problème parce qu'on ne peut plus comparer formellement les populations, les cohortes de vaccinés par rapport aux cohortes de non-vaccinés, parce que finalement, tout le monde a été vacciné.

Au départ, il y a eu un groupe placebo et un groupe de vaccinés et un peu plus tard, on a vacciné tout le monde. Ce qui fait que sur le long terme, on ne peut plus comparer, c'est bien ça ?

Oui, personnellement, je pense que ça a été probablement volontaire parce qu'on ne peut plus revenir dessus. Et cela ne veut plus rien dire parce qu'on ne peut plus étudier ça de près.

C'est presque une fraude ?

C'est quelque part frauduleux si c'est avéré. De toute façon, avec ce vaccin, tout n'est pas vraiment clair. Ce qui est clair, c'est qu'avec tous les problèmes d'effets secondaires rapportés, s'il s'agissait de "vaccins normaux", il n'y aurait jamais eu d'autorisation de réaliser puis de poursuivre une vaccination de masse à l'échelle planétaire, avec des rappels multiples. Je veux dire par là que ces vaccins auraient déjà été arrêtés puisque les effets secondaires sont multipliés par 10 par rapport à n'importe quel autre vaccin existant. Une multiplication par 10 par rapport à des vaccins classiques qui sont utilisés depuis 20 ou 30 ans, alors que pour celui-ci, on a une utilisation de la fin de l'année 2020 à 2021. De plus, les effets secondaires relatifs à la vaccination doivent être fortement sous-estimés. Il y a bien un problème de dangerosité potentielle du vaccin, notamment pour l'immunité innée des vaccinés.

Si on reprend un peu les événements, on s'aperçoit que toutes les barrières de sécurité ont sauté. Peter McCullough, qui a participé à plusieurs certifications aux États-Unis pour la Food and Drug Administration (FDA), disait qu'en 1976, le vaccin contre la grippe porcine avait été arrêté au 25^e mort alors qu'un quart de la population américaine était déjà vaccinée. Et après cet arrêt, il y a eu quelques morts en plus puisqu'ils sont arrivés à 54. Aujourd'hui, avec cette vaccination contre le Sars-CoV-2, il semble que le nombre de morts est plus important tandis que le problème est mondial.

Oui, il y aurait possiblement des centaines de morts dus au vaccin via une toxicité de la protéine Spike produite.

Vous avez écrit que les enfants, du fait de leur système immunitaire ne risquaient rien. Il me semble que c'est effrayant de vacciner les enfants, les adolescents et même les personnes jeunes surtout avec ces rappels.

En effet, et c'est la raison pour laquelle je souhaite alerter parce qu'à ce jour, ils sont partis pour faire des doses de rappel, comme aux États-Unis et d'autres pays. Nous venons à peine de commencer la troisième dose et déjà les autorités, notamment le professeur Delfraissy, parlent de la quatrième dose. On voit bien qu'on est parti pour de multiples injections de rappel.

Néanmoins, il y a des voix qui commencent à s'élever contre ces injections multiples un peu partout dans le monde. Par exemple, il y a eu un comité consultatif de sécurité des vaccins en Israël qui s'est très récemment opposé en émettant un avis défavorable sur la quatrième dose.

Il faut comprendre que ce type de rappel n'a pas de sens, puisque le vaccin actuel est toujours basé sur la protéine Spike du virus de Wuhan qui a disparu, et l'efficacité des vaccins dits de première génération est en train de s'effondrer complètement.

Or, ce n'est pas anodin de faire produire cette protéine Spike par les vaccins à ARNm ou à vecteurs viraux. On vous explique que l'on fait un rappel avec une troisième dose vaccinale, puis éventuellement une quatrième dose, afin d'augmenter le taux des anticorps neutralisants. Mais le problème majeur, c'est que lorsqu'on fait un rappel de vaccin pour faire produire cette protéine Spike par nos cellules, on va également faire produire des anticorps facilitants. Il existe également une toxicité directe de la protéine Spike produite.

Et plus la molécule est longue — ce qui est le cas de la protéine Spike qui est une grande molécule, plus il y a de chances de faire produire des anticorps facilitants, car on multiplie le nombre d'épitopes. En d'autres termes, plus la molécule est longue et plus on a de sites qui vont être potentiellement reconnus par le système immunitaire.

Si, par exemple, vous travaillez sur une protéine Spike très raccourcie qui fait 50 résidus d'acides aminés, vous aurez peut-être un ou deux épitopes. Par conséquent, en l'injectant, vous allez produire des anticorps contre une ou deux région(s). En revanche, si vous produisez une molécule qui est très longue, il va y avoir de nombreux anticorps dirigés contre différentes régions de la molécule. Plus la molécule est longue et plus vous aurez d'épitopes : des épitopes à la fois neutralisants, mais également facilitants et des épitopes neutres.

Proportionnellement, la région du RBD (Receptor Binding Domain), c'est-à-dire la région de la protéine Spike qui reconnaît le récepteur ECA2 (enzyme de conversion de l'angiotensine-2) des cellules cibles, est assez limitée. Et pour le reste, à l'exception de la région N-terminale, le NTD, pour laquelle il y a aussi des anticorps neutralisants, vous avez potentiellement pas mal d'épitopes facilitants. Par conséquent, si avec un rappel de troisième ou de quatrième dose, vous augmentez par exemple la proportion d'anticorps neutralisants d'un facteur 10, peut-être que vous allez augmenter d'un facteur 20

ou 30 la proportion d'anticorps facilitants. Donc le rapport bénéfice/risque diminue, c'est-à-dire que la balance anticorps neutralisants/anticorps facilitants devient encore plus défavorable. Et, bien évidemment, plus il y aura d'injections et plus cela deviendra défavorable. Le risque majeur étant, je tiens à le rappeler, le dérèglement de l'immunité innée et autres effets délétères induits par la protéine Spike vaccinale.

Est-ce que l'on contrarie la nature ? Si l'on reprend les choses, ce virus devient de moins en moins virulent à mesure qu'il mute. Cependant, une vaccination inappropriée pourrait-elle contrarier Mère Nature et, si tel était le cas, pourrait-on en finir moins facilement avec ce virus ?

Oui, tout à fait. Les injections avec les vaccins de première génération pourraient et devraient être arrêtées. Les variants actuellement présents, le Delta et l'Omicron, sont beaucoup moins dangereux. Si quelques personnes — les plus fragiles — peuvent faire des infections plus graves, la létalité devrait être très faible et pour la très grande majorité des personnes qui contracteront ces variants, l'infection devrait être bénigne.

En revanche, si on continue à injecter toute la population avec des rappels multiples de ces vaccins qui sont dépassés puisqu'ils sont de première génération et qu'ils reposent sur la protéine Spike de Wuhan, on pourrait augmenter les pathologies et la létalité de façon importante à plus ou moins long terme. Et à la place d'être à une fraction de pourcent de mortalité, il pourrait y avoir beaucoup plus — en pourcentage — de formes mortelles.

Cependant, au-delà du phénomène ADE qui est inquiétant, l'autre problème de ces rappels est en rapport avec une action directe de la protéine Spike. Cette protéine Spike vaccinale n'est pas parfaite. L'une des raisons à cela vient des modifications vraisemblablement inappropriées faites sur la protéine Spike. Il y a eu deux modifications : en positions 986 et 987. Ils ont introduit deux résidus de proline.

La protéine Spike vaccinale a un problème majeur qui la rend dangereuse pour les gens vaccinés. Le danger vient du fait qu'il y a une certaine proportion de cette protéine Spike qui est capable de reconnaître le récepteur ECA2 (l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, qui est le récepteur reconnu par le virus). En effet, le virus Sars-CoV-2 se fixe sur le récepteur ECA2 via sa protéine Spike. Et ce récepteur, lorsqu'il fonctionne normalement en l'absence de virus, a une fonction de dégradation d'une hormone appelée l'angiotensine 2. Mais lorsque le virus est présent et qu'il occupe le site (il se fixe sur le récepteur ECA2), celui-ci va gêner la dégradation de l'angiotensine 2.

Cela va entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'angiotensine 2. Il y a moins d'angiotensine 2 dégradée, donc sa proportion augmente. Cette angiotensine 2 a son propre récepteur qui s'appelle AT1R. Comme il va y avoir un excès d'angiotensine 2 en présence du virus — puisque le virus occupe le récepteur ECA2 gênant ainsi la dégradation de l'angiotensine 2, cet excès d'angiotensine 2 va suractiver le récepteur AT1R. Et c'est ce récepteur-là qui est délétère puisqu'il est responsable des maladies Covid-19.

Ce récepteur seul est à l'origine de l'activation de nombreuses voies métaboliques qui peuvent être très délétères sur l'organisme. Il s'agit de voies métaboliques indispensables pour un fonctionnement normal du corps humain, c'est-à-dire que ce récepteur est nécessaire au bon fonctionnement du corps humain. Par conséquent, lorsqu'il est suractivé soit par le virus, soit la protéine Spike vaccinale, il se met à dysfonctionner. Étant lié à de nombreux organes et tissus qu'il contrôle, celui-ci devient très délétère.

Et c'est ce qu'on observe parfois avec les personnes vaccinées qui ont des effets secondaires majeurs, qui peuvent être gravissimes. Heureusement, ces effets restent rares. À mon avis, ce sont essentiellement des personnes carencées ou insuffisantes en vitamine D, ou des personnes qui présentent des comorbidités importantes qui subissent des effets secondaires. Celles-ci

peuvent faire des thromboses, des coagulopathies, des maladies auto-immunes, et autres pathologies. Un arrêt cardiaque, bien qu'extrêmement peu probable, est théoriquement possible (via un syndrome de détresse respiratoire aiguë) suite à la vaccination. Tout cela parce que la protéine Spike vaccinale est capable, dans une certaine proportion, de se fixer sur le récepteur ECA2. Et en se fixant sur ce récepteur, elle fait la même chose que le virus, c'est-à-dire qu'elle suractive le récepteur AT1R. Ce récepteur AT1R est hypertensif, c'est-à-dire qu'il provoque une hypertension des vaisseaux sanguins. Il est également pro-inflammatoire, c'est-à-dire qu'il lance l'orage de cytokines qui est très délétère (l'orage de cytokines est la production d'interleukine-6, d'interleukine-1-béta, de TNF-alpha, d'interféron-gamma, etc.). Ce récepteur AT1R suractivé peut également provoquer un stress oxydatif puisqu'il fait produire des particules réactives de l'oxygène qui sont très délétères pour les mitochondries et les cellules parce qu'elles les mettent en apoptose. L'apoptose, c'est la mort cellulaire programmée.

C'est ce qu'on appelle le suicide des cellules ?

C'est exact. L'apoptose, ce sont les cellules qui se mettent en condition de mort cellulaire avec une fragmentation du matériel génétique et une destruction des centrales énergétiques de la cellule, les mitochondries. Et cela est associé à un relargage de ce qu'on appelle les ROS (Reactive Oxygen Species), c'est-à-dire les particules réactives de l'oxygène. Ce qui se passe, c'est que ce récepteur AT1R qui est suractivé par un excès d'angiotensine 2 en présence du virus ou de la protéine Spike vaccinale, a un effet pro-oxydant, c'est-à-dire qu'il va relarguer ces particules réactives de l'oxygène qui vont tuer les cellules. Donc, il y a un effet très délétère.

Il me semble que c'est ce qui se passe parfois dans un second temps de la maladie. Il peut y avoir après quelques jours une phase inflammatoire dont on dit qu'elle est la plus dangereuse.

Il y a un stress oxydant, associé à la phase pro-inflammatoire. C'est la raison pour laquelle, dans le traitement de la Covid-19, on recommande de prendre de la vitamine C (préférentiellement liposomale), qui est un anti-oxydant qui permet de piéger les particules réactives de l'oxygène qui résultent de la suractivation du récepteur AT1R. Ainsi, lorsqu'on suractive le récepteur AT1R en présence d'un excès d'angiotensine 2, on fait produire des particules réactives de l'oxygène qui vont altérer puis tuer les cellules en détruisant les mitochondries et le matériel génétique du noyau cellulaire.

Or, ce récepteur AT1R, en plus d'être pro-oxydant, est pro-thrombotique, c'est-à-dire qu'il provoque des thromboses. Et ces thromboses-là, avec les myocardites, les péricardites, etc. C'est vraiment un effet secondaire majeur que l'on observe avec la vaccination, ou bien avec les infections par le virus Sars-CoV-2. On voit également des coagulopathies avec des déficits de plaquettes sanguines (thrombocytopenie), ainsi que des maladies auto-immunes qui apparaissent ou s'aggravent. Et tout ça est dû à la suractivation du récepteur AT1R qui est vraiment au centre des maladies Covid-19. Ce récepteur AT1R, comme je vous l'ai dit, est hypertenseur, pro-inflammatoire, pro-oxydant et également pro-angiogénique, c'est-à-dire qu'il permet une meilleure vascularisation des tumeurs. Il peut donc favoriser le développement des cancers latents ou encore aider les tumeurs à grossir puisqu'il va aider la vascularisation de la tumeur. Souvent, les substances anti-cancéreuses sont anti-angiogéniques. Là, c'est pro-angiogénique donc c'est l'inverse, cela va vasculariser les tumeurs et les faire grossir. Le récepteur AT1R est également pro-fibrosant et hypertrophiant des organes, et provoque une chute du monoxyde d'azote.

Pour revenir au problème du cancer, certains oncologues ont constaté des formes de cancers qu'ils n'avaient jamais vues auparavant, et ce depuis la vaccination.

Oui, cela ne m'étonne pas.

Que conseillerez-vous pour les gens qui ont eu les deux doses, qui depuis ont pris conscience de la dangerosité de cette vaccination et qui ne veulent pas continuer en faisant les rappels. Que pouvez-vous leur recommander afin qu'ils ne tombent pas malades ?

Ce qui est essentiel, c'est qu'ils contrôlent leur taux de vitamine D (calcidiol) et se supplémentent fortement si nécessaire. Il faut également qu'ils prennent du zinc. En fait, la vitamine D va activer de nombreuses voies métaboliques et le zinc est souvent un co-facteur de protéases impliquées dans ces voies métaboliques. Il s'agit de métallo-protéases à zinc, qui sont des molécules qui clivent les protéines ou les peptides uniquement en présence de zinc.

Mais le zinc est également important parce qu'il va permettre à certains facteurs de transcription de transcrire des gènes. Et lorsque vous prenez de la vitamine D, celle-ci vous permet d'activer des centaines de gènes. Pour que ces gènes soient activés, il faut qu'il y ait une transcription de ces gènes pour que les ARN messagers issus de ces transcriptions puissent être traduits en protéines. Il faut donc qu'il y ait des facteurs de transcription qui soient capables de transcrire des gènes ; certains facteurs de transcription fonctionnent uniquement en présence de zinc. S'il n'y a pas de zinc, la transcription de ces gènes ne se fait pas.

Parallèlement au zinc, il y a également besoin de magnésium. Le magnésium est important parce que de nombreuses enzymes fonctionnent avec le magnésium (il est un co-facteur d'un certain nombre d'enzymes). Mais surtout, c'est important par rapport à la vitamine D car les enzymes hydroxylases (25-hydroxylase et 1alpha-hydroxylase) qui transforment la vitamine D inactive en calcitriol bioactif ne fonctionnent correctement qu'en présence de magnésium. Parce que lorsque vous prenez de la vitamine D3 (cholécalférol) que vous absorbez sous forme d'ampoules ou de gélules, cette forme est complètement inactive. Elle a besoin d'être modifiée deux fois, pour devenir active. Elle est modifiée une première fois dans le foie et doit être modifiée une deuxième fois dans le rein. Dans le foie, elle est modifiée par une 25-hydroxylase (c'est une enzyme qui va hydroxyler en position 25). La (25-hydroxy)-vitamine D3 (appelée calcidiol) circule dans le sang et doit migrer vers le rein pour être transformée une seconde fois par une 1-alpha hydroxylase en (1 alpha, 25) dihydroxy-vitamine D3, appelée calcitriol. Donc le calcitriol, c'est la forme active de la vitamine D qui a été deux fois modifiée. Par conséquent, avec un déficit en magnésium, il n'est pas possible de transformer la vitamine D3 en calcitriol.

Parallèlement au magnésium, il faut également avoir de la vitamine K2, de la vitamine C liposomale, voire du glutathion ou du sélénium, et autres. Tout cela va aider les voies métaboliques, en permettant à l'organisme de fonctionner de façon optimale car il n'est pas carencé en vitamines, oligo-éléments et minéraux. En prenant de la vitamine D, vous allez activer de nombreuses voies métaboliques. Et pour qu'elles s'activent toutes correctement et de façon optimale, il faut que tout soit là, c'est-à-dire que tous les co-facteurs possibles d'enzymes soient présents.

Vous aviez expliqué au Conseil Scientifique Indépendant que nous vivons dans des pays où il y a peu de soleil en hiver. La raison pour laquelle, il est difficile d'avoir un taux correct de vitamine D au quotidien puisqu'il faudrait manger 80 œufs ou 1,5 kilo de saumon ou s'exposer pendant 7 heures au soleil, c'est impossible. Et c'est la raison pour laquelle il est nécessaire d'avoir recours à une supplémentation en vitamine D dont vous recommandez de la prendre quotidiennement.

En effet, il est préférable de prendre la vitamine D tous les jours et à des doses plus importantes que ce qui était recommandé jusqu'à présent. Par exemple, en Angleterre, ils ont supplémenté la population en vitamine D, contrairement à la France, mais la supplémentation a été faite avec 400 UI par jour, ce qui est insuffisant. Or, pour une personne normale de 70 kilos, il faudrait environ 4000 UI de supplémentation en vitamine D par jour.

Vous expliquiez qu'il y avait peu de risques de surdosage pour la vitamine D. Peut-être qu'il faut faire un peu plus attention avec les surdosages de zinc ou du sélénium ?

Tout à fait, lorsque vous prenez de la vitamine D, votre risque d'être surdosé est quasiment nul. Pour être surdosé, il faudrait en prendre pendant une longue période et il faudrait prendre des doses particulièrement élevées pour arriver au bout de quelques semaines ou de quelques mois à s'approcher de la dose toxique. Parce que la dose toxique, c'est-à-dire la dose pour laquelle débute une toxicité de la vitamine D, est estimée à 150 nanogrammes de calcidiol par mL de sang (voire 200 nanogrammes de calcidiol par mL), c'est-à-dire que la barre est très haute. Il faut savoir que la montée en vitamine D, lorsque l'on se supplémente en vitamine D, est généralement lente, mais cela dépend des personnes. Si vous prenez, par exemple, deux ampoules à 100 000 UI de vitamine D, ce qui fait 200 000 UI en instantané, et si vous faites un dosage de vitamine D quelques jours après, vous pourrez constater que le taux de calcidiol n'a pas beaucoup augmenté. Si vous étiez par exemple à 30 nanogrammes de calcidiol par mL, vous ne serez probablement même pas à 40 nanogrammes de calcidiol par mL. Donc, l'idéal pour que ça soit efficace, c'est que ce soit pris chaque jour, avec une dose satisfaisante et sans interruption. Pour rappel, il est important de suivre l'évolution du taux de calcidiol avec votre médecin, par des analyses de sang.

Je voudrais également revenir sur la vitamine C puisque Linus Pauling, prix Nobel de Chimie, grand promoteur de la vitamine C, disait qu'il fallait la prendre en gramme.

Oui, il s'agit d'un à trois gramme(s). En cas de Covid-19, la prise de deux grammes de vitamine C par jour (durant quelques jours) est recommandée.

Et c'est quelque chose qui est rarement conseillé. De plus, elle est plutôt présentée en milligrammes et pas toujours sous forme liposomale.

Oui, la forme liposomale est appropriée car la vitamine C est liposoluble. C'est comme la vitamine D, qui doit idéalement être prise à midi lors d'un repas un peu gras. La vitamine D est soluble dans les graisses mais est insoluble dans l'eau. La prendre avec un repas gras augmente l'absorption de la vitamine D d'environ 30 %.

Beaucoup de thèmes ont été abordés. Y a-t-il des choses que vous souhaiteriez ajouter à cet entretien ?

Oui, le point important sur lequel je souhaite alerter à nouveau (notamment les autorités sanitaires), ce sont les dangers associés aux rappels vaccinaux multiples, liés à une toxicité directe de la protéine Spike (organes, tissus et système immunitaire), ainsi que les phénomènes ADE et ERD. ERD est l'abréviation de Enhanced Respiratory Diseases (facilitation des maladies respiratoires).

Cette facilitation des maladies respiratoires inclut le phénomène ADE. Dans l'ERD, vous avez l'ADE et également tout ce qui facilite l'infection des cellules par le virus, mais qui ne dépend pas des anticorps. Je rappelle que l'ADE est l'abréviation de Antibody Dependent Enhancement, c'est-à-dire une facilitation de l'infection dépendante des anticorps. Mais vous pouvez également avoir une facilitation de l'infection qui ne dépend pas des anticorps. Ceci est inclus dans le phénomène ERD. On parle essentiellement d'ADE mais on devrait plus parler d'ERD parce qu'il s'agit du phénomène global.

Par exemple, une substance qui va favoriser l'orage de cytokines très délétère est associée à l'ERD. Le phénomène ne repose donc pas sur l'ADE puisqu'il est indépendant des anticorps.

Aussi, une molécule pro-inflammatoire qui va attirer localement de nombreuses cellules du système immunitaire qui vont produire des cytokines délétères pour la cellule doit être associée au phénomène ERD. Ainsi, le phénomène ERD répond également de l'immuno-pathologie à médiation cellulaire.

Cependant, au-delà des phénomènes ERD/ADE, je voulais revenir sur le fait que tous ces rappels conduisent au dysfonctionnement de l'immunité innée (et par voie de conséquence, de l'immunité adaptative/acquise). Il existe des travaux scientifiques qui montrent que la protéine Spike, ou l'injection répétée et massive d'un vaccin, peut conduire à un dérèglement durable du système immunitaire. Ceci suggère que les cellules de l'immunité innée ne vont plus être capables d'effectuer correctement leur travail. Et cela peut avoir pour conséquence d'initier des maladies auto-immunes. Si l'on procède à des injections multiples et massives du même vaccin, il y aura un dysfonctionnement inévitable de l'immunité innée, avec l'apparition de maladies auto-immunes ou une aggravation de celles-ci, voire de cancers, de troubles neurologiques et autres pathologies.

Il y a quelques jours, une étude est parue sur ce sujet dans le Lancet.

Effectivement. Il y a également deux articles actuellement soumis pour publication : [ici](#) et [là](#). Ils montrent que la protéine Spike provoque un dysfonctionnement de l'immunité innée. Plusieurs articles déjà publiés vont dans ce sens. Une publication de 2009 indique que des immunisations répétées du même antigène, au-delà du seuil de tolérance/criticité auto-organisée du système immunitaire, se traduit par un dysfonctionnement de l'immunité innée.

L'immunité innée reconnaît les protéines du soi et du non-soi. Lorsque l'immunité innée dysfonctionne, celle-ci peut reconnaître une protéine du soi comme étant une protéine étrangère. Cela peut initier une maladie auto-immune. Dans le cadre des maladies Covid-19 résultant d'infections au Sars-CoV-2, des problèmes d'immunité innée ont déjà été décrits. Pourquoi ? Parce que le système rénine-angiotensine, qui est suractivé par le virus, contrôle l'immunité innée. À partir du moment où le système rénine-angiotensine est dysfonctionnel — et il le devient à cause du virus — il peut dérégler l'immunité innée.

On peut observer des déclenchements de maladies auto-immunes avec la présence, chez certaines personnes, d'anticorps anti-ECA2. Il s'agit d'anticorps dirigés contre le récepteur cellulaire du Sars-CoV-2 (l'enzyme de conversion l'angiotensine 2).

On retrouve aussi parfois des anticorps auto-immuns dirigés contre le facteur VIII de la coagulation (maladie auto-immune de l'hémophilie acquise), et des anticorps anti-plaquettaires (maladie auto-immune de purpura thrombopénique immunologique). Certains anticorps auto-immuns sont dirigés contre la gaine de myéline (sclérose-en-plaques), etc. Des maladies auto-immunes diverses peuvent être déclenchées et n'apparaître qu'après plusieurs mois, voire plus d'une année après. Ces effets indésirables peuvent donc être latents et apparaître tardivement. Pour certaines personnes souffrant de maladies auto-immunes, une aggravation de la maladie peut être observée.

Il y a eu des témoignages, notamment aux États-Unis. Une mère a témoigné à la télévision américaine pour parler du cas de sa fille de 13 ans qui a participé aux essais Pfizer. Aujourd'hui alitée, cette jeune-fille souffrirait de 13 maladies auto-immunes.

Il s'agit d'un cas extrême très regrettable. Il y a deux choses. Déjà, un article publié en 2009 suggérait que, quel que soit l'antigène, si trop de rappels étaient effectués (c'est-à-dire si on sature/déborde le système immunitaire), l'immunité innée sera inmanquablement dérégulée, conduisant à l'apparition de maladies auto-immunes.

En plus, dans le cas du Sars-CoV-2, pour vacciner, on va utiliser un système biologique (ARNm, vecteur viral) qui va produire la protéine Spike. Cette protéine Spike dérègle un système (le système rénine-angiotensine) qui contrôle l'immunité innée. Il y a donc un double effet. D'une part, vous allez saturer le système immunitaire parce que vous avez dépassé le seuil de tolérance/criticité auto-organisée du système, donc vous allez déclencher des maladies auto-immunes. Et en plus, vous avez la protéine Spike

qui va dérégler cette immunité innée puisqu'elle agit directement sur le système rénine-angiotensine qui contrôle cette immunité innée.

Personnellement, je crains que l'on se dirige vers une catastrophe sanitaire sans précédent si la politique de rappels multiples avec des vaccins quasiment obsolètes et potentiellement dangereux (compte-tenu de la toxicité démontrée de la protéine Spike vaccinale) se poursuit. Comme les autorités semblent s'orienter vers des rappels tous les 4 à 6 mois, nous allons être prochainement dans une situation critique. Par conséquent, le problème ne sera même plus l'ADE ou ERD mais pourrait bien être le déclenchement des maladies auto-immunes, des cancers, et autres pathologies. Il faut vraiment retenir que la protéine Spike suractive le système rénine-angiotensine qui va altérer l'immunité innée et que le système rénine-angiotensine, impliqué dans de nombreuses voies métaboliques majeures est directement à l'origine (lorsqu'il est suractivé) des thromboses, coagulopathies, myocardites, péricardites, etc. Ces dernières sont en fait des maladies Covid-19 qui vont être induites soit par une infection naturelle au virus Sars-CoV-2, soit qui seront directement déclenchées par la protéine Spike vaccinale.

Compte tenu de ce que vous avez dit précédemment, doit-on s'attendre dans les prochaines années à une crise sanitaire due non pas au coronavirus, mais à une politique vaccinale pratiquée de manière déraisonnable ?

Si cela continue sur la base des rappels multiples avec les vaccins actuels, c'est à mon avis fort probable pour ne pas dire inévitable.... Il faut arrêter cette fuite en avant avec la vaccination généralisée (notamment des plus jeunes enfants) et les rappels réguliers parce que si l'on continue avec une quatrième dose, une cinquième dose, une sixième dose, ce sera assurément une bonne partie de la population qui sera confrontée à ces effets secondaires latents et potentiellement irréversibles.

Dans les articles de presse, on peut lire qu'il n'y a pas de problème avec la troisième dose, qu'il n'y a guère plus d'effets qu'avec la deuxième dose. Ils écrivent que les effets sont soit équivalents à ceux de la deuxième dose du vaccin Pfizer, soit il y a un peu plus d'effets secondaires, mais rien de méchant. Par conséquent, il n'y aurait pas de problème avec la troisième dose vaccinale...c'est ce qu'ils affirment.

Personnellement, j'ai souligné le fait qu'il y a des problèmes immédiats avec les doses, notamment pour les personnes carencées en vitamine D, etc. Mais les effets secondaires ne s'arrêtent pas aux effets indésirables immédiats. Ce n'est pas parce qu'une personne va avoir de la fièvre pendant deux jours que c'est fini et que le problème est résolu. C'est bien plus surnois que ça.

Ce que l'on voit avec les effets immédiats, c'est la partie émergée de l'iceberg, c'est-à-dire qu'il y a toute une partie immergée qu'on ne voit pas mais le jour où elle sera visible, cela sera catastrophique parce qu'il ne sera pas possible de revenir en arrière. Et là, en injectant des doses conséquentes d'ARN messager au cours des rappels vaccinaux, c'est-à-dire en saturant le système, nous allons obligatoirement vers un dysfonctionnement majeur du système immunitaire et vers des maladies auto-immunes, voire des cancers (les maladies Covid-19 incluent aussi les maladies auto-immunes et cancers). Or, le système rénine-angiotensine a de nombreuses fonctions, avec des répercussions possibles sur de nombreux tissus et organes du corps humain (cerveau, poumons, reins, cœur, rate, foie, peau, gonades, glandes surrénales, système vasculaire, et intestins) car il pilote les fonctions rénales, pulmonaires, cardio-vasculaires, l'immunité innée et le microbiote intestinal. Il agit sur la fibrose et l'hypertrophie des organes (suractivation du récepteur AT1R).

Également la vascularite ? Puisque le Sars-CoV-2 est une maladie respiratoire qui agit sur les vaisseaux.

Tout à fait. Le récepteur ECA2 du système rénine-angiotensine se retrouve sur les cellules endothéliales du système vasculaire (cellules tapissant la face interne des vaisseaux sanguins), ainsi que sur les cellules épithéliales (cardiomyocytes, etc.) de divers tissus et organes. Il est ainsi possible d'avoir des vascularites provenant d'une inflammation des vaisseaux sanguins. L'endomètre féminin et les testicules sont également riches en récepteur ECA2, ce qui n'exclue pas un possible effet direct ou indirect de la protéine Spike virale ou vaccinale sur le processus reproductif. Pour rappel, des problèmes menstruels et de fausses couches, ont déjà été rapportés, mais nous ne savons pas à ce jour ce que ça va donner sur la reproduction. À long terme, à force d'injecter ces produits, l'effet ne peut être que néfaste. Au mieux, il n'y a pas d'effet...

Mais là, cela ne semble pas être le cas, car des effets sur la coagulation sanguine et les règles sont rapportés. Et cet effet sur la coagulation sanguine est évident parce que le système rénine-angiotensine se retrouve au niveau du système vasculaire. C'est-à-dire que sur tous les vaisseaux sanguins, il y a des récepteurs ECA2 qui sont des récepteurs cellulaires au virus. Et c'est la raison pour laquelle, on voit des inflammations parce que le récepteur AT1R qui est suractivé par le virus (via sa protéine Spike) ou par la protéine Spike vaccinale est pro-inflammatoire, pro-oxydant, pro-angiogénique, pro-thrombotique, pro-hypertrophiant, pro-fibrosant, et pro-hypertenseur. Pro-inflammatoire indique qu'il induit cet orage de cytokines et une inflammation. Et comme ce système se retrouve sur les vaisseaux sanguins, cela produit des inflammations des vaisseaux sanguins ou vascularites. Ce système se retrouve également dans le cerveau ; des désordres neurologiques sont possibles et même déjà observés. En effet, le virus s'est montré capable d'infecter des neurones ou des astrocytes qui sont des cellules que l'on retrouve dans le cerveau.

Au niveau neuronal, cela s'est manifesté notamment avec l'anosmie, qui est la perte de l'odorat.

Il y a aussi la perte de goût, appelée agueusie. On constate qu'il y a des répercussions partout puisque ce système rénine-angiotensine (auquel s'attaque le Sars-CoV-2) se retrouve au niveau de tous les organes. On le retrouve au niveau du cerveau, des gonades, de l'intestin, du cœur, des poumons, du foie, des reins, des glandes surrénales, de la rate, du pancréas, du système vasculaire, de la peau. Il est vraiment partout.

Donc, cela signifie qu'à force de jouer un peu à l'apprenti sorcier en poursuivant les injections répétées de cette composition vaccinale imparfaite, nous allons inmanquablement dans le mur. Ces multiples injections sont déraisonnables et dangereuses pour notre santé et je ne comprends pas - il y a quand même un comité scientifique - qu'ils ne s'en rendent pas compte (est-il encore utile de rappeler que la protéine Spike vaccinale est potentiellement délétère/toxique et fait dysfonctionner l'immunité innée ?). Il est probable que ce comité scientifique soit obligé de s'aligner sur la politique sanitaire gouvernementale - qui est poursuivie par de nombreux pays - dont la finalité est la vaccination obligatoire pour tous, indépendamment du contexte sanitaire. Ces décisions m'apparaissent follement dangereuses. En vaccinant avec des rappels multiples et réguliers, ils ne semblent voir qu'une chose : l'augmentation par dix, vingt ou trente, de la proportion des anticorps neutralisants, afin d'augmenter la protection. Ils ne voient pas ou ne tiennent pas compte de tous les aspects négatifs de ces rappels, sur l'organisme et le système immunitaire.

Or, ces effets négatifs sont très supérieurs aux avantages que l'on pourrait avoir avec une augmentation de la production d'anticorps neutralisants, surtout contre les variants Delta et Omicron qui sont peu (Delta) ou très peu (Omicron) létaux. Entre une toxicité directe de la protéine Spike, les potentielles maladies auto-immunes, cancers, thromboses, thrombocytopenies, myocardites, péricardites, etc. et une faible protection immunitaire résiduelle contre un virus très contagieux mais très peu létaux, le choix est évident.

Pour la première fois, très rapidement, une vaccination a été autorisée alors qu'on en était à la phase 3. Il n'y avait aucun recul lorsqu'on a commencé à vacciner en population générale. Depuis quelques mois, on a commencé à vacciner des jeunes à partir de 12 ans et maintenant les enfants à partir de 5 ans. Comment expliquez-vous que des autorités de santé comme la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande la vaccination pour cette tranche d'âge ?

La vaccination de masse des enfants est une décision irrationnelle car ils ne font pas de forme létale, sauf cas exceptionnels de comorbidités extrêmes. Il ne peut y avoir que des facteurs négatifs pour les enfants. Pourquoi ? Parce qu'ils ont une immunité innée très puissante (en plus de particularités physiologiques favorables au niveau du système rénine-angiotensine, un système tissulaire BALM protecteur des bronches pour l'élimination des pathogènes, etc.), capable de neutraliser ce virus qui est bénin pour eux. Comme ils ont un système immunitaire inné qui répond très fortement, ils vont être encore plus sensibles aux effets délétères de la protéine Spike, c'est la raison pour laquelle ils vont faire plus de myocardites, péricardites, etc. Et ces pathologies sont augmentées (jusqu'à 40 fois !) chez les enfants qui ont un système immunitaire particulièrement efficace et très réactif.

La vaccination a débuté logiquement en France et dans le monde avec les personnes âgées et celles qui présentaient des comorbidités importantes. Aujourd'hui, la vaccination des enfants n'a pas de justification sanitaire : la létalité est nulle, la protection est faible (et inutile pour eux), et la transmission - sujet de controverse - est faible ou nulle. Le danger pour la santé des enfants est, par contre, maximum.

Pour cette vaccination sans recul, vous avez parlé de folle décision. Je crois que c'est la première fois dans toute l'histoire de la vaccination que des injections sont décidées aussi rapidement en population générale. Avez-vous connaissance d'une situation analogue de celle que nous vivons ?

Que nous prenions aussi peu de précautions d'usage avec ces vaccinations et rappels multiples, sans avoir de garde-fous et de recul... j'ai le sentiment que c'est la première fois que l'on voit cela. Les décisions de rappels sont prises sans qu'on les ait étudiées. Alors on lance les rappels, 3ème dose et bientôt une 4ème et 5ème dose ? Celles-ci n'ont jamais été étudiées par le fabricant de vaccins parce qu'il n'y a aucun recul dessus. Et que penser des rappels en mélangeant un vaccin à adénovirus avec un vaccin à ARN messager ? Cela n'a jamais été testé auparavant. Il n'y a pas de données de surveillance, de pharmacovigilance sur des injections vaccinales, par exemple, pour les personnes qui ont reçu au départ un vaccin à ARNm et ultérieurement un vaccin à adénovirus, ou l'inverse.

La fabrication et le développement d'un vaccin est généralement long et complexe, même lorsque c'est une technique éprouvée (vaccin à virus inactivé ou à virus atténué) qui est choisie. Aujourd'hui, nous ne sommes plus dans le temps long. Quels en sont les risques ?

Il faut des années de recul et là, il n'y a rien du tout, c'est-à-dire que l'on marche complètement à l'aveuglette. Nous sommes dans le brouillard total. Les autorités avancent à tâtons en recommandant des vaccinations à tout-va, des rappels à tout-va, avec un recul inexistant. Les effets secondaires peuvent mettre du temps à apparaître. Ils disent que si on n'a pas constaté des effets secondaires au bout de deux mois, il n'y a pas de problème. Ceci est inexact. On peut avoir des problèmes, par exemple des maladies auto-immunes ou cancers qui vont mettre des mois à apparaître. Mais le jour où ces effets secondaires seront visibles, ce sera trop tard, car il n'est pas possible de faire marche arrière. Si le bénéfice pour les enfants est nul, il est dit qu'il s'agit d'une mesure pour protéger les plus anciens... ceci n'est même pas le cas puisque les personnes vaccinées transmettent malgré tout le virus. Il existe certaines données expérimentales montrant que les personnes vaccinées transmettent le virus de la même manière que les personnes non-vaccinées. Par conséquent, tous les avantages auxquels on pouvait s'attendre au début de la vaccination ont maintenant disparu ou sont en voie de disparaître. Ces vaccins de première génération

deviennent obsolètes tandis qu'ils restent potentiellement dangereux à cause de la protéine Spike vaccinale, et possiblement de certains adjuvants.

Je trouve très choquant de demander aux jeunes générations de prendre des risques pour des gens âgés. Encore une fois, il faut protéger cette population âgée, la monitorer éventuellement. Mais demander aux jeunes générations de prendre des risques par rapport à des gens qui ont 75 ans, 80 ans, c'est quand même quelque chose qu'on n'avait jamais vu avant. Comment expliquez-vous cela ?

Et, en plus, ce n'est même pas sûr que cela les aide. Parce que l'on arrive à un stade où la situation des non-vaccinés n'est pas pire que celle des vaccinés (il y a des articles qui montrent que la transmission virale est comparable entre un non-vacciné et un vacciné). Si jusqu'à présent il y avait une réduction, c'est-à-dire que lorsqu'on était vacciné, on transmettait moins de virus qu'avant la vaccination, maintenant, ça ne semble plus être le cas. Étant donné que l'on utilise toujours les vaccins de première génération, plus on va avancer dans le temps, plus cela va s'accroître : les produits vont devenir de moins en moins efficaces alors qu'ils sont déjà proches d'être obsolètes. Par conséquent, il n'y aura pas d'efficacité pour la protection contre l'infection, il n'y aura pas d'efficacité pour la transmission. Il n'y aura que les inconvénients de ces vaccins et ceux-ci peuvent être très graves. On constate déjà les effets secondaires de ces vaccins. Il y a de plus en plus de publications scientifiques qui dévoilent les dangers de ces vaccins et de la protéine Spike vaccinale, et cela va crescendo entre les phénomènes ADE / ERD et la toxicité directe de la protéine Spike. Cela va être de pire en pire.

Toute cette connaissance que vous avez transmise dans cet entretien, on ne va pas l'entendre dans les grands médias télévisés qui censurent les chercheurs qui n'approuvent pas une politique vaccinale pour toutes les catégories de population. Le grand public n'y a donc pas toujours accès. Celui qui n'a pas eu accès à cette connaissance pense vaccin=protection=neutralisation et n'a aucune idée de ce que peuvent être des anticorps facilitants. On a l'impression que le débat scientifique, qui aurait dû exister comme dans toute démocratie qui se respecte, n'a pas eu lieu. Que pensez-vous de cette situation ?

Effectivement, le débat scientifique n'existe pas. Quand j'écris certains posts sur les effets secondaires des vaccins sur un réseau social, ils sont fréquemment supprimés. Dès qu'on met en avant des dangers qui peuvent être liés à des rappels vaccinaux, c'est directement supprimé. Ils parlent de fake news et sur LinkedIn, les posts disparaissent. Personnellement, j'ai eu cinq ou six posts qui ont sauté. À chaque fois, il s'agissait de posts qui montraient que vacciner n'était pas anodin, qu'il peut y avoir des effets secondaires et notamment lors des rappels. Et tout ce qu'on voit à la télé n'est qu'en faveur des vaccins... Les vaccins sauvent des vies... Tout est fait pour promouvoir la vaccination anti-Covid-19... Vous êtes bien placés pour le savoir. Je ne suis pas contre les vaccins, mais je suis défavorable à une utilisation abusive et irresponsable de ces dits vaccins, à cause de leurs dangers pour nos santés, et notamment celles des plus jeunes.

Dès qu'on fait valoir un autre point de vue scientifique, on devient un paria, un complotiste, une personne à qui il ne faut pas donner la parole. C'est regrettable... les autorités ont lancé une politique de vaccination à tout prix... les aspects sanitaires semblent s'éloigner. Le but est de vacciner, vacciner et vacciner tout le monde, que ce soit utile ou pas. Et là, clairement, non seulement c'est devenu inutile avec des vaccins quasi-obsolètes, mais c'est risqué, car cela fait courir des grands dangers sanitaires (à plus ou moins long terme) à la population et aux enfants. Ces rappels multiples sont pires que tout. Au début, cela pouvait être discutable parce qu'il y avait une certaine efficacité du vaccin. De plus, les effets secondaires majeurs induits par la protéine Spike vaccinale n'étaient pas immédiatement visibles au début de la vaccination de masse. Mais maintenant, c'est flagrant. Nous sommes face à de sérieux dangers et il est temps d'alerter. Les autorités ont lancé la vaccination des enfants dès l'âge de 5 ans. Il

Il y a déjà des essais en cours sur des enfants encore plus jeunes, ainsi que sur des nourrissons. Ce qui est étonnant, c'est que cet engouement déraisonnable pour la vaccination de masse apparaît à l'échelle mondiale, c'est-à-dire qu'on a l'impression qu'il existe un accord, une espèce de consensus entre de nombreux pays pour que le monde se mette au diapason d'une vaccination à tout-va et de toute la population. C'est ce qui est incompréhensible alors qu'il existe de plus en plus de données scientifiques qui démontrent les effets pervers d'une protéine Spike vaccinale clairement délétère. Mais cela ne les empêche pas de continuer à vouloir vacciner tout le monde... Le principe de précaution qui devrait primer dans le cadre de la vaccination n'est pas appliqué, nous sommes en roue libre.

Il semble que la situation évolue vers une prise de conscience. Hélas, cette prise de conscience se fait souvent après un drame. Un enfant a une myocardite à 17 ans. Évidemment, la famille est touchée. Les voisins le savent. Mais on aurait préféré que cela soit évité. Tout à l'heure, vous évoquiez le cas d'Israël, où le comité consultatif s'opposait aux rappels vaccinaux. Pensez-vous que son avis sera suivi ?

Le comité consultatif de sécurité des vaccins israélien a dit non pour la quatrième dose. C'est une bonne chose, parce que c'est la première fois qu'un comité officiel émet un avis négatif pour la vaccination. Néanmoins, cet avis a été rapidement balayé par le gouvernement qui a imposé une quatrième dose, puis s'est finalement rétracté face à une sérieuse opposition. Ceci montre que les considérations purement sanitaires ne sont pas prioritaires. Ainsi, il semble que nous soyons partis pour des vaccinations répétées tous les quatre ou cinq mois, voire tous les trois mois. Il y a des personnes qui commencent à réaliser que l'on se dirige vers une énorme catastrophe sanitaire et qu'il est grand temps de faire marche arrière.

NDLR : Israël a depuis approuvé la quatrième dose, "pour les plus vulnérables", le 30 décembre (l'entretien a été réalisé avant cette date).

Il existe une fracture également aux États-Unis, où il y a de très nombreux recours contre le mandat du Président Biden qui exige la vaccination pour tous les gens qui travaillent dans une entreprise de plus de 100 personnes. Il y a dans ce pays une résistance. Certains états n'obligent plus à porter le masque depuis longtemps. Dans certains états, on met des amendes aux entreprises qui exigent la vaccination de leurs employés. C'est un pays qui est pour le moment fracturé, où le combat est mené. Chez nous, c'est encore très timide même si une opposition existe.

Oui. Après cela, nous allons certainement suivre le mouvement, si ça bouge dans d'autres pays « leaders » de la vaccination, tels que les États-Unis, l'Angleterre, Israël, l'Allemagne... Je pense que cela s'arrêtera aussi lorsqu'il y aura de la « casse ». Le problème, c'est qu'il sera trop tard. Il faut prendre conscience urgemment des problèmes de ces vaccins. Et ce n'est pas la question d'être antivax. C'est particulier à ce vaccin qui pose un vrai problème.

Bien sûr, aujourd'hui on est dans la simplification de la pensée, on n'a plus le droit d'émettre des doutes sur ce vaccin, au risque d'être définitivement classé dans les antivax, ce qui permet de clore le débat, de ne pas aborder tout ce qui est infiniment plus complexe et d'empêcher un certain public d'accéder à la connaissance qui est de plus en plus censurée. Mais grâce à des personnes comme vous, grâce à vos recherches que vous nous transmettez, on espère qu'il y aura une prise de conscience qui se fera et que nous sortirons au plus vite de cette situation périlleuse. Merci infiniment professeur Sabatier pour cet entretien passionnant.

C'est moi qui vous remercie.

Annexe 7

**Mesures d'application de la 9^{ème} Ordonnance
des autorités d'occupation au sujet des juifs**

CCXXXVII-98

MESURES D'APPLICATION de la 9^{ème} ORDONNANCE
des autorités d'occupation
au sujet des Juifs.

En vertu du premier paragraphe de la 9^{ème} ordonnance du 8 juillet 1942, édictant des mesures à l'égard des Juifs, il est interdit aux Juifs de fréquenter tous les établissements publics et d'assister aux manifestations publiques dont la liste suit .

Cette mesure entre en vigueur immédiatement.

- 1.- Restaurants et lieux de dégustation,
- 2.- Cafés, salons de thé et bars,
- 3.- Théâtres,
- 4.- Cinémas,
- 5.- Concerts,
- 6.- Music-halls et autres lieux de plaisir,
- 7.- Cabines de téléphone public,
- 8.- Marchés et foires,
- 9.- Piscines et plages,
- 10.- Musées,
- 11.- Bibliothèques,
- 12.- Expositions publiques,
- 13.- Châteaux-forts, châteaux historiques ainsi que tous autres monuments présentant un caractère historique,
- 14.- Manifestations sportives, soit comme participants, soit comme spectateurs,
- 15.- Champs de courses et locaux de pari mutuel,
- 16.- Lieux de camping,
- 17.- Parcs.

Der Hoehere S.S. - und Polizeifuehrer im
Bereich des Militaerbefehlshabers in Frankreich.

Comparaison des dispositions du projet de loi voté le 16 janvier 2022 et des mesures imposées par l'occupant en date du 9 juillet 1942		
Interdiction d'accès à		
	Loi votée le 16 juillet 2022	Mesures prises par l'occupant en 1942
"Restaurants et lieux de dégustation"	X	X
Cafés, salons de thé et bars	X	X
Théâtres	X	X
Cinémas	X	X
Concerts	X	X
"Music-hall et autres lieux de plaisir"	X	X
Cabines de téléphone publiques	Non applicable	X
Marchés et foires	Foires et salons	X
Piscines et plages	Piscines seulement	X
Musées	X	X
Bibliothèques	X	X
Expositions Publiques	X	X
Châteaux-forts, châteaux historiques ainsi que tous autres monuments représentant un caractère historique	X	X
Manifestations sportives, soit comme participants, soit comme spectateurs	X	X
Champs de course et locaux de pari mutuel	Non définis	X
Lieux de camping	Oui si avec local de restauration	X
Parcs		X
Autres lieux de loisir	X	
Les déplacements de longue distances par transports publics interrégionaux	X	
Certains grands magasins et centres commerciaux	Dans certaines circonstances	

Avocats à la Cour
Toque E0306

SELARL BAROK Avocats
195 Boulevard Malesherbes
75017 Paris

Tél. 01 78 82 00 15
Fax 01 78 82 00 19

fdv@divizio.fr
www.divizio.fr

RECOURS PORTE ETROITE – PASSE VACCINAL

Par l'Association Je ne suis pas un danger
Représentée par sa Présidente en exercice
5 Avenue du Général de Gaulle - 94160 St Mandé

Représentée par BAROK AVOCATS
195 bd Malesherbes – 75017 Paris
Tél 01 78 82 00 15 - Fax 01 78 82 00 19
Adresse mail : fdv@divizio.fr - Toque E0306

Sommaire

I. Rappel des faits	3
II. Le « passe vaccinal »	18
A. Les droits et libertés fondamentaux restreints par le « passe vaccinal »	18
1. <i>La liberté d’aller et venir</i>	18
2. <i>Le droit à la vie privée et familiale</i>	18
3. <i>Le principe d’égalité</i>	19
B. La proportionnalité des mesures au regard de l’objectif poursuivi par le législateur	23
1. <i>L’objectif poursuivi par le législateur : la protection de la santé</i>	23
a. <u><i>La protection de la santé</i></u>	23
b. <u><i>La définition de la notion de protection de la santé publique</i></u>	24
2. <i>Recherche de la proportionnalité entre l’objectif du législateur et la protection des libertés</i>	38
i. <i>Sur la nécessité du « passe vaccinal »</i>	41
ii. <i>Sur l’adéquation et la proportionnalité du « passe vaccinal »</i>	41

Rappel des faits

L'état d'urgence sanitaire a été déclaré le 17 octobre 2020 afin de lutter contre l'épidémie de Covid-19 et a pris fin le 1^{er} juin 2021 par l'adoption de la loi n°2021-689 du 31 mai 2021.

Cette loi organise un régime transitoire de sortie de crise du 02 juin au 30 septembre 2021, période durant laquelle le Premier ministre est autorisé à restreindre les droits et libertés fondamentaux des personnes afin de lutter contre la propagation de l'épidémie.

Au motif de la progression du variant Delta du virus, le gouvernement est venu modifier de manière substantielle les dispositions de la loi relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire par la loi du 5 août 2021 n°2021-1040. Cette loi a instauré un passe sanitaire dans un nombre important de lieux de la vie quotidienne des français et a instauré l'obligation vaccinale pour les professionnels de santé.

Le passe sanitaire dans les lieux de la vie quotidienne avait pour principal objectif de faire peser les restrictions sanitaires sur les personnes non vaccinées, et inciter la population française à se faire vacciner :



Aujourd'hui, le nouveau projet de loi du 6 janvier 2022 renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique prévoit, dans sa version en vigueur le 14 janvier 2022 sur le site de l'assemblée nationale, que :

« Article 1^{er}

① I. – La loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire est ainsi modifiée :

② 1° A Le premier alinéa du 2° du I de l'article 1^{er} est complété par une phrase ainsi rédigée : « Cette réglementation est adaptée à la situation sanitaire et prend en compte les caractéristiques des établissements concernés. » ;

③ 1° Le II du même article 1^{er} est ainsi modifié :

- ④ a) *Le A est ainsi modifié :*
- ⑤ – *au premier alinéa, les mots : « la propagation de » sont supprimés ;*
- ⑥ – *le début du premier alinéa du 2° est ainsi rédigé : « 2° Subordonner à la présentation d'un justificatif de statut vaccinal concernant la covid-19 l'accès des personnes âgées d'au moins seize ans à certains lieux... (le reste sans changement) : » ;*
- ⑦ – *le d du même 2° est abrogé ;*
- ⑧ – *après le mot : « sauf », la fin du e du même 2° est ainsi rédigée : « motif impérieux d'ordre familial ou de santé, sous réserve de présenter le résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19. Le présent e n'est pas applicable en cas d'urgence faisant obstacle à l'obtention du justificatif requis ; »*
- ⑨ – *les dixième et avant-dernier alinéas sont remplacés par des 3° et 4° et trois alinéas ainsi rédigés :*
- ⑩ « 3° *Subordonner à la présentation soit du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19, soit d'un justificatif de statut vaccinal concernant la covid-19, soit d'un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination par la covid-19 :*
- ⑪ « a) *Sauf en cas d'urgence, l'accès des personnes âgées d'au moins douze ans aux services et aux établissements de santé, sociaux et médico-sociaux, pour les seules personnes accompagnant les personnes accueillies dans ces services et ces établissements ou leur rendant visite ainsi que pour celles qui y sont accueillies pour des soins programmés. La personne qui justifie remplir les conditions prévues au présent 3° ne peut se voir imposer d'autres restrictions d'accès liées à l'épidémie de covid-19 pour rendre visite à une personne accueillie et ne peut se voir refuser l'accès à ces services et à ces établissements que pour des motifs résultant des règles de fonctionnement et de sécurité, y compris sanitaire, de l'établissement ou du service ;*
- ⑫ « b) *L'accès des personnes âgées de douze à quinze ans inclus à certains lieux, établissements, services ou événements où sont exercées les activités suivantes :*
- ⑬ « – *les activités de loisirs ;*
- ⑭ « – *les activités de restauration commerciale ou de débit de boissons, à l'exception de la restauration collective, de la vente à emporter de plats préparés et de la restauration professionnelle routière et ferroviaire ;*

- ⑤ « – les foires, séminaires et salons professionnels ;
- ⑥ « – les déplacements de longue distance par transports publics interrégionaux au sein de l'un des territoires mentionnés au 1° du présent A, sauf en cas d'urgence faisant obstacle à l'obtention du justificatif requis ;
- ⑦ « – sur décision motivée du représentant de l'État dans le département, lorsque leurs caractéristiques et la gravité des risques de contamination le justifient, les grands magasins et centres commerciaux, au delà d'un seuil défini par décret, dans des conditions garantissant l'accès des personnes aux biens et services de première nécessité ainsi, le cas échéant, qu'aux moyens de transport ;
- ⑧ « 4° (Supprimé)
- ⑨ « Le 2° du présent A est applicable au public et, lorsqu'elles ne relèvent pas du chapitre II de la loi n° 2021-1040 du 5 août 2021 relative à la gestion de la crise sanitaire, aux personnes qui interviennent dans les lieux, établissements, services ou événements concernés lorsque la gravité des risques de contamination en lien avec l'exercice des activités qui y sont pratiquées le justifie, au regard notamment de la densité de population observée ou prévue.
- ⑩ « Le décret mentionné au premier alinéa du présent A détermine, en fonction de l'appréciation de la situation sanitaire effectuée en application du même premier alinéa et lorsque les activités organisées, par leur nature même, ne permettent pas de garantir la mise en œuvre des mesures de nature à prévenir les risques de propagation de la covid-19, les cas relevant du 2° du présent A dans lesquels l'intérêt de la santé publique nécessite d'exiger la présentation cumulée d'un justificatif de statut vaccinal et du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19. Il prévoit également les conditions dans lesquelles, par exception, un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination par la covid-19 peut se substituer au justificatif de statut vaccinal.
- ① « Le décret mentionné au premier alinéa du présent A prévoit les conditions dans lesquelles un justificatif d'engagement dans un schéma vaccinal vaut justificatif de statut vaccinal pour l'application du 2° au public et aux personnes qui interviennent dans les lieux, établissements, services ou événements concernés, pour la durée nécessaire à l'achèvement de ce schéma, sous réserve de la présentation d'un résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19. » ;
- ② b) Le B est ainsi modifié :
- ③ – à la première phrase du dernier alinéa, la référence : « au 2° » est remplacée par les références : « aux 2° et 3° » ;
- ④ – il est ajouté un alinéa ainsi rédigé :

- ⑤ « Toutefois, lorsqu'il existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente, les personnes et services autorisés à en assurer le contrôle peuvent demander à la personne concernée de produire un document officiel comportant sa photographie afin de vérifier la concordance entre les éléments d'identité mentionnés sur ces documents. Les personnes et services autorisés, dans le cadre du présent alinéa, à demander la production d'un document officiel comportant la photographie de la personne ne sont pas autorisés à conserver ou à réutiliser ce document ou les informations qu'il contient, sous peine des sanctions prévues au dernier alinéa du E du présent II. » ;
- ⑥ c) À la première phrase du premier alinéa des 1 et 2 du C, les références : « aux 1° et 2° du » sont remplacées par le mot : « au » ;
- ⑦ d) Le D est ainsi modifié :
- ⑧ – au premier alinéa, les références : « des 1° et 2° » sont supprimées ;
- ⑨ – à la première phrase du deuxième alinéa, la référence : « 1° du » est supprimée ;
- ⑩ – à la première phrase du troisième alinéa, la référence : « au 2° » est remplacée par les références : « aux 2° et 3° » ;
- ⑪ – la dernière phrase du même troisième alinéa est ainsi rédigée : « Le manquement mentionné au présent alinéa est sanctionné dans les conditions prévues aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 3136-1 du code de la santé publique réprimant la violation des mesures de mise en quarantaine et des mesures de placement et de maintien en isolement. » ;
- ⑫ – au cinquième alinéa, les références : « aux 1° et 2° du » sont remplacées par le mot : « au » ;
- ⑬ – après le mot : « réprimant », la fin des sixième et avant-dernier alinéas est ainsi rédigée : « la violation des mesures de mise en quarantaine et des mesures de placement et de maintien en isolement. » ;
- ⑭ – le dernier alinéa est complété par trois phrases ainsi rédigées : « La détention frauduleuse de l'un des faux documents mentionnés au présent alinéa est punie de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende. La peine est portée à cinq ans d'emprisonnement et à 75 000 euros d'amende en cas de détention frauduleuse de plusieurs faux documents. La procédure simplifiée de l'ordonnance pénale prévue aux articles 495 à 495-6 du code de procédure pénale est applicable aux délits prévus au présent alinéa. » ;
- ⑮ – il est ajouté un alinéa ainsi rédigé :

⑥ « Les agents habilités à constater les infractions prévues au présent D peuvent accéder, pendant les horaires d'ouverture au public, aux lieux, établissements, services ou événements concernés afin de contrôler la détention par les personnes qui s'y trouvent des documents mentionnés au A du présent II ainsi que le respect par l'exploitant ou le professionnel responsable de son obligation de contrôle de la détention de ces documents. » ;

⑦ d bis) Après le même D, il est inséré un D bis ainsi rédigé :

⑧ « D bis. – L'action publique pour l'application des peines prévues aux premier et sixième alinéas du D du présent II ainsi qu'au huitième alinéa du même D concernant l'usage de faux et la détention de faux en vue d'un usage personnel est éteinte si, dans un délai de trente jours à compter de la date de l'infraction, la personne concernée justifie s'être fait administrer après cette date une dose de l'un des vaccins contre la covid-19 prise en compte pour la délivrance du justificatif de statut vaccinal mentionné au A du présent II. Lorsque la personne concernée a commis l'infraction avant l'entrée en vigueur du 1^o du I de l'article 1^{er} de la loi n^o du renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique et que l'action publique n'est pas éteinte, le délai de trente jours court à compter de cette entrée en vigueur. Lorsque la personne concernée a réalisé, dans le délai de trente jours, un examen de dépistage virologique concluant à une contamination par la covid-19, ce délai est suspendu à compter de la réalisation de cet examen et jusqu'à la date à laquelle cette contamination cesse de faire obstacle à l'administration d'une dose de l'un des vaccins contre la covid-19 prise en compte pour la délivrance du justificatif de statut vaccinal mentionné au A du présent II. Dès la présentation du justificatif de l'administration d'une dose de l'un des vaccins contre la covid-19 prise en compte pour la délivrance du justificatif de statut vaccinal mentionné au même A, il est mis fin à la procédure de recouvrement. » ;

⑨ e) Le E est ainsi modifié :

⑩ – au premier alinéa, les références : « aux 1^o et 2^o du » sont remplacées par le mot : « au » ;

⑪ – à la première phrase du deuxième alinéa, la référence : « 2^o du » est supprimée ;

⑫ – au dernier alinéa, les mots : « aux 1^o et 2^o du même » sont remplacés par le mot : « au » ;

⑬ f) Le F est ainsi modifié :

⑭ – au premier alinéa, les références : « aux 1^o et 2^o du » sont remplacées par le mot : « au » ;

⑮ – au second alinéa, la référence : « 2^o du » est supprimée ;

⑥

– il est ajouté un alinéa ainsi rédigé :

⑦

« Par dérogation aux deux premiers alinéas du présent F, la personne responsable de l'organisation d'une réunion politique peut en subordonner l'accès à la présentation soit du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19, soit d'un justificatif de statut vaccinal concernant la covid-19, soit d'un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination par la covid-19, dans les conditions prévues aux B et E du présent II. » ;

⑧

g) Le G est ainsi modifié :

⑨

– les références : « aux 1° et 2° du » sont remplacées par le mot : « au » ;

⑩

– il est ajouté un alinéa ainsi rédigé :

⑪

« Il en est de même lorsque le ministre chargé de la santé prend les mesures mentionnées aux articles L. 3131-1 et L. 3131-16 du code de la santé publique pour autoriser la vaccination des mineurs âgés d'au moins cinq ans. » ;

⑫

g bis) (nouveau) Le I est ainsi modifié :

⑬

– au premier alinéa, le mot : « douze » est remplacé par le mot : « cinq » ;

⑭

– au deuxième alinéa, les mots : « d'au moins douze » sont remplacés par les mots : « âgés de moins de seize » ;

⑮

h) Le J est ainsi modifié :

⑯

– au premier alinéa, la référence : « au 2° » est remplacée par les références : « aux 2° et 3° » ;

⑰

– à l'avant-dernier alinéa, les références : « des 1° et 2° » sont supprimées ;

⑱

1° bis Le premier alinéa du III dudit article 1^{er} est complété par une phrase ainsi rédigée : « Lorsque les circonstances locales le justifient, il peut également habilitier le représentant de l'État territorialement compétent à adapter les mesures mentionnées aux mêmes I et II et notamment à prévoir, pour une durée limitée, que l'accès aux lieux, établissements, services ou événements relevant du 2° du A dudit II est subordonné à la présentation soit du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une

contamination par la covid-19, soit d'un justificatif de statut vaccinal concernant la covid-19, soit d'un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination par la covid-19. » ;

⑨ 2° *L'article 3 est ainsi rédigé :*

⑩ « *Art. 3. – L'état d'urgence sanitaire déclaré sur les territoires de la Martinique, de La Réunion, de la Guadeloupe, de la Guyane, de Mayotte, de Saint-Barthélemy et de Saint-Martin par les décrets n° 2021-1828 du 27 décembre 2021 et n° 2022-9 du 5 janvier 2022 déclarant l'état d'urgence sanitaire dans certains territoires de la République est prorogé jusqu'au 31 mars 2022 inclus.*

⑪ « *Par dérogation à l'article L. 3131-13 du code de la santé publique, si l'état d'urgence sanitaire est déclaré sur le territoire d'une autre collectivité mentionnée à l'article 72-3 de la Constitution avant le 1^{er} mars 2022, cet état d'urgence est applicable jusqu'au 31 mars 2022 inclus. » ;*

⑫ 3° *L'article 4 est ainsi modifié :*

⑬ a) *À la fin du premier alinéa, la référence : « n° 2021-1465 du 10 novembre 2021 portant diverses dispositions de vigilance sanitaire » est remplacée par la référence : « n° du renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique » ;*

⑭ b) *Le 2° est ainsi rédigé :*

⑮ « *2° Le dix-septième alinéa du A du II, en tant qu'il s'applique aux personnes qui interviennent dans les lieux, établissements, services ou événements concernés, et le deuxième alinéa du J du même II ne sont pas applicables ; »*

⑯ 4° *À l'article 4-1, la référence : « n° 2021-1465 du 10 novembre 2021 portant diverses dispositions de vigilance sanitaire » est remplacée par la référence : « n° du renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique ».*

⑰ *I bis. – (Non modifié)*

⑱ *II. – (Supprimé)*

Article 1^{er} bis A

① *I. – Par dérogation au second alinéa de l'article L. 4721-2 du code du travail, lorsque la situation dangereuse résulte d'un risque d'exposition à la covid-19 du fait du non-respect par l'employeur des principes généraux de prévention prévus aux articles L. 4121-1 à*

L. 4121-5 et L. 4522-1 du même code, l'autorité administrative compétente peut, sur le rapport de l'agent de contrôle de l'inspection du travail et sous réserve de l'absence de poursuites pénales, prononcer une amende à l'encontre de l'employeur si, à l'expiration du délai d'exécution de la mise en demeure prévue à l'article L. 4721-1 dudit code, l'agent de contrôle de l'inspection du travail constate que la situation dangereuse n'a pas cessé.

② *Le montant maximal de l'amende est de 500 euros et peut être appliqué autant de fois qu'il y a de travailleurs concernés par le manquement. Le montant total de l'amende ne peut être supérieur à 50 000 euros.*

③ *L'amende est prononcée et recouvrée selon les modalités prévues à l'article L. 4751-1 du même code.*

④ *Le recours contre la décision prononçant une amende en application du premier alinéa du présent I est formé devant le ministre chargé du travail, dans un délai de quinze jours à compter de la notification de la décision.*

⑤ *Ce recours est suspensif. Il est transmis par lettre recommandée avec demande d'avis de réception.*

⑥ *Le silence gardé pendant plus deux mois sur ce recours vaut décision d'acceptation.*

⑦ *II. – Lorsque la mise en demeure prévue à l'article L. 4721-1 du code du travail est prononcée en raison de la constatation d'une situation dangereuse résultant d'un risque d'exposition à la covid-19 du fait du non-respect par l'employeur des principes généraux de prévention prévus aux articles L. 4121-1 à L. 4121-5 et L. 4522-1 du même code, le premier alinéa de l'article L. 4723-1 dudit code ne s'applique pas.*

⑧ *III. – Le présent article est applicable aux situations dangereuses résultant d'un risque d'exposition à la covid-19 du fait du non-respect par l'employeur des principes généraux de prévention prévus aux articles L. 4121-1 à L. 4121-5 et L. 4522-1 du code du travail, constatées par les agents de contrôle de l'inspection du travail jusqu'à une date déterminée par décret, et au plus tard jusqu'au 31 juillet 2022.*

Article 1^{er} bis

À la fin de l'article 61 de la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021, la date : « au 31 décembre 2021 » est remplacée par les mots : « à une date fixée par décret, et au plus tard jusqu'au 31 juillet 2022 ».

Article 1^{er} sexies

(Conforme)

Article 1^{er} septies A

(Supprimé)

Article 1^{er} septies

①

I et II. – (Supprimés)

②

III (nouveau). – L'ordonnance n° 2020-304 du 25 mars 2020 portant adaptation des règles applicables aux juridictions de l'ordre judiciaire statuant en matière non pénale et aux contrats de syndic de copropriété est ainsi modifiée :

③

1° L'article 22 est ainsi modifié :

④

a) Le premier alinéa du I est ainsi modifié :

⑤

– à la première phrase, après le mot : « bâtis », sont insérés les mots : « , lorsque l'assemblée générale appelée à désigner un syndic n'a pas pu ou ne peut se tenir » et les dates : « 12 mars 2020 et le 23 juillet 2020 » sont remplacées par les dates : « 1^{er} janvier 2022 et le 15 février 2022 » ;

⑥

– à la fin de la seconde phrase, la date : « 31 janvier 2021 » est remplacée par la date : « 15 avril 2022 » ;

⑦

b) Le dernier alinéa du même I est supprimé ;

⑧

c) Le II est abrogé ;

⑨

2° L'article 22-1 est ainsi modifié :

⑩

a) Le premier alinéa du I est ainsi modifié :

⑪

– à la première phrase, après le mot : « bâtis », sont insérés les mots : « , lorsque l'assemblée générale appelée à élire les membres du conseil syndical n'a pas pu ou ne peut se tenir » et les dates : « 12 mars 2020 et le 23 juillet 2020 » sont remplacées par les dates : « 1^{er} janvier 2022 et le 15 février 2022 » ;

⑫

– à la fin de la seconde phrase, la date : « 31 janvier 2021 » est remplacée par la date : « 15 avril 2022 » ;

⑬

b) Le dernier alinéa du même I est supprimé ;

- ④ c) Le II est abrogé ;
- ⑤ 3° L'article 22-2 est ainsi modifié :
- ⑥ a) Le I est ainsi modifié :
- ⑦ – au premier alinéa, la date : « 30 septembre 2021 » est remplacée par la date : « 31 juillet 2022 » ;
- ⑧ – au dernier alinéa, les mots : « n'est pas possible » sont remplacés par les mots : « est impossible pour des raisons techniques et matérielles » et, après le mot : « prévoir », sont insérés les mots : « , après avis du conseil syndical, » ;
- ⑨ – le même dernier alinéa est complété par une phrase ainsi rédigée : « Lorsqu'un vote par correspondance est organisé en lieu et place de la tenue d'une assemblée générale donnant lieu à la rémunération forfaitaire prévue au premier alinéa de l'article 18-1 A de la loi du 10 juillet 1965 susvisée, les prestations fournies par le syndic au titre du traitement de ce vote sont comprises dans le forfait. » ;
- ⑩ b) Le second alinéa du II est ainsi rédigé :
- ⑪ « Lorsque le délai d'information mentionné au premier alinéa du présent II ne peut être respecté, le syndic peut reporter la tenue de l'assemblée générale et, le cas échéant, décider de faire application des deux premiers alinéas du I. Il en informe les copropriétaires, au plus tard le jour prévu pour la tenue de cette assemblée, par tout moyen permettant d'établir avec certitude la date de la réception de cette information. Cette assemblée générale se tient dans un délai qui ne peut être inférieur à quinze jours à compter de la date initialement prévue. » ;
- ⑫ 4° À l'article 22-4 et à la première phrase de l'article 22-5, la date : « 30 septembre 2021 » est remplacée par la date : « 31 juillet 2022 » ;
- ⑬ 5° À la fin de l'article 23, la référence : « n° 2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire » est remplacée par la référence : « n° du renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique ».

Article 1^{er} octies

- ① I et II. – (Non modifiés)
- ② III. – Les visites dont l'échéance aurait dû intervenir, en application de l'article 3 de l'ordonnance n° 2020-1502 du 2 décembre 2020 précitée, entre le 15 décembre 2021 et une

date fixée par décret, et au plus tard le 31 juillet 2022, peuvent être reportées dans les conditions prévues au I du présent article, dans la limite de six mois à compter de cette échéance.

③ *IV. – (Supprimé)*

Article 1^{er} nonies A

① *L'article 9 de la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 est ainsi modifié :*

② *1° Le III est ainsi modifié :*

③ *a) À la fin de la première phrase du deuxième alinéa, les mots : « de l'année 2020 ou de l'année suivante » sont remplacés par les mots : « des années 2020, 2021 ou 2022 » ;*

④ *b) Au dernier alinéa, les mots : « de l'année 2020 ou de l'année 2021 » sont remplacés par les mots : « des années 2020, 2021 ou 2022 » ;*

⑤ *2° Au IV, les mots : « de l'année 2021 » sont remplacés par les mots : « des années 2021 ou 2022 » ;*

⑥ *3° Le IX est ainsi modifié :*

⑦ *a) La première phrase est ainsi modifiée :*

⑧ *– après le mot : « prolonger », sont insérés les mots : « ou reconduire » ;*

⑨ *– après la première occurrence du mot : « fin », sont insérés les mots : « , jusqu'à la date de fin d'application de l'article 1^{er} de la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire » ;*

⑩ *a bis) (nouveau) À la deuxième phrase, la référence : « même I » est remplacée par la référence : « I du présent article » ;*

⑪ *b) À la troisième phrase, les mots : « supérieure à » sont remplacés par les mots : « différente de » et sont ajoutés les mots : « ou limiter le niveau des rémunérations éligibles à ces dispositifs » ;*

⑫ c) Après la même troisième phrase, sont insérées deux phrases ainsi rédigées : « Ce décret peut également prévoir que, par dérogation au B du I et pour certaines périodes qu'il détermine, les réductions ou aides portent sur les cotisations et contributions sociales dues au titre de la période d'emploi au cours de laquelle les conditions de bénéfice du dispositif sont satisfaites ou que le bénéfice de ces réductions ou aides n'est pas cumulable avec le bénéfice d'autres dispositifs poursuivant les mêmes objectifs. En cas de prolongation au delà de la date de fin de l'état d'urgence sanitaire, le bénéfice des dispositifs est soumis, pour l'ensemble des secteurs, à une interdiction totale d'accueil du public ou à une condition de baisse d'activité. » ;

⑬ d) Au début de la dernière phrase, le mot : « Il » est remplacé par les mots : « Ce décret ».

Article 1^{er} nonies B

(Supprimé)

Articles 1^{er} decies et 1^{er} undecies

(Conformes)

Article 1^{er} duodecies

Jusqu'au 30 juin 2022, toute prestation de serment devant une juridiction peut être présentée par écrit. Elle comprend la mention manuscrite des termes de la prestation. Cet écrit est déposé auprès de la juridiction compétente, qui en accuse réception.

Article 2

① L'article 11 de la loi n° 2020-546 du 11 mai 2020 prorogeant l'état d'urgence sanitaire et complétant ses dispositions est ainsi modifié :

② 1° Après le 5° du II, il est inséré un 6° ainsi rédigé :

③ « 6° L'adaptation, à partir des dates et résultats des examens de dépistage virologique, de la durée des mesures de mise en quarantaine ou de placement et de maintien en isolement prévues aux 3° et 4° du I de l'article L. 3131-15 du code de la santé publique et au 2° du I de l'article L. 3131-1 du même code. » ;

④ 2° Après la deuxième phrase du premier alinéa du III, est insérée une phrase ainsi rédigée : « Les agents spécialement habilités des services préfectoraux peuvent recevoir les données strictement nécessaires à la poursuite de la finalité mentionnée au 6° du II du présent article. »

Article 3

- ① *I. – Le I de l'article L. 3211-12 du code de la santé publique est ainsi modifié :*
- ② *1° Au deuxième alinéa, la référence : « du troisième alinéa du II » est supprimée ;*
- ③ *2° Le même deuxième alinéa est complété par une phrase ainsi rédigée : « Dans ce cas, il statue dans les délais prévus au II de l'article L. 3222-5-1 ou, à défaut, dans un délai de vingt-quatre heures à compter de sa saisine. » ;*
- ④ *3° (Supprimé)*
- ⑤ *II et III. – (Non modifiés)*
- ⑥ *IV. – L'article L. 3222-5-1 du code de la santé publique est ainsi modifié :*
- ⑦ *1° Le I est complété par deux alinéas ainsi rédigés :*
- ⑧ *« La mesure d'isolement est prise pour une durée maximale de douze heures. Si l'état de santé du patient le nécessite, elle peut être renouvelée, dans les conditions et selon les modalités prévues au premier alinéa du présent I, dans la limite d'une durée totale de quarante-huit heures, et fait l'objet de deux évaluations par vingt-quatre heures.*
- ⑨ *« La mesure de contention est prise dans le cadre d'une mesure d'isolement pour une durée maximale de six heures. Si l'état de santé du patient le nécessite, elle peut être renouvelée, dans les conditions et selon les modalités prévues au même premier alinéa, dans la limite d'une durée totale de vingt-quatre heures, et fait l'objet de deux évaluations par douze heures. » ;*
- ⑩ *2° Le II est ainsi rédigé :*
- ⑪ *« II. – À titre exceptionnel, le médecin peut renouveler, au delà des durées totales prévues au I, les mesures d'isolement et de contention, dans le respect des conditions prévues au même I. Le directeur de l'établissement informe sans délai le juge des libertés et de la détention du renouvellement de ces mesures. Le juge des libertés et de la détention peut se saisir d'office pour y mettre fin. Le médecin informe du renouvellement de ces mesures au moins un membre de la famille du patient, en priorité son conjoint, le partenaire lié à lui par un pacte civil de solidarité ou son concubin, ou une personne susceptible d'agir dans son intérêt dès lors qu'une telle personne est identifiée, dans le respect de la volonté du patient et du secret médical.*
- ⑫ *« Le directeur de l'établissement saisit le juge des libertés et de la détention avant l'expiration de la soixante-douzième heure d'isolement ou de la quarante-huitième heure de*

contention, si l'état de santé du patient rend nécessaire le renouvellement de la mesure au delà de ces durées.

⑬ « *Le juge des libertés et de la détention statue dans un délai de vingt-quatre heures à compter du terme des durées prévues au deuxième alinéa du présent II.*

⑭ « *Si les conditions prévues au I ne sont plus réunies, il ordonne la mainlevée de la mesure. Dans ce cas, aucune nouvelle mesure ne peut être prise avant l'expiration d'un délai de quarante-huit heures à compter de la mainlevée de la mesure, sauf survenance d'éléments nouveaux dans la situation du patient qui rendent impossibles d'autres modalités de prise en charge permettant d'assurer sa sécurité ou celle d'autrui. Le directeur de l'établissement informe sans délai le juge des libertés et de la détention, qui peut se saisir d'office pour mettre fin à la nouvelle mesure.*

⑮ « *Si les conditions prévues au même I sont toujours réunies, le juge des libertés et de la détention autorise le maintien de la mesure d'isolement ou de contention. Dans ce cas, le médecin peut la renouveler dans les conditions prévues audit I et aux deux premiers alinéas du présent II. Toutefois, si le renouvellement d'une mesure d'isolement est encore nécessaire après deux décisions de maintien prises par le juge des libertés et de la détention, celui-ci est saisi au moins vingt-quatre heures avant l'expiration d'un délai de sept jours à compter de sa précédente décision et le médecin informe du renouvellement de ces mesures au moins un membre de la famille du patient, en priorité son conjoint, le partenaire lié à lui par un pacte civil de solidarité ou son concubin, ou une personne susceptible d'agir dans son intérêt dès lors qu'une telle personne est identifiée, dans le respect de la volonté du patient et du secret médical. Le juge des libertés et de la détention statue avant l'expiration de ce délai de sept jours. Le cas échéant, il est à nouveau saisi au moins vingt-quatre heures avant l'expiration de chaque nouveau délai de sept jours et statue dans les mêmes conditions. Le médecin réitère l'information susmentionnée lors de chaque saisine du juge des libertés et de la détention.*

⑯ « *Pour l'application des deux premiers alinéas du présent II, lorsqu'une mesure d'isolement ou de contention est prise moins de quarante-huit heures après qu'une précédente mesure d'isolement ou de contention a pris fin, sa durée s'ajoute à celle des mesures d'isolement ou de contention qui la précèdent.*

⑰ « *Les mêmes deux premiers alinéas s'appliquent lorsque le médecin prend plusieurs mesures dont la durée cumulée sur une période de quinze jours atteint les durées prévues auxdits deux premiers alinéas.*

⑱ « *Les mesures d'isolement et de contention peuvent également faire l'objet d'un contrôle par le juge des libertés et de la détention en application du IV de l'article L. 3211-12-1.*

⑲ « *Un décret en Conseil d'État précise les conditions d'application du présent II.* »

⑳ *V et VI. – (Non modifiés)* »

Ainsi, ces nouvelles mesures encadrant le passe vaccinal restreignent de nombreux droits et libertés fondamentaux **(I.A)**, bien que présentées comme poursuivant un objectif de sauvegarde de santé publique leur proportionnalité doit être discutée **(I.B)**.

I. Le « passe vaccinal »

A. Les droits et libertés fondamentaux restreints par le passe vaccinal

1. La liberté d'aller et venir

EN DROIT, la liberté d'aller et venir est protégée par les articles 2 et 4 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen de 1789 (*Décision n° 2003-467 DC du 13 mars 2003*).

C'est l'une des composantes de la liberté individuelle que l'article 66 de la Constitution du 04 octobre 1958 place sous la surveillance de l'autorité judiciaire (*Décision n° 2003-467 DC du 13 mars 2003*).

La liberté d'aller et venir est donc la liberté de mouvement et de circulation à l'intérieur mais aussi vers l'extérieur d'un pays.

Elle a également été reconnue par le juge constitutionnel comme un principe à valeur constitutionnelle (*Décision n° 79-107 DC du 12 juillet 1979*).

Pour rappel le régime transitoire prévu par le projet de loi autorise notamment le Premier ministre à limiter les déplacements et l'utilisation des transports collectifs et donc à porter atteinte à la liberté d'aller et venir.

EN L'ESPECE le passe vaccinal conditionne l'exercice de cette liberté puisqu'il est exigé pour l'accès à de nombreux lieux publics et pour l'utilisation de transports publics longue distance, (sauf motif impérieux d'ordre familial ou de santé sous réserve de présenter un test négatif).

La Défenseur des droits a admis que ce passe restreignait de manière conséquente la liberté d'aller et venir (*Avis du Défenseur des droits n°22-01 du 04 janvier 2022*).

Partant, le législateur vient restreindre de manière substantielle la liberté à valeur constitutionnelle d'aller et venir.

2. Le droit à la vie privée et familiale

EN DROIT, le droit au respect à la vie privée et familiale recouvre tous les éléments de la vie personnelle et matérielle d'un individu.

Le Conseil constitutionnel reconnaît également ce droit sur le fondement des articles 2 et 4 de la Déclaration des droits de l'homme de 1789 (*Décision n° 2003-467 DC du 13 mars 2003, Loi pour la sécurité intérieure, cons. 8; Décision n° 2016-600 QPC du 2 décembre 2016, M. Raïme A. [Perquisitions administratives dans le cadre de l'état d'urgence III], cons. 6*).

Il estime par ailleurs que les « exigences du droit de mener une vie familiale normale » découlant du dixième alinéa du Préambule de la Constitution de 1946 relèvent du bloc de constitutionnalité (*Décision n° 2003-484 DC, Loi relative à la maîtrise de l'immigration, au séjour des étrangers en France et à la nationalité*).

Les mesures mises en place par projet de loi mettent en jeu plusieurs composantes du droit fondamental à la vie privée et familiale.

Concernant les données personnelles, l'article 3 du projet de loi complète l'article 11 de la loi n° 2020-546 du 11 mai 2020 sur le traitement et le partage des données à caractère personnel concernant la santé des personnes lequel prévoit la création des systèmes d'information pour lutter contre la propagation de l'épidémie de Covid-19.

Il est désormais envisagé d'ajouter une sixième finalité au traitement de ces données, à savoir l'édiction, le suivi et le contrôle du respect des mesures individuelles de mise en quarantaine, de placement et de maintien en isolement.

D'ailleurs, la Défenseure des droits avait alerté, comme elle l'avait fait précédemment dans son avis n° 20-03 du 27 avril 2020, sur le risque de glissement vers des pratiques de surveillance sociale générale, auquel pourrait contribuer ce projet de loi (*Avis du Défenseur des droits n°21-11 du 27 décembre 2021*).

EN L'ESPECE, le passe vaccinal porte également particulièrement atteinte au droit à la vie privée et familiale.

En effet, les restrictions à la liberté d'aller et venir, et notamment l'accès aux lieux publics de vie sociale et aux moyens de transport, empêcheront l'exercice d'une vie privée et familiale normale.

Le Défenseur des droits estime que « *L'imposition de ce passe vaccinal dans l'accès à ces services porte directement atteinte à la liberté d'aller et venir, et potentiellement par ricochet à d'autres droits, tels que le droit au respect de la vie privée et familiale ou encore l'exercice et la recherche d'une activité professionnelle qui peut nécessiter des déplacements de longue distance* » (*Avis du Défenseur des droits n°22-01 du 04 janvier 2022*)

Par conséquent, le droit au respect de la vie privée et familiale des citoyens français est indiscutablement menacé par le projet de loi.

3. Le principe d'égalité

EN DROIT l'égalité, principe fondateur de la République, placé au second rang de la devise nationale, constitue la condition fondamentale et existentielle de l'exercice des autres droits et libertés.

C'est un principe protéiforme de par la coexistence des deux conceptions de l'Etat, l'une libérale, l'autre socialiste; il ressort ainsi des textes et de la jurisprudence que le principe d'égalité peut tantôt désigner celui d'égalité devant la loi ou celui d'égalité par la loi.

Le principe d'égalité est le premier principe consacré par la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen du 23 août 1789 :

« *Art. 1er. Les hommes naissent et demeurent libres et égaux en droits. Les distinctions sociales ne peuvent être fondées que sur l'utilité commune.* »

Il est également consacré dès le premier article de la Constitution du 04 octobre 1958 :

« *[l]a France[...] assure l'égalité devant la loi de tous les citoyens sans distinction d'origine, de race ou de religion. Elle respecte toutes les croyances* »

Le Conseil d'Etat a veillé aussitôt à ce que l'administration ne porte pas atteinte à l'égalité des citoyens en consacrant le principe d'égalité en principe général du droit, supérieur au règlement dans la hiérarchie des normes (*CE, Ass., 7 février 1958, Syndicats de propriétaires de forêts de chênes lièges d'Algérie, n° 39269*)

Le juge administratif a ainsi créé une obligation pour les autorités administratives de traiter de manière identique les administrés se trouvant dans des situations objectivement semblables.

Chaque activité de service public doit respecter le principe d'égalité lequel forme, avec les principes de continuité et de mutabilité, les lois du service public dites de Louis ROLLAND.

Ce principe régit donc l'organisation et le fonctionnement de tous les services publics (*CE, Sect., 9 mars 1951, Société des concerts du conservatoire*) mais aussi l'accès aux emplois et fonctions publics (*CE, Ass., 18 mai 1954, Barel*) comme le statut de fonctionnaires (*CE, Ass., 3 juillet 1936, Delle Bobard, à propos de l'égalité aptitude des femmes aux emplois publics*).

Le juge constitutionnel a quant à lui consacré le principe d'égalité devant la loi comme principe à valeur constitutionnelle dans sa décision *Taxation d'office* du 27 décembre 1973.

Il retient que les dispositions de la loi de finances qui lui étaient soumises créaient « *une discrimination entre les citoyens au regard de la possibilité d'apporter une preuve contraire à une décision de taxation d'office de l'administration les concernant* » portant ainsi atteinte « au principe de l'égalité devant la loi contenu dans le Déclaration des droits de l'homme de 1789, et solennellement réaffirmé par le Préambule de la Constitution » (*Décision n° 73-51 DC du 27 décembre 1973, Loi de finances pour 1974, cons. 2*).

Faisant depuis expressément partie du bloc de constitutionnalité, il s'impose au législateur, et le Conseil constitutionnel s'attache à ce que le principe d'égalité devant la loi s'impose quel que soit le domaine concerné.

Il a été affirmé en matière d'égalité devant la loi fiscale et les charges publiques (*Décision n° 2012-662 DC du 29 décembre 2012, Loi de finances pour 2013*), ou encore devant la justice (*Décision n° 75-56 DC du 23 juillet 1975, Loi modifiant et complétant certaines dispositions de procédure pénale*).

A l'occasion de sa décision *Ponts à péage* de 1979, le juge constitutionnel a donné une définition du principe d'égalité devant la loi lequel doit être respecté devant les services publics :

« le principe d'égalité devant la loi implique qu'à situations semblables il soit fait application de solutions semblables, il n'en résulte pas que des situations différentes ne puissent faire l'objet de solutions différentes » (*Décision n° 79-107 DC du 12 juillet 1979, Loi relative à certains ouvrages reliant les voies nationales ou départementales, dite «Ponts à péage»*).

On comprend alors qu'il peut être dérogé à ce principe et qu'une différence de traitement entre les citoyens peut être légale à certaines conditions.

Le Conseil d'Etat les a précisées dans sa décision *Denoyez et Chorques* de 1974 à propos des différences tarifaires d'un service :

« La fixation de tarifs différents applicables pour un même service rendu à diverses catégories

d'usagers d'un service ou d'un ouvrage public implique, à moins qu'elle ne soit la conséquence nécessaire d'une loi, soit qu'il existe entre les usagers des différences de situation appréciables, soit qu'une nécessité d'intérêt général en rapport avec les conditions d'exploitation du service ou de l'ouvrage commande cette mesure » (CE, Section, du 10 mai 1974, 88032 88148, publié au recueil Lebon).

Le Conseil d'Etat a également affirmé que le principe d'égalité ne s'oppose pas à ce que l'autorité administrative « *règle de façon différente des situations différentes ni à ce qu'elle déroge à l'égalité pour des raisons d'intérêt général, pourvu que, dans l'un comme dans l'autre cas, la différence de traitement qui en résulte soit en rapport avec l'objet de la norme qui l'établit* » (CE, Ass., 28 juin 2002, Villemain, n°220361).

Cela signifie que les autorités administratives ont l'obligation de justifier les différences de traitement par un critère pertinent ou un motif d'intérêt général en rapport avec la loi édictée.

Le juge constitutionnel contrôle aussi strictement les différences de traitement prévues par le législateur lesquelles ne peuvent reposer sur un critère formellement interdit par la Constitution, c'est-à-dire l'origine, la race, la religion ou les croyances.

Le considérant de principe désormais classique du Conseil constitutionnel énonce que :

« le principe d'égalité ne s'oppose ni à ce que le législateur règle de façon différente des situations différentes, ni à ce qu'il déroge à l'égalité pour des raisons d'intérêt général, pourvu que, dans un l'autre cas, la différence de traitement qui en résulte soit en rapport avec l'objet de la loi qui l'établit ».

Une différence de traitement est donc légale à deux conditions :

- la première alternative, les personnes se trouvent dans des différences de situation appréciables ou que l'intérêt général le commande ;
- et si elle a un rapport avec l'objectif poursuivi par la loi.

Dès lors que celles-ci sont réunies, le grief tiré de la méconnaissance du principe d'égalité devant la loi est écarté (*Décision 2021-817 DC - 20 mai 2021 - Loi pour une sécurité globale préservant les libertés*).

Le législateur doit prendre en compte des critères objectifs et rationnels notamment pour définir l'assiette de l'impôt (*Décision n° 2012-662 du 29 décembre 2012, Loi de finances pour 2013*).

Les critères retenus doivent également être en rapport direct avec l'objectif poursuivi afin de ne pas constituer une rupture caractérisée de l'égalité devant la loi (*Décision n° 2009-599 DC du 29 décembre 2009, Loi de finances pour 2010*).

Le juge constitutionnel veille scrupuleusement à ce que le législateur n'opère pas de discrimination injustifiée notamment en matière pénale et considère ainsi qu'« *il est loisible au*

*législateur, compétent pour fixer les règles de la procédure pénale en vertu de l'article 34 de la Constitution, de prévoir des règles de procédure différentes selon les faits, les situations et les personnes auxquelles elles s'appliquent, mais à la condition que ces différences de procédures **ne procèdent pas de discriminations injustifiées** et que soient assurées aux justiciables des garanties égales, notamment quant au respect du principe des droits de la défense» (Décision n° 93-326 du 11août 1993 sur la loi modifiant la loi n° 93-2 du 4 janvier 1993 portant réforme du code de procédure pénale).*

EN L'ESPECE le projet de loi rompt le principe d'égalité par l'instauration d'une passe vaccinal afin d'exercer des activités quotidiennes.

Il existe donc bien une différence de traitement entre les personnes détenant un schéma vaccinal complet et le reste de la population française pour lequel la vaccination n'est pas souhaitée.

Une différence de traitement est encore plus que confirmé entre les personnes vaccinées et non-vaccinées puisque jusqu'à ce jour, les personnes vaccinées pouvaient au moins se prémunir d'un test négatif pour continuer leur quotidien d'une manière plus ou moins normale.

Ainsi une personne ayant usé de sa faculté de ne pas se faire vacciner devra tout simplement se voir refuser l'accès au restaurant, club de sport, cinéma, trains...

Il y a donc bien une atteinte au principe d'égalité, toute la question étant de savoir si celle-ci est justifiée par des situations différentes.

Il convient désormais d'étudier la définition de l'objectif poursuivi par ces mesures ainsi que leur caractère proportionné à cet objectif, conditions nécessaires à leur légalité.

B. La proportionnalité des mesures au regard de l'objectif poursuivi par le législateur

1. L'objectif poursuivi par le législateur : l'objectif à valeur constitutionnelle de protection de la santé

a. L'objectif de protection de la santé utilisé par le gouvernement pour justifier les mesures

EN DROIT, dans le rapport de la commission du député Monsieur Jean-Pierre Pont concernant le nouveau projet de loi, on peut y lire son objectif :

« La fulgurance d'une nouvelle vague épidémique, portée par la contagiosité du variant Omicron, exige la mobilisation exceptionnelle de la Nation et l'examen, dans des délais particulièrement contraints, de ce projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire.

Notre pays résiste néanmoins, grâce à une mobilisation sans faille, mais éprouvante, des personnels soignants, et grâce à un taux de couverture vaccinal parmi les plus hauts du monde : 91 % de la population éligible est vaccinée. On ne cessera de le répéter : il y a neuf fois moins d'entrées en soins critiques et neuf fois moins de décès parmi les personnes qui sont vaccinées par rapport à celles qui ne le sont pas. Sans la vaccination, les conséquences de la conjonction de la double vague Delta-Omicron eurent été catastrophiques.

La vaccination est donc l'outil collectif adapté, efficace et incontournable pour faire face, aujourd'hui et dans la durée, à un virus qui ne cesse d'évoluer. La remobilisation sans délai des capacités logistiques et le meilleur séquençage de la campagne de rappel, d'ores-et-déjà mis en place, ont constitué un premier levier d'action pour faire face à l'urgence de la situation sanitaire.

Pour prolonger cet effort, il s'avère aujourd'hui nécessaire de faire évoluer le passe sanitaire en passe vaccinal. Le passe sanitaire a fait ses preuves au cours de l'été 2021 afin de permettre la reprise puis le maintien des activités dans le contexte de la quatrième vague et pour créer l'élan décisif en faveur de la vaccination. Il est opportun qu'il devienne, dès le 15 janvier prochain, plus restrictif : il n'est en effet pas anormal que la liberté préservée des personnes non vaccinées soit assortie de contreparties puisque ce sont elles qui font peser une contrainte excessive sur les capacités hospitalières. Il n'est donc pas disproportionné de limiter, uniquement dans la sphère publique et sans empêcher l'accès aux biens et services publics ou de première nécessité ou urgents, leurs interactions sociales dont on sait qu'elles favorisent la propagation du virus.

Le présent projet de loi contient d'autres dispositions rendues nécessaires par l'évolution de la situation sanitaire – et en particulier un renforcement des moyens de lutte contre la fraude – et trois articles à son dépôt, dont un sur les modalités de contrôle des mesures d'isolement et de contention en matière psychiatrique, sans lien avec le contexte sanitaire mais rendu nécessaire par une récente censure du Conseil constitutionnel pour un motif de procédure. Il s'agit du douzième texte du genre déposé par le Gouvernement en moins de deux ans. Le Parlement continue, quant à lui, d'être en première ligne pour autoriser et pour contrôler les mesures de gestion de cette crise ».

L'objectif du législateur avec l'instauration d'un passe vaccinal, loin d'être clair, peut se deviner : il s'agit de faire vacciner les 9% de français non encore vaccinés afin de lutter contre l'épidémie.

On doit comprendre alors que l'objectif du législateur est d'assurer une bonne gestion de la crise sanitaire, qui passe donc pas la vaccination.

En réalité le législateur doit assurer la protection de la santé.

Effectivement depuis le début de la crise sanitaire, l'objectif de protection de la santé est celui qui restreint les droits et libertés fondamentaux des personnes concernées, cet objectif ressort des décisions du Conseil constitutionnel :

- Dans un premier temps, la constitutionnalité de la loi n° 2020-546 du 11 mai 2020 prorogeant l'état d'urgence sanitaire et complétant ses dispositions a été examinée par le Conseil constitutionnel sur saisine parlementaire (Décision n° 2020-800 DC du 11 mai 2020) : « ***Il en découle un objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé*** » et, d'autre part, que « *la Constitution n'exclut pas la possibilité pour le législateur de prévoir un régime d'état d'urgence sanitaire. Il lui appartient, dans ce cadre, d'assurer la conciliation entre l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé et le respect des droits et libertés reconnus à tous ceux qui résident sur le territoire de la République* »
- Dans un deuxième temps, le Conseil constitutionnel s'est prononcé sur les dispositions de la loi n° 2020-856 du 9 juillet 2020 organisant la sortie de l'état d'urgence sanitaire (Décision n° 2020-803 DC du 9 juillet 2020) : le Conseil considère que « *la circulation des personnes et des véhicules étant un vecteur de propagation de l'épidémie de covid-19, le législateur a entendu permettre aux pouvoirs publics de prendre des mesures visant à restreindre les déplacements, en particulier dans les zones de circulation active du virus, pour limiter les risques sanitaires liés à cette épidémie. Il a ainsi poursuivi l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de santé* » et, compte tenu de l'ensemble des garanties légales, « *a procédé à une conciliation équilibrée entre les exigences constitutionnelles* » pertinentes, à savoir la liberté d'aller et de venir, composante de la liberté personnelle.

Il est donc impératif de comprendre cette notion de protection de la santé publique afin de déterminer si le nouveau projet de loi restreignant les droits et libertés fondamentaux est justifié.

b. La définition de la notion de protection de la santé publique

Il a fallu attendre la loi du 15 février 1902 pour voir apparaître le terme de protection de la santé publique ainsi que les règlements sanitaires¹.

Le Conseil constitutionnel a reconnu la valeur de principe constitutionnel à la protection de la santé publique dans sa décision du 8 janvier 1991, rendue sur la loi relative à la lutte contre le

¹ CONSEIL D'ÉTAT documentation La Française Étude annuelle 2021 Les états d'urgence : la démocratie sous contraintes

tabagisme et l'alcoolisme, en le rattachant au onzième alinéa du Préambule de la Constitution de 1946 (*Décision n° 90-283 DC du 8 janvier 1991*).

L'objectif de protection de la santé publique sert en réalité à faire respecter l'ordre public qui se décline lui-même selon la trilogie historique, établie depuis les lois du 22 décembre 1789, 8 janvier 1790 et 16-24 août 1790, de la sécurité publique, la tranquillité publique et la salubrité publique. A ce titre, la salubrité publique est liée à l'hygiène et la santé des personnes que l'autorité de police doit protéger.

Ainsi, la police administrative est mise en œuvre par voie de règlements comportant des interdictions ou fixant des obligations assorties de sanctions et donne lieu à des contrôles. La police sanitaire est la branche de la police administrative qui vise la protection de la santé publique².

Mais concrètement que signifie la santé publique ? A la lecture de la jurisprudence et des textes en vigueur, **la protection de la santé publique signifie la protection de la population dans son ensemble :**

- *Dans l'actuelle période d'état d'urgences sanitaire, il appartient aux différentes autorités compétentes, en particulier au Premier ministre, de prendre, **en vue de sauvegarde la santé de la population**, toutes dispositions de nature à prévenir ou à limiter les effets de l'épidémie. Ces mesures, qui peuvent limiter l'exercice des droits et libertés fondamentaux doivent, dans cette mesure, être nécessaires, adaptées et proportionnées à l'objectif de sauvegarde de la santé publique qu'elles poursuivent* » (CE, 8 avril 2020, Syndicat national pénitentiaire Force ouvrière, n° 439821, cons. 3)
- « *Contrairement à ce que soutiennent les requérants, ces dispositions, qui ont pour objet de permettre au gouvernement de la Polynésie française de prendre par arrêté des mesures sanitaires permettant de prévenir et **de limiter les conséquences possibles sur la santé de la population polynésienne** d'une crise sanitaire grave, ne se rattachent pas, pour l'application de la loi organique du 27 février 2004, à la sécurité civile mais à la santé publique. Elles entrent ainsi dans le champ de compétence de la Polynésie française. Par suite, doit être écarté le moyen tiré de ce que la " loi du pays " attaquée méconnaîtrait la répartition des compétences entre l'Etat et la Polynésie française résultant des dispositions des articles 13 et 14 de la loi organique du 27 février 2004 portant statut d'autonomie de la Polynésie française* » (CE 9/10 ch.-r., 22-07-2020, n° 440764)
- *En cas de menace sanitaire grave appelant des mesures d'urgence, notamment en cas de menace d'épidémie, le ministre chargé de la santé peut, par arrêté motivé, prescrire dans **l'intérêt de la santé publique toute mesure proportionnée aux risques courus et appropriée aux circonstances de temps et de lieu afin de prévenir et de limiter les conséquences des menaces possibles sur la santé de la population**. Le ministre peut également prendre de telles mesures après la fin de l'état d'urgence sanitaire prévu au*

² CONSEIL D'ÉTAT documentation La Française Étude annuelle 2021 Les états d'urgence : la démocratie sous contraintes page 62

chapitre Ier bis du présent titre, afin d'assurer la disparition durable de la situation de crise sanitaire. Le ministre peut habiliter le représentant de l'Etat territorialement compétent à prendre toutes les mesures d'application de ces dispositions, y compris des mesures individuelles. Ces dernières mesures font immédiatement l'objet d'une information du procureur de la République » (Article L. 3131-1 du code de la santé publique)

- *« L'état d'urgence sanitaire peut être déclaré sur tout ou partie du territoire métropolitain ainsi que du territoire des collectivités régies par les articles 73 et 74 de la Constitution et de la Nouvelle-Calédonie en cas de catastrophe sanitaire mettant en péril, par sa nature et sa gravité, la santé de la population (Art. L. 3131-12 du code de la santé publique) ».*

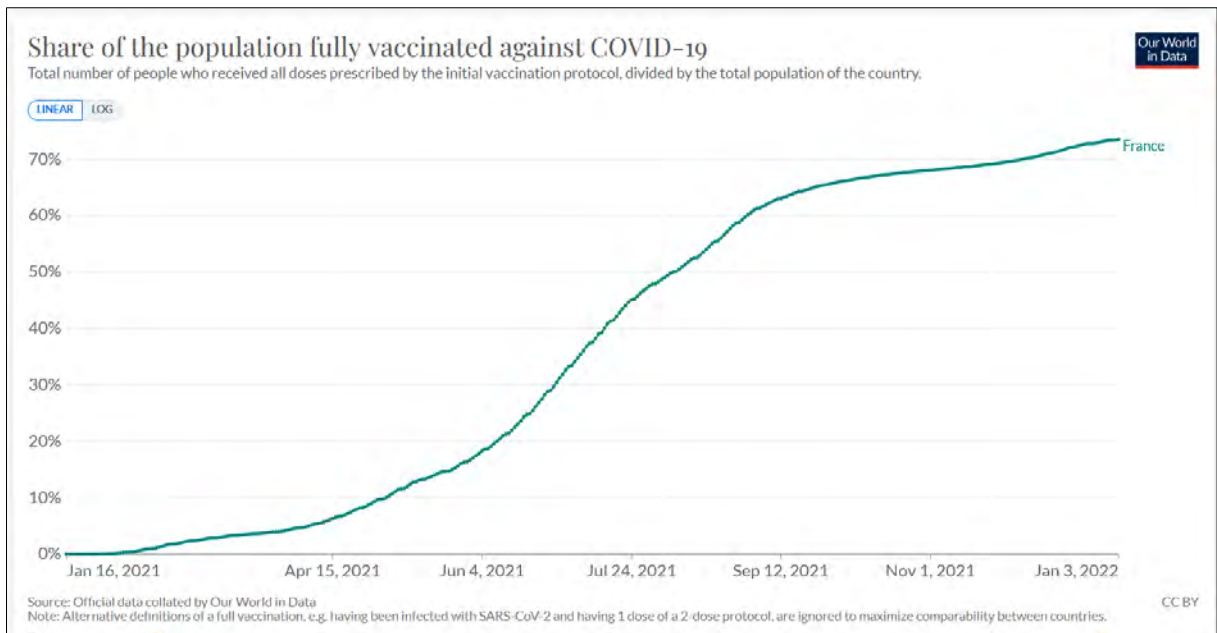
A ce titre : « L'état d'urgence sanitaire ne peut être déclaré qu'en cas de catastrophe sanitaire mettant en péril, par sa nature et sa gravité, la santé de la population. L'adjectif « sanitaire » désigne, selon le dictionnaire Littré, ce qui a rapport à la conservation de la santé publique, tandis que le substantif « catastrophe » renvoie à un événement source de graves bouleversements, autrement dit, d'effets dommageables patents, intenses et durables ».³

Ainsi, on l'aura compris, la protection de la santé publique rime avec la santé de la population et lorsqu'on parle de crise sanitaire et d'ordre public sanitaire, il faut donc comprendre qu'il s'agit de la conservation de la santé publique.

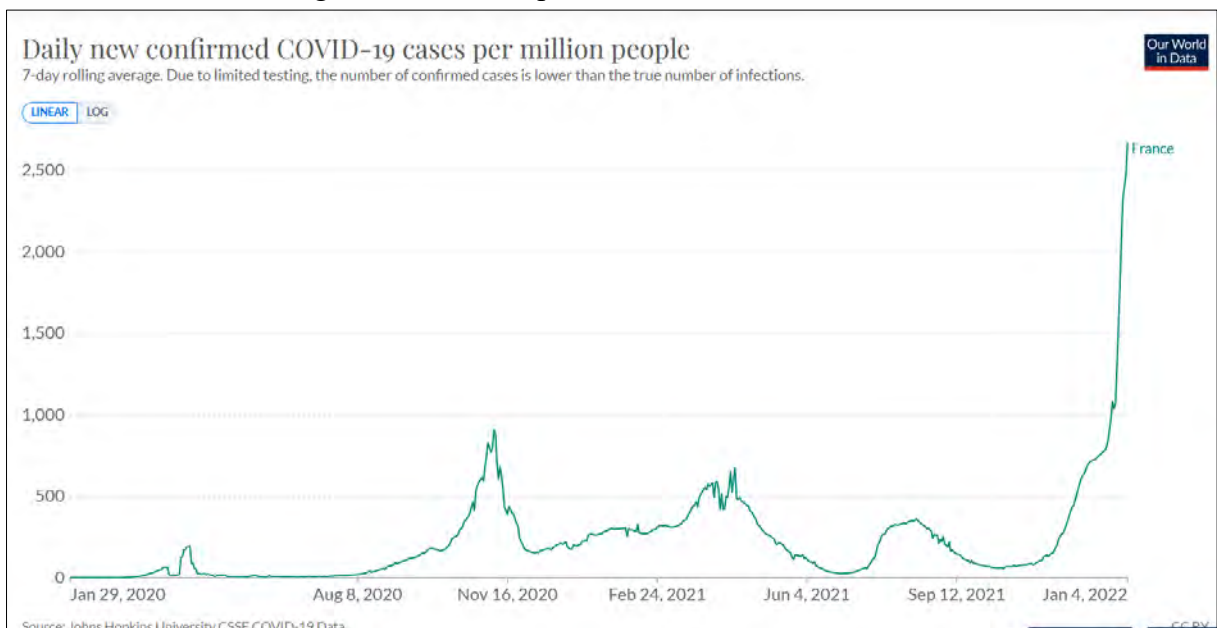
EN L'ESPECE, ce passe-vaccinal est inutile dans le sens où le vaccin n'empêche pas la transmission du virus et n'est utile que pour protéger les personnes à risque de développer les formes graves du virus.

On a très vite remarqué que le vaccin n'empêchait pas la contamination lorsque le variant DELTA circulait en 2021. Effectivement en octobre 2021, plus de 60% de la population française était entièrement vaccinée :

³ Commentaire Dalloz sous l'article L.3131-12



Pourtant, on a vu une augmentation de l'épidémie :



Le Conseil d'Etat l'avait aussi reconnu plus tôt dans reconnu dans trois arrêts :

- arrêt en date du 1^{er} avril 2021 le Conseil d'Etat a jugé que « *Bien que la vaccination assure une protection efficace, le juge des référés relève que les personnes vaccinées peuvent être porteuses du virus et contribuer à sa diffusion dans des proportions qui ne sont aujourd'hui pas connues. La levée des restrictions de déplacement pourrait dès lors aggraver le risque de contamination, notamment pour les personnes vulnérables qui sont majoritairement non vaccinées* » (Décision n°450956 CE 1^{er} avril 2021).
- Il l'a encore reconnu dans une autre décision: « *En effet, si les vaccins protègent d'une infection, ils ne permettent pas d'éviter tout portage de la charge virale, notamment*

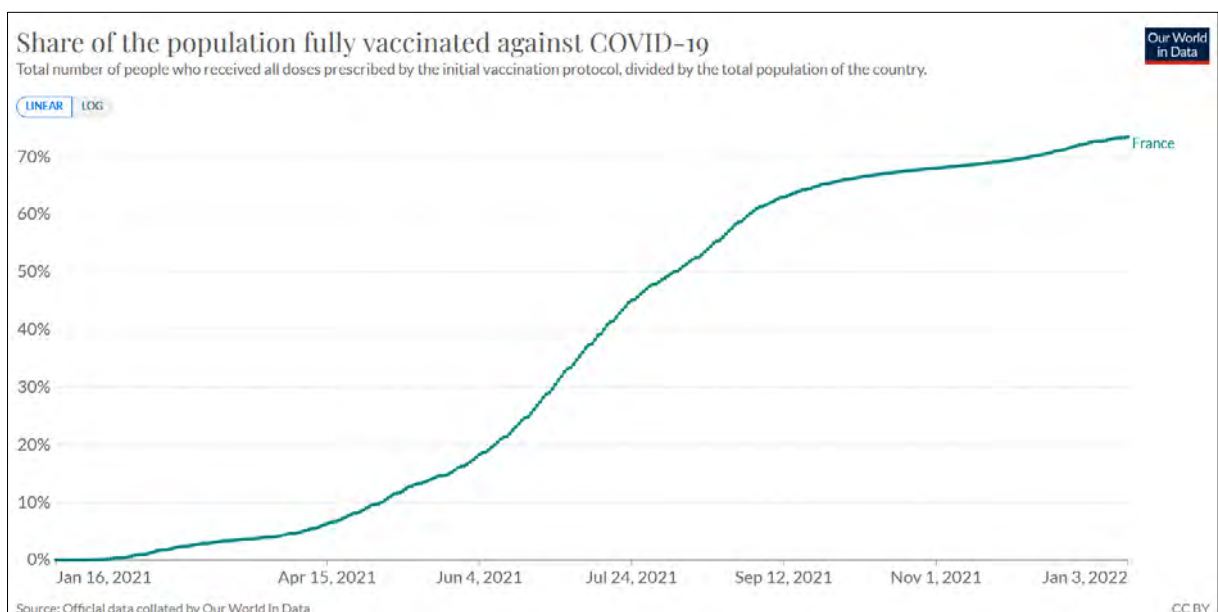
dans un contexte de diffusion du variant DELTA (...) » (CE 26 août 2021 décision n°455385).

De nouveau dans son avis en date du 26 décembre 2021 : « *Au vu des informations transmises par le Gouvernement au Conseil d'État, corroborées par l'avis rendu par le comité de scientifiques le 6 octobre 2021, ce risque tient à la contagiosité accrue du variant Delta, identifié désormais dans 99 % des séquences analysées, et qui semble se traduire, au vu des données scientifiques disponibles, par une moindre protection contre le risque de contamination des personnes vaccinées* » (Avis sur un projet de loi portant diverses dispositions de vigilance sanitaire CE 26 décembre 2021).

Aussi, le 6 septembre 2021, l'Institut Pasteur a publié une projection le 6 septembre 2021 quant à l'évolution de la contagiosité du variant DELTA et précisé que « *à peu près la moitié des infections ont lieu chez des personnes vaccinées* ». L'Institut Pasteur se base désormais sur une protection contre l'infection de 60 %, contre 80 % fin juin. L'Institut Pasteur estime que les adultes vaccinés devraient représenter une part beaucoup plus importante que prévu des contaminations. « *Avec le variant Delta, les personnes vaccinées sont moins bien protégées contre l'infection, même si la protection reste très élevée contre les formes graves* », écrivent les chercheurs, qui s'attendent à ce qu'à peu près la moitié des infections aient lieu chez des personnes vaccinées, qui représentent plus de 70% de la population⁴.

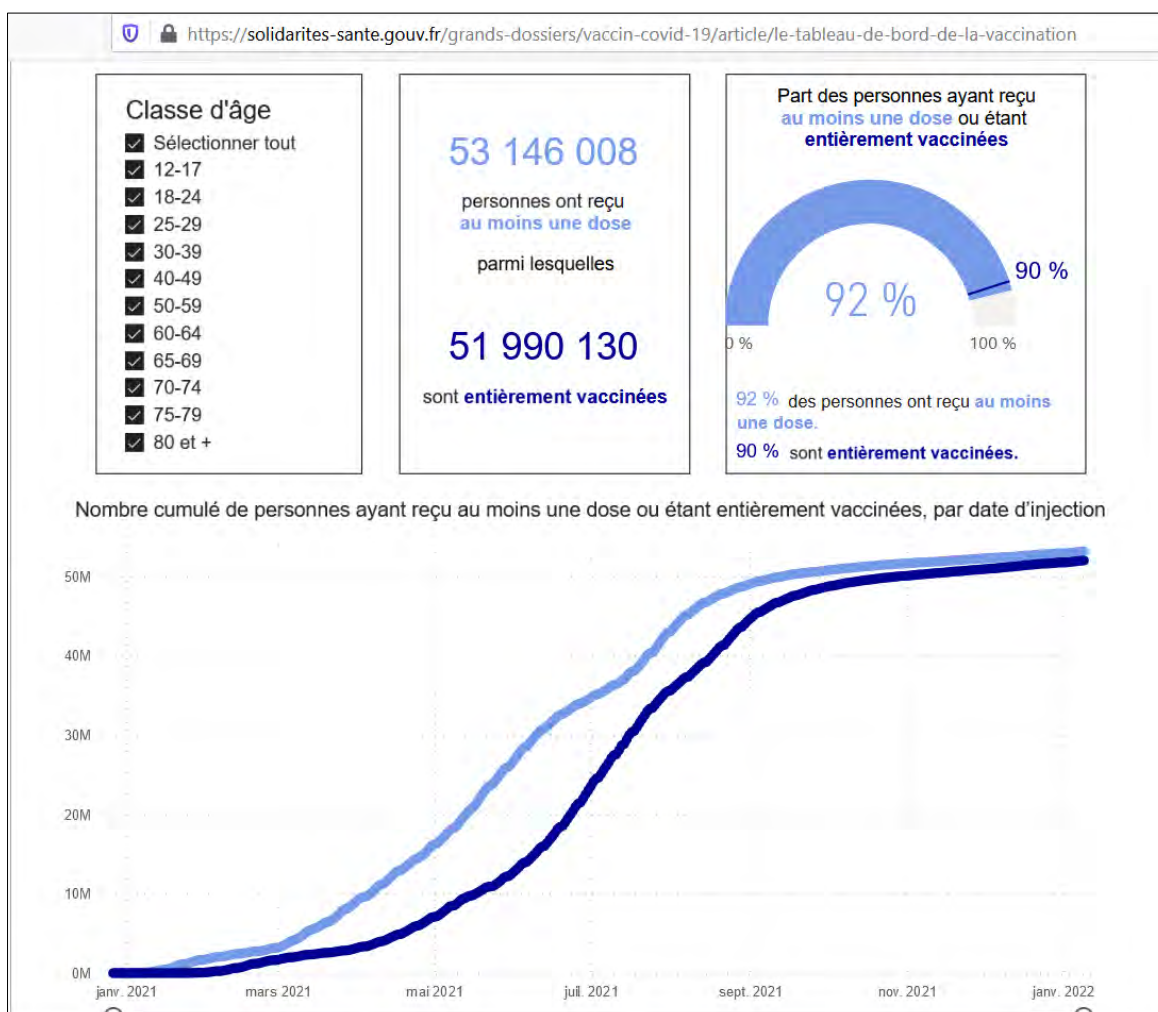
A ce jour, avec la circulation du variantOMICRON sur tout le territoire, il est indéniable que le vaccin ne permet pas de lutter contre la propagation du virus.

Effectivement les données sont très claires, en France depuis janvier 2022 plus de 70% de la population française est complètement vaccinée :

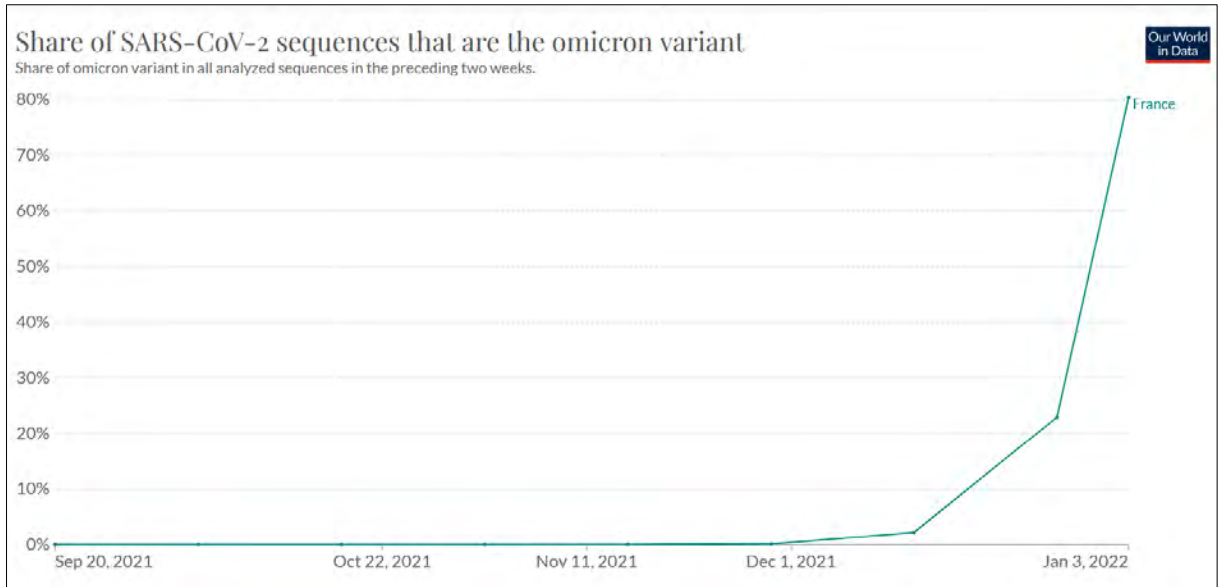


⁴ « **Epidémiologie du SARS-CoV-2 dans une population vaccinée et implications pour le contrôle d'un rebond automnal** », Institut Pasteur, 6 septembre 2021

Selon le site officiel du gouvernement, il s'agit de 90% de la population française qui est vaccinée :

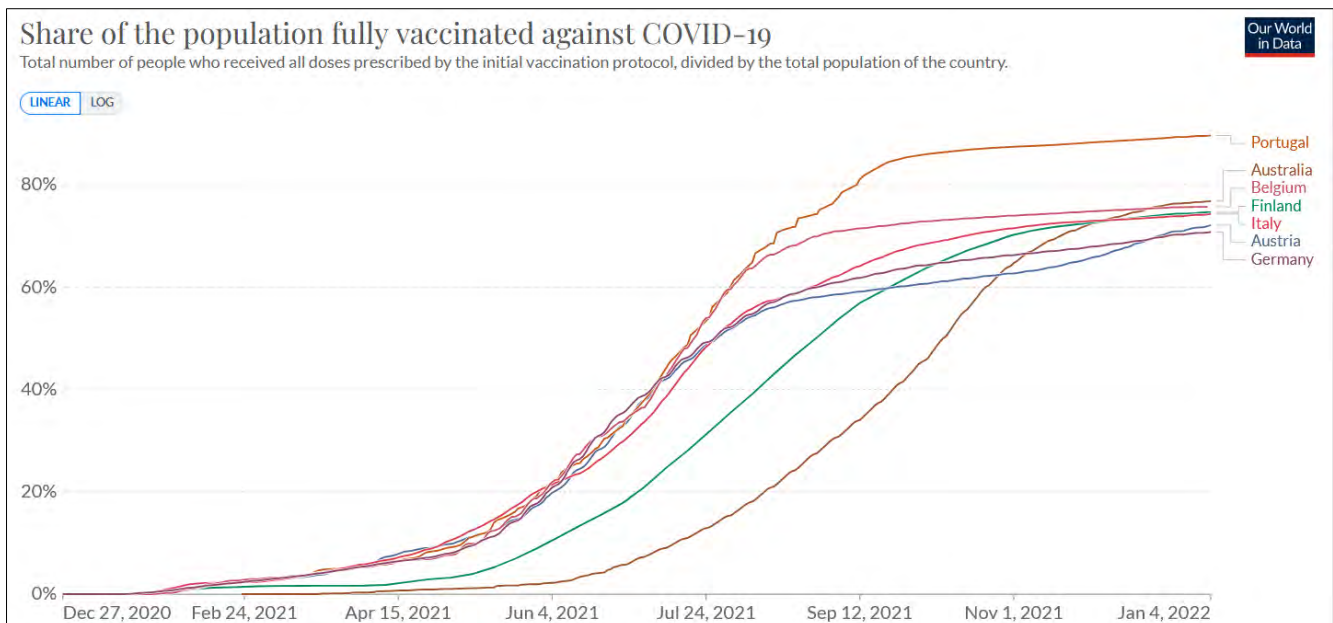


Pour autant, on a vu le variant OMICRON circuler sur tout le territoire avec la majorité de la population française vaccinée :

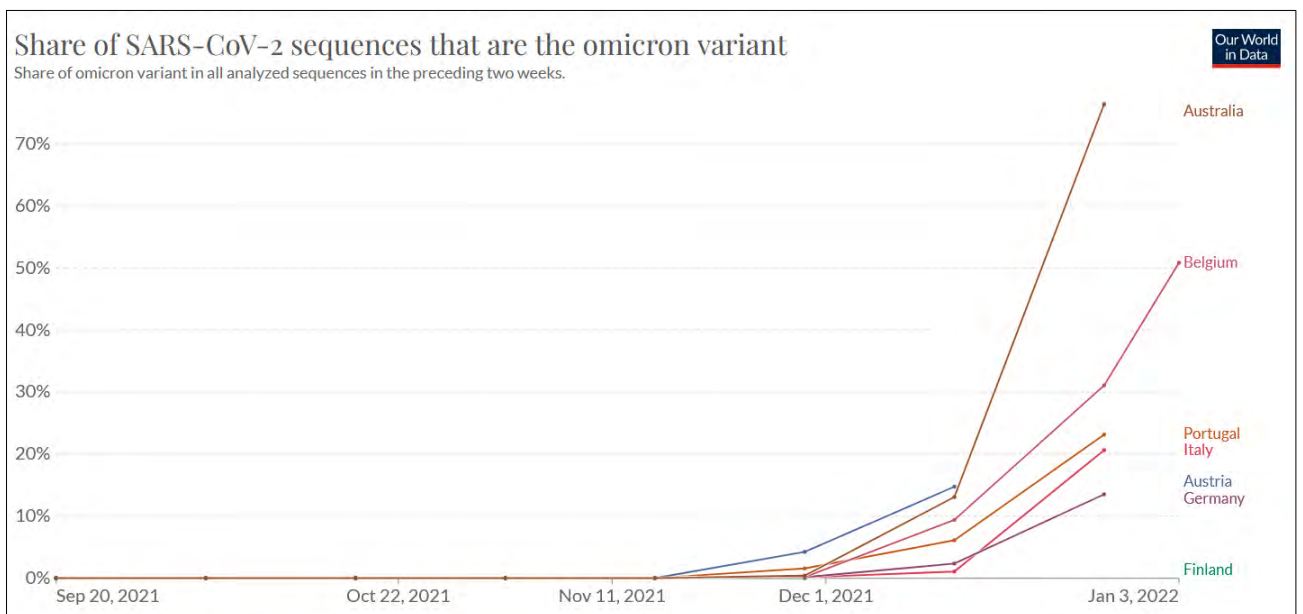
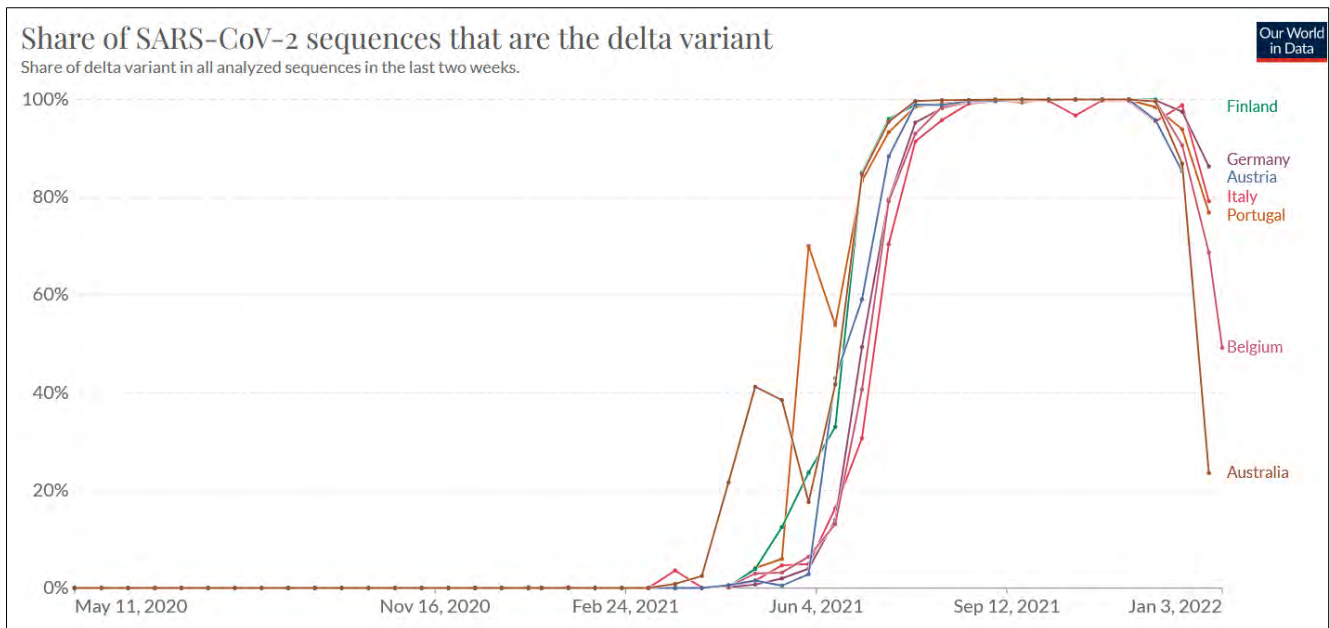


Il est donc évident que ce ne sont pas seulement les personnes non vaccinées qui font circuler le virus.

La situation en France est similaire aux autres pays dont la population est majoritairement vaccinée comme par exemple le Portugal (89.61% au 04.01.2022), l'Australie (76% au 04.01.2022), Belgique (75.66% au 04.01.2022), en Finlande (74.59% au 04.01.2022), en Italie (74% au 04.01.2022), en Autriche (71.91% au 04.01.2022) ou encore en Allemagne (70.66% au 04.01.2022) :



Pourtant dans ces pays, on voit très bien que le variant DELTA a continué de circuler malgré la vaccination tout comme le variantOMICRON !



Même le président du conseil scientifique a annoncé le 18 novembre 2021 que « *le vaccin protège assez peu contre l'infection* »⁵.

La Défenseure des droits l'a rappelé dans son avis le plus récent concernant le passe vaccinal (*Avis Défenseur des Droits n°22-01 4 janvier 2022*) :

⁵ <https://www.femmeactuelle.fr/actu/news-actu/covid-19-le-president-du-conseil-scientifique-revele-que-le-vaccin-protege-assez-peu-contre-linfection-2123345>

1. Sur la nécessité et la proportionnalité de l'imposition d'un passe vaccinal

La Défenseure des droits invite les parlementaires désormais saisis du projet de loi à s'interroger sur la nécessité et la proportionnalité de l'imposition du passe vaccinal à la lumière des données et connaissances disponibles à ce jour. S'il est établi que la vaccination protège de façon très significative contre les formes graves de la maladie, son efficacité contre la contagiosité des personnes vaccinées mais infectées semble en revanche plus réduite. En novembre dernier, l'Organisation mondiale de la santé indiquait que le variant Delta très contagieux, a réduit à 40% l'efficacité des vaccins contre la transmission du covid-19 et appelait la population à continuer de porter des masques et de respecter les autres mesures barrières.² Dans son avis du 26 décembre 2021, le Conseil d'Etat indiquait également que « les données disponibles font état d'une moindre protection par la vaccination actuellement pratiquée et, partant, d'un risque d'infection ou de réinfection en dépit d'une vaccination (...) ». Le Gouvernement semble également reconnaître cette moindre efficacité et envisage à cet égard dans le projet de loi la possibilité d'exiger un « passe vaccinal renforcé », à savoir la présentation cumulée d'un justificatif de statut vaccinal et du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19.

Ainsi il est indiscutable que le vaccin n'empêche pas la transmission.

Ces données sont complètement cohérentes avec les études qui commencent à sortir à propos du variant OMICRON, sur le site eurosurveillance, une étude a montré que⁶ :

« Les résultats préliminaires de notre enquête indiquent que le COV Omicron du SRAS-CoV-2 est hautement transmissible chez les adultes jeunes et d'âge moyen entièrement vaccinés. Cependant, étant donné le contexte spécifique de l'épidémie dans un milieu à haut risque de transmission, les résultats doivent être interprétés avec prudence. L'enquête se poursuit pour déterminer le spectre complet de la maladie et sa durée, les facteurs de risque d'infection et l'ampleur de la transmission secondaire. Une surveillance et des recherches plus systématiques sont nécessaires afin de déterminer les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la variante Omicron et les mesures de contrôle appropriées pour gérer les épidémies »

Les données d'une étude danoise ont montré que : 8% des triples vaccinés avaient attrapé le variant OMICRON contre 5,5% chez les doubles vaccinés et 1,2% chez les non-vaccinés⁷.

Une étude dans le Lancet, la revue médicale britannique qui est une référence dans la communauté scientifique montre que les personnes vaccinées sont infectées par le virus :

« On s'attendait à ce que des taux élevés de vaccination contre le COVID-19 réduisent la transmission du SRAS-CoV-2 dans les populations en diminuant le nombre de sources possibles de transmission et, par conséquent, à ce qu'ils réduisent la charge de la maladie du COVID-19. Cependant, des données récentes indiquent que la pertinence épidémiologique des individus vaccinés contre le COVID-19 augmente. Au Royaume-Uni, il a été décrit que le taux d'attaque secondaire parmi les contacts familiaux exposés à des cas index entièrement vaccinés était similaire à celui des contacts familiaux exposés à des cas index non vaccinés (25 % pour les vaccinés contre 23 % pour les non vaccinés »⁸.

⁶ <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147>

⁷ <https://files.ssi.dk/covid19/omikron/statusrapport/rapport-omikronvarianten-13122021-i30w>

⁸ [https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762\(21\)00258-1/fulltext#bib0003](https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762(21)00258-1/fulltext#bib0003)

Les données officielles l'Agence de santé sanitaire britannique « UK Health security agency » confirment que les personnes de 40 à 49 ans triplement vaccinées ont 10.3 fois plus de risques d'attraper OMICRON que les non vaccinés⁹.

Le premier Ministre a même reconnu dans l'hémicycle que la vaccination ne protégeait pas contre la transmission du virus mais que son objectif principal était la lutte contre les formes graves !¹⁰

Le Président de Pfizer a aussi admis que la protection contre le virus était insuffisante avec deux doses du produit¹¹.

Il y a donc clairement un problème avec la définition de l'objectif de santé publique que le gouvernement est censé appliquer. Effectivement si le principal objectif est de ne pas développer une forme grave du covid, avec l'intérêt à la vaccination répond à un intérêt personnel et non pas un intérêt de protection de la santé publique.

D'autant plus que le Haut Comité de Santé publique a déjà listé les personnes à risque susceptibles de développer une forme grave d'infection à SARS-CoV-2 :

- « les personnes âgées de 70 ans et plus ;
- les patients aux antécédents cardiovasculaires : hypertension artérielle compliquée, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- les diabétiques insulino-dépendants non équilibrés ou présentant des complications secondaires à leur pathologie ;
- les personnes présentant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale ;
- les patients présentant une insuffisance rénale chronique dialysée ;
- les malades atteints de cancer sous traitement.
- les personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise :
 - médicamenteuse : chimiothérapie anti cancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive,
 - infection à VIH non contrôlé ou avec des CD4 <200/mm3,
 - consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques,
 - liée à une hémopathie maligne en cours de traitement,
- les malades atteints de cirrhose au stade B ou C de la classification de Child-Pugh ;
- les personnes présentant une obésité morbide (indice de masse corporelle > 40 kg/m2)
- les femmes enceintes à partir du troisième trimestre de la grossesse »¹².

⁹https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1043608/Vaccine_surveillance_report_-_week_51.pdf

¹⁰ <https://twitter.com/i/status/1478762360139567104>

¹¹ <https://twitter.com/divizio1/status/1480703375775838211?s=10>

¹² <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/coronavirus-qui-sont-les-personnes-fragiles>

Comment le gouvernement justifie donc que le passe vaccinal est nécessaire alors même que la population française n'est pas sujette à forme grave et que le vaccin n'empêche pas la propagation du virus ? C'est d'ailleurs ce qui en ressort des données de Santé publique France, les patients jeunes hospitalisés du Covid sont très peu nombreux¹³ :

- Le nombre total de patients entre 20 et 29 ans en soins critiques pour cause de Covid 19 est de : **59 patients**
- Le nombre total de patients entre 30 et 39 ans en soins critiques pour cause de Covid 19 est de : **180 patients**
- Le nombre total de patients en soins critiques pour cause de Covid 19 est de : **307 patients.**

Il y a donc 0,00081489 % de la population française de moins de 50 ans en soins critiques pour cause de Covid 19, on comprend donc très mal l'intérêt de la vaccination pour cette catégorie de personne.

Aussi, le rapport de la commission du député Monsieur Jean-Pierre PONT atteste bien que 91% de la population française est vaccinée.

Cela signifie qu'il reste 9% de la population française non vaccinée.

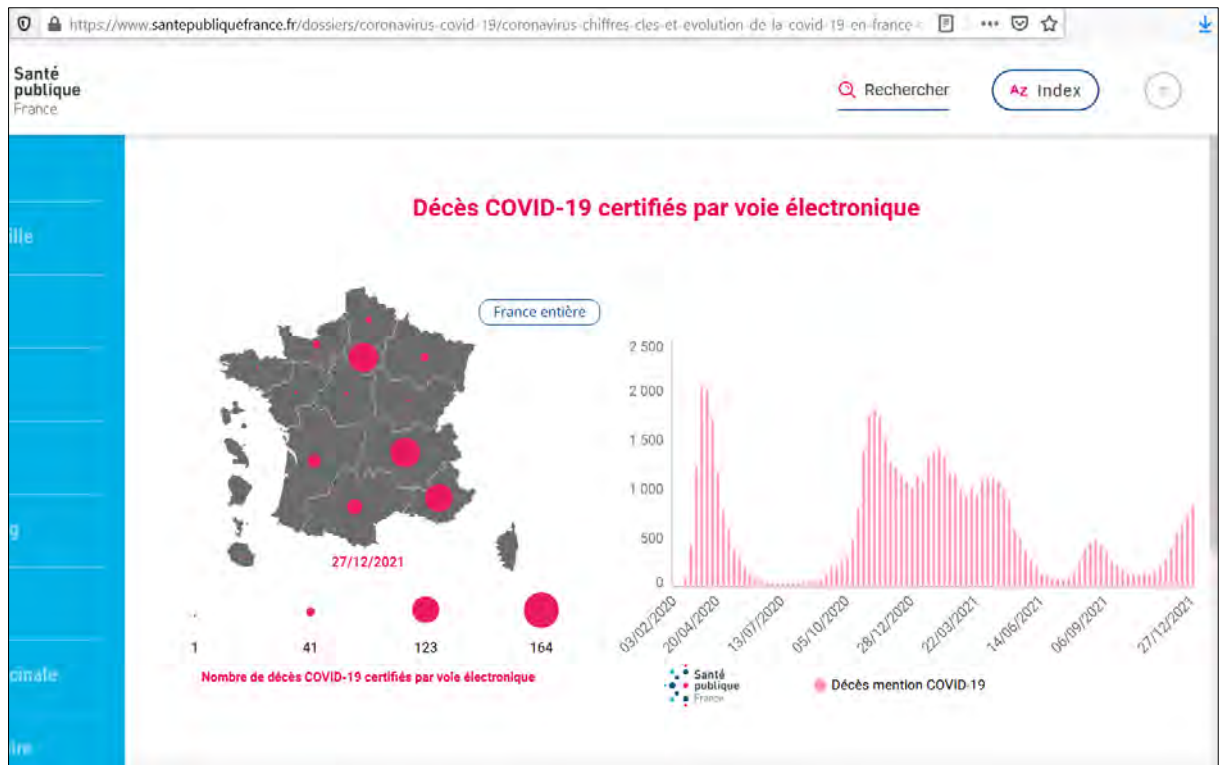
Comment le gouvernement justifie que le passe vaccinal est nécessaire pour la protection de la santé publique alors que la quasi-totalité de la population est vaccinée et que les personnes susceptibles de développer une forme grave sont peu nombreuses ?

Comment le gouvernement justifie t-il la protection de la santé publique lorsque le nombre de décès de la population en France depuis le début de l'épidémie ne représente que 0.05% de la population française ?¹⁴ Ce nombre de décès est connu :

- sur le site de santé publique France, si on compte le nombre de décès par semaine en France depuis le 03.02.2020 jusqu'au 27.12.2021 on arrive à un nombre de décès total depuis de la crise de 63 542 (avec une marge d'erreur de + ou - 10%)

¹³ Les données indiquées datent du 10 janvier 2022, selon le site « Géodes : Géo Données en Santé Publique » https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=covid_hospit_clage10_rea&s=2022-01-10&t=a01

¹⁴ <https://www.francesoir.fr/societe-science-tech/histoire-du-covid-19-chapitre-5-partie3-partie-3-les-mutations-et-leur>



- Ce chiffre est parfaitement cohérent avec les données qui ressortent du site officiel du gouvernement, sur ce graphique on retrouve à peu près les mêmes chiffres par jour et donc par semaine que sur le site de santé publique France. On voit bien que la courbe est similaire :



Il est évident que l'objectif de santé publique n'existe pas, le gouvernement en fait lui-même la démonstration. Il est nécessaire qu'il démontre avec les données fiables que le passe vaccinal va permettre de répondre à ce soi-disant objectif de santé publique, sinon la restriction des droits et libertés sera parfaitement injustifiée.

Force est de constater que le Conseil d'Etat, dans son nouvel avis en date du 27 décembre 2021 ne démontre pas non plus cet objectif de santé publique puisqu'il se contente de faire état des cas positifs en France et de plus de 3 000 personnes en soins critiques, sans prendre la peine de préciser quel était l'état de santé de ces personnes avant d'attraper le virus : *« Ce contexte est d'abord marqué, depuis le mois d'octobre 2021 par une importante progression de l'épidémie liée au variant Delta, assimilable à une « cinquième vague ». Le taux d'incidence atteint 550 pour 100 000 habitants, tandis que le taux de reproduction R effectif reste supérieur à 1. La pression sur le système de soins se renforce avec, au 21 décembre, 16 142 patients COVID-19 hospitalisés, dont 3 109 en soins critiques, tout en restant inférieure aux vagues précédentes en raison, notamment, de l'extension de la couverture vaccinale. Plus de 76,8% de la population générale présente une primo-vaccination complète (hors dose de rappel), soit plus de 89,3% de la population éligible (données Santé publique France au 23 décembre 2021) »* (Avis sur un projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique CE 27 décembre 2021).

Toutes les données et informations disponibles à ce jour permettent de comprendre que l'objectif de ce nouveau projet de loi est une obligation vaccinale déguisée permettant de répondre à un objectif économique.

D'ailleurs, le gouvernement assume pleinement le fait qu'il s'agit plutôt d'une obligation vaccinale déguisée, c'est bien ce que le Ministre Olivier Véran a affirmé : le passe vaccinal est une forme d'obligation vaccinale déguisée bien plus efficace qu'une obligation vaccinale classique :



« Continuer à inciter, plutôt que sanctionner. Le ministre de la Santé Olivier Véran s'est dit "convaincu" que "le pass vaccinal est plus efficace qu'un système d'amende". Sur France Inter ce samedi matin, il a défendu le débat qui est prévu en janvier pour mettre en place un pass vaccinal plutôt qu'une vaccination obligatoire, comme l'avait annoncé vendredi le Premier ministre Jean Castex

En discutant avec les médecins, ils sont d'accord avec moi, les patients qui sont en réanimation aujourd'hui qui n'étaient pas vaccinés, si vous leur mettez une astreinte de 100 euros par mois, comme certains pays autour de nous le font, ça ne changera rien, les gens paieront parce qu'ils sont véritablement réfractaires", s'est-il également défendu »¹⁵.

Le Gouvernement va à l'encontre de manière effrontée à ce que le Conseil d'Etat, dans son avis en date du 19 juillet 2021, avait préconisé c'est-à-dire ne pas inciter les français à la vaccination si ce n'est pas pour un intérêt de santé publique : *« Le Conseil d'Etat souligne ainsi que l'application du « passe sanitaire » à chacune des activités pour lesquelles il est envisagé de l'appliquer doit être justifiée par l'intérêt spécifique de la mesure pour limiter la propagation de l'épidémie, au vu des critères mentionnés précédemment et non par un objectif qui consisterait à inciter les personnes concernées à se faire vacciner » (Avis sur un projet de loi relatif à la gestion de la crise sanitaire CE 19 juillet 2021)*

Ce nouvel objectif du gouvernement, une obligation vaccinale déguisée, a bien été reconnu par le Conseil d'Etat dans son nouvel avis : *« Le Conseil d'Etat relève que le « passe vaccinal » est présenté par les pouvoirs publics comme visant, en outre, à inciter les personnes ne s'étant pas encore engagées dans un schéma vaccinal à entamer cette démarche » (Avis sur un projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique CE 27 décembre 2021).*

¹⁵ <https://www.google.com/search?client=firefox-b&d&q=pass+sanitaire+inciter+les+fran%C3%A7ais+%C3%A0+se+faire+vacciner>

En outre, les propos tenus par le Président de la République le 4 janvier 2022 « *Les non-vaccinés, j'ai très envie de les emmerder* »¹⁶ démontrent clairement qu'il est temps de réfléchir sur le véritable objectif de la loi.

PAR CONSEQUENT, le Conseil Constitutionnel devra constater que les données objectives ne répondent pas à un objectif de santé publique et en tirer la conséquence que la restriction des droits et libertés fondamentaux est injustifiée.

Si par extraordinaire le Conseil constitutionnel venait à démontrer l'objectif de santé publique qui s'impose, il devra alors constater que la restriction des droits et libertés fondamentaux des personnes concernées n'est pas proportionnée à l'objectif précité.

2. Recherche de la proportionnalité entre l'objectif du législateur et la protection des libertés

EN DROIT, le principe de proportionnalité est un principe fondamental du droit des libertés permettant au juge de réaliser la conciliation entre elles et avec les impératifs de l'ordre public (*CE, 19 mai 1933, Benjamin, à propos du contrôle des mesures de police administrative générale*).

Le Conseil Constitutionnel, depuis sa décision du 21 février 2008 relative à la rétention de sûreté et à la déclaration d'irresponsabilité pénale pour cause de trouble mental, effectue un triple test de proportionnalité afin de déterminer si une mesure restreignant les libertés se justifie au regard de la protection de l'ordre public (*Décision n° 2008-562 DC du 21 février 2008, Loi relative à la rétention de sûreté et à la déclaration d'irresponsabilité pénale pour cause de trouble mental*).

Ainsi le juge constitutionnel contrôle :

- l'adéquation de la mesure législative au regard de la finalité poursuivie ;
- sa nécessité, c'est-à-dire qu'elle ne doit pas excéder, par sa nature ou ses modalités, ce qu'exige la réalisation du but poursuivi (ce qui conduit à envisager s'il existe d'autres moyens appropriés mais moins attentatoires) ;
- sa proportionnalité, à savoir que la mesure ne doit pas, par les charges qu'elle crée, être hors de proportion avec le résultat recherché.

Jusqu'à cette décision n° 2007-562 DC, le Conseil n'avait jamais utilisé ensemble les trois éléments de ce triple test mais séparément ou deux par deux (*Commentaire de la décision n° 2008-562 DC du 21 février 2008 Loi relative à la rétention de sûreté et à la déclaration d'irresponsabilité pénale pour cause de trouble mental*)

Dans cette affaire il s'agissait de l'adoption de la Loi relative à la rétention de sûreté et à la déclaration d'irresponsabilité pénale pour cause de trouble mental. Cette loi a fait l'objet, le 11 février 2008, de deux recours, émanant l'un de plus de soixante sénateurs, l'autre de plus de

¹⁶ <https://www.franceinter.fr/politique/les-non-vaccines-j-ai-tres-envie-de-les-emmerder-les-propos-d-emmanuel-macron-detonent-dans-l-opposition>
https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/pass-sanitaire/emmanuel-macron-veut-emmerder-les-non-vaccines-pas-une-petite-phrase-un-raisonnement-assure-un-proche_4904961.html
<https://www.franceculture.fr/emissions/l-humeur-du-matin-par-guillaume-erner/donc-emmanuel-macron-veut-emmerder-les-non-vaccines>

soixante députés, contestant la conformité à la Constitution des articles 1er, 3 et 13. Les députés critiquaient en outre les dispositions de l'article 12 et les sénateurs celles de son article 4.

Cette procédure de rétention de sûreté se prêtait tout naturellement à ce triple test de proportionnalité puisqu'il s'agissait d'une mise en cause de la liberté individuelle pour sauvegarder l'ordre public.

Par le contrôle de l'adéquation, le Conseil a vérifié le champ d'application de la mesure au regard de la finalité poursuivie qui consiste à retenir des personnes qui présentent une particulière dangerosité « *parce qu'elles souffrent d'un trouble grave de la personnalité* » et afin de leur proposer, de façon permanente, une prise en charge médicale, sociale et psychologique destinée à permettre la fin de la mesure (*Décision n° 2008-562 DC du 21 février 2008, Loi relative à la rétention de sûreté et à la déclaration d'irresponsabilité pénale pour cause de trouble mental point 14*)

- Il a donc examiné la liste des crimes visés par cette rétention de sûreté. Cette liste visait des personnes condamnées pour des crimes d'une particulière gravité (homicide volontaire, viol, torture etc.). Le Conseil Constitutionnel a donc estimé que de retenir des personnes représentant une importante dangerosité était adapté eu égard à la gravité des faits et à l'importance de la peine prononcée.
- En second lieu le Conseil a vérifié les garanties qui permettaient de réserver cette rétention de sûreté aux seules personnes particulièrement dangereuses. Il a constaté que le dispositif d'évaluation pluridisciplinaire à l'issue d'un placement pour une durée d'au moins 6 semaines dans un service chargé de l'observation de la personne ainsi que le recours à une expertise médicale réalisée par deux experts présentaient des garanties suffisantes pour réserver cette rétention à ces personnes.

S'agissant du contrôle de la nécessité, le Conseil a d'abord vérifié que les dispositions adoptées ne permettraient de prononcer la rétention de sûreté qu'en l'absence d'autres solutions moins attentatoires à la liberté. Il était donc nécessaire de vérifier que, lors de l'exécution de sa peine la personne a bénéficié de l'aide et de soins adaptés à son état, de sorte que la rétention de santé serait justifiée en ce que les soins prodigués pendant la peine n'ont pas été suffisants. C'est pourquoi le Conseil a émis une première réserve en estimant qu'il appartiendrait à la juridiction régionale de la rétention de sûreté de vérifier que la personne condamnée a été mise en mesure de bénéficier, pendant l'exécution de sa peine, de la prise en charge et des soins adaptés aux troubles de la personnalité dont elle souffre (*Décision n° 2008-562 DC du 21 février 2008, Loi relative à la rétention de sûreté et à la déclaration d'irresponsabilité pénale pour cause de trouble mental point 17*).

Enfin, au titre de la proportionnalité, le Conseil a constaté que le législateur avait adopté des garanties procédurales afin d'assurer le droit au procès équitable (mesure prononcée par une juridiction indépendante, débat contradictoire, voies de recours). Aussi, l'autorité judiciaire conserve la possibilité d'interrompre à tout moment la prolongation du maintien en rétention, de sa propre initiative ou à la demande de la personne retenue. Le Conseil a donc conclu que ces garanties procédurales étaient proportionnées à l'atteinte de la liberté individuelle (*Décision n° 2008-562 DC du 21 février 2008, Loi relative à la rétention de sûreté et à la déclaration d'irresponsabilité pénale pour cause de trouble mental point 12*).

Depuis cette décision, le triple test est toujours repris par le Conseil constitutionnel, comme il l'a rappelé plus tard en 2009 dans sa décision relative à la loi HADOPI « *que les atteintes*

portées à l'exercice de cette liberté doivent être nécessaires, adaptées et proportionnées à l'objectif poursuivi » (Décision n°2009-580 DC du 10 juin 2009 point 15).

Le Conseil Constitutionnel a encore plus perfectionné son contrôle de proportionnalité dans sa décision concernant le délit de consultation habituelle de sites internet terroristes (Décision n°2016-611 QPC du 10 février 2017).

Dans cette affaire, le Conseil devait se prononcer sur la conformité à la Constitution de l'article 421-2-5-2 du code pénal réprimant les faits de consultation habituelle d'un site internet mettant à disposition des messages, images ou représentations provoquant à la commission d'actes de terrorisme ou en faisant l'apologie du terrorisme.

L'objectif poursuivi par le législateur en était de prévenir la commission d'actes de terrorisme. Il s'agissait d'intervenir très en amont en prévenant d'éventuels comportements pouvant conduire à une radicalisation et, éventuellement, à une volonté terroriste.

L'atteinte à la liberté de communication résultait :

- d'une atteinte spécifique liée à l'impossibilité de consulter les services de communication en ligne en question
- d'une atteinte générale à la possibilité de chercher des informations sur internet en raison du risque encouru en cas de connexion aux sites incriminés

Il appartenait alors au Conseil constitutionnel de déterminer si, au regard de ces deux atteintes, la disposition contestée présentait un caractère nécessaire, adapté et proportionné.

S'agissant du contrôle de nécessité, le Conseil constitutionnel a examiné quels étaient les moyens dont disposaient déjà les magistrats et les services de police pour surveiller les personnes se livrant à de telles consultations et prévenir des passages à l'acte terroriste. Il a conclu que les autorités administrative et judiciaire disposaient, indépendamment de l'article contesté, de nombreuses prérogatives, non seulement pour contrôler les services de communication au public en ligne provoquant au terrorisme, d'où l'inutilité de la mesure.

S'agissant du contrôle d'adéquation et de proportionnalité, le Conseil constitutionnel a ensuite examiné la gravité de l'atteinte portée à la liberté de communication par les dispositions contestées. Sur ce point, le Conseil a constaté le caractère extrêmement « préventif » et « intrusif » de l'infraction en cause puisque cette infraction omet de prendre en compte la volonté réelle de son auteur. Effectivement, qu'en était-il du citoyen souhaitant uniquement s'informer de la réalité des atrocités commises par les terroristes ? Ainsi, un auteur de bonne foi pouvait être condamné à une peine de deux ans d'emprisonnement pour avoir consulté à plusieurs reprises un service de communication au public en ligne, quelle que soit son intention.

Faute pour la mesure d'avoir répondu au triple test de proportionnalité, le Conseil constitutionnel a prononcé la censure.

Par son contrôle de proportionnalité, réalisé par la méthode du triple test, le Conseil constitutionnel réalise une conciliation poussée entre les libertés et les impératifs de l'ordre public. Une mesure attentatoire aux libertés n'est licite que si elle est **nécessaire, adéquate et proportionnée**.

EN L'ESPECE, il s'agit donc de déterminer au cas particulier si le nouveau projet de loi est nécessaire, adéquate et proportionné par rapport à l'objectif poursuivi par le législateur.

i. Sur la nécessité du nouveau projet de loi

EN PRINCIPE, concernant la nécessité du projet de loi, il s'agit de vérifier quels sont les moyens dont dispose déjà le législateur pour limiter la propagation de l'épidémie. Les nouvelles mesures ne doivent pas excéder, par leur nature ou leurs modalités, ce qu'exige la réalisation du but poursuivi, d'autres moyens appropriés, mais qui affecteraient de façon moins préjudiciable les personnes concernées ou la collectivité.

EN L'ESPECE, comme cela a été développé en introduction, le projet de loi va instaurer un passe-vaccinal pour remplacer le passe sanitaire. Ainsi, les personnes non vaccinées seront tout simplement privées d'accéder aux lieux de leur vie quotidienne (bars, restaurants, spectacles, club de sport, transports longue distance) et ne pourront plus présenter un test négatif pour accéder à ces services.

Cependant, comme il a été développé *supra*, ce passe-vaccinal n'est pas nécessaire en ce qu'il ne permet pas de limiter la propagation du virus, ni de lutter contre la tension hospitalière puisque 91% de la population est déjà vaccinée ou alors il appartient au législateur de démontrer, avec des données fiables, que les 9% de la population française restante sont la cause de la crise sanitaire à l'heure actuelle.

Aussi, il a été développé *supra*, que l'objectif du gouvernement avec le vaccin n'était pas de lutter contre la transmission du virus mais contre le développement des formes graves, ce qui ne justifie pas d'imposer le passe-vaccinal à toute la population française puisque la liste des personnes à risque susceptibles de développer une forme grave est limitée, conformément à ce qui a été annoncé par le Haut Comité scientifique.

POUR CONCLURE, à supposer même que l'objectif de préserver la santé de la population soit avéré, le vaccin n'est pas l'outil pour lutter contre l'épidémie puisque la transmission du virus est possible et que dans tous les cas, 91% de la population française est vaccinée, il s'agit juste d'une obligation vaccinale déguisée.

ii. Sur l'adéquation et la proportionnalité du nouveau projet de loi

EN PRINCIPE, concernant l'adéquation du projet de loi cela suppose de déterminer que la nouvelle loi soit a priori susceptible de permettre, ou de faciliter, la réalisation du but recherché par son auteur.

Ainsi, l'accès à certains lieux sous réserve de présentation du passe vaccinal doit permettre de limiter la propagation du virus ou du moins lutter contre le virus. Encore faut-il que passe vaccinal soit efficace pour lutter contre le virus.

Concernant la proportionnalité du nouveau projet de loi, celui-ci ne doit pas, par les charges qu'il crée, être hors de proportion avec le résultat recherché. Cela revient à rechercher que la personne concernée dispose de garanties pour limiter l'atteinte à ses libertés.

EN L'ESPECE, comme cela a été démontré supra la présentation d'une preuve vaccinale n'est pas adéquate en ce qu'elle ne permet pas de limiter la propagation du virus en l'état actuelle des connaissances scientifiques.

Concernant la proportionnalité, il convient de constater que les français ne disposent d'aucune garantie pour limiter l'atteinte à leur liberté.

Effectivement, si une personne résidente à Lyon souhaite se rendre à Paris pour des raisons familiales ou professionnelles non urgentes, elle ne peut tout simplement pas le faire, à défaut d'avoir été vaccinée.

Dans son avis en date du 27 décembre 2021, le Conseil d'Etat soutient à tort que les trajets avec les transports longue distance ne sont qu'occasionnels et par conséquent la présentation d'un passe vaccinale pour accéder à ce service n'est pas disproportionnée. Mais quid des professions qui prennent le TGV plusieurs fois par semaine ? Des personnes dont la résidence principale n'est pas située dans la même ville que leur domicile professionnel ?

« S'agissant des déplacements de longue distance par transports publics interrégionaux, le Conseil d'État rappelle qu'il avait admis leur inclusion dans le « passe sanitaire » eu égard, d'une part, aux effets attendus de la mesure pour limiter la propagation de l'épidémie, s'agissant de déplacements au cours desquels les passagers se côtoient pendant une longue durée dans un espace clos, et, d'autre part, à la circonstance que la majorité de ces déplacements présentent un caractère occasionnel et sont susceptibles d'être programmés à l'avance, et à condition de réserver les cas où l'urgence fait obstacle à la présentation du justificatif requis (voir le point 15 de l'avis n° 403629 du 19 juillet 2021). »

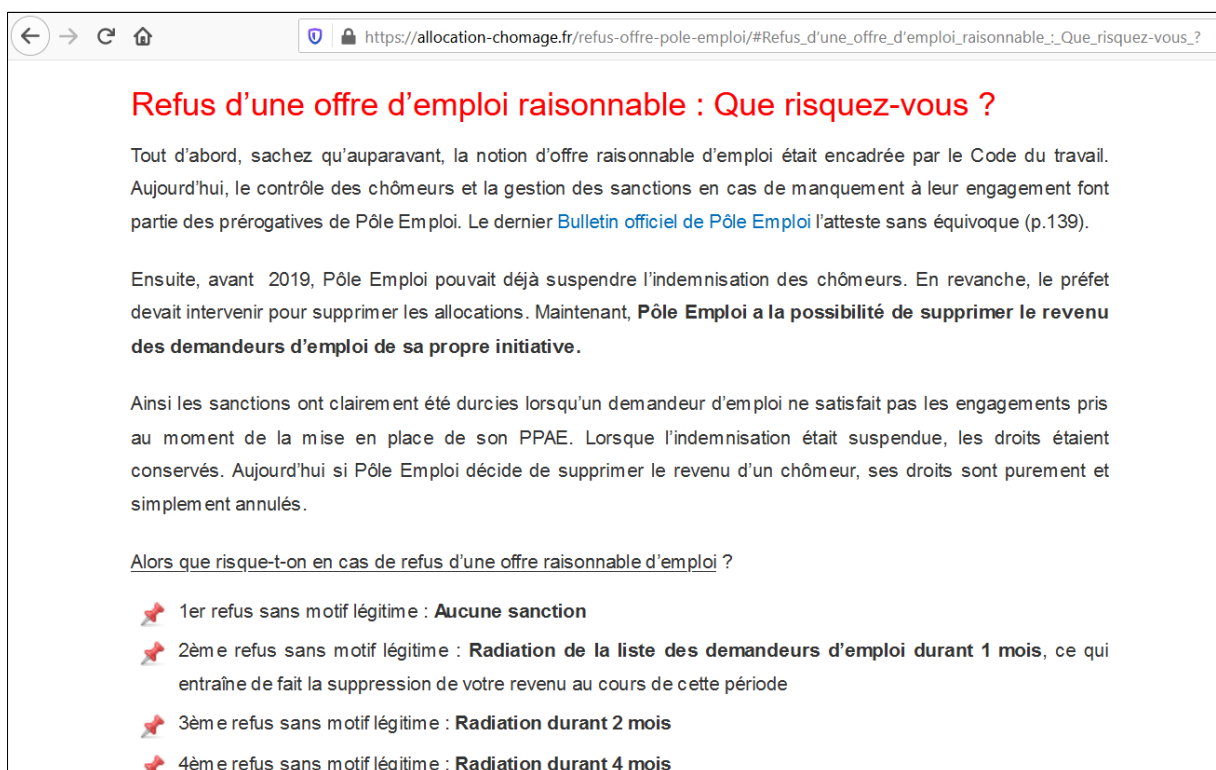
Le Conseil d'Etat balaye tout simplement le principe de proportionnalité car il n'a aucunement conscience du quotidien des citoyens français. Si la SNCF propose des abonnements pour les professionnels c'est bien que les transports longue distance font partie du quotidien des français et ne sont pas occasionnels ! C'est d'ailleurs ce qui a été justement souligné par le Défenseur des droits dans son précédent avis :

« a) Tout d'abord, s'agissant de l'exigence d'un justificatif (de statut vaccinal ou de non affectation par la Covid-19) pour les personnes souhaitant effectuer « des déplacements de longue distance par transport public au sein du territoire hexagonal »: s'il est possible de s'interroger sur l'enjeu de santé publique qui s'attache au caractère public ou privé du moyen transport, la notion de « longue distance », visant semble-t-il à exclure les transports domicile-travail, paraît en elle-même sujette à interprétations, pour certaines arbitraires. Quid des personnes qui doivent effectuer pour travailler des trajets de longue distance et travaillent dans un secteur qui n'est pas concerné par l'obligation vaccinale ? A certains égards, cette disposition est susceptible d'avoir des effets plus restrictifs que le confinement si aucune exception n'était prévue pour préserver l'accès aux transports de longue distance dans des

hypothèses telles que le déplacement entre le domicile et le travail ou le droit au respect de la vie privée et familiale. La Défenseure des droits s'étonne également qu'aucune mesure ne soit prévue dans la loi elle-même pour permettre aux personnes qui ne peuvent être vaccinées pour raison médicale d'accéder au transport public de longue distance. Dans leur rédaction actuelle, il semble que les dispositions relatives au transport public sont susceptibles de porter une atteinte disproportionnée à des libertés protégées par des textes internationaux et par la Constitution » (Avis du Défenseur des droits n°21-11 20 juillet 2021)

A défaut de présentation du passe-vaccinal, la personne non vaccinée ne dispose tout simplement d'aucune garantie ne pouvant plus présente de test négatif, des millions de Français ne pourront plus aller travailler, ou encore aller au restaurant, au cinéma, à leur club de sport ...

En outre, la question des demandeurs d'emploi se pose : si les personnes bénéficiant de cette qualité se voient proposer des postes nécessitant de prendre les transports publics et que ceux-ci ne peuvent accepter en raison de l'absence de passe-vaccinal, devront-ils être radiés de pôle emploi ? Sur le site de l'allocation-chômage, on peut lire que lorsqu'un demandeur d'emploi refuse pour une seconde fois un poste sans motif légitime, celui-ci est radié pour 1 mois, cette sanction pouvant aller jusqu'à quatre mois au quatrième refus :



← → ↻ 🏠 https://allocation-chomage.fr/refus-offre-pole-emploi/#Refus_d'une_offre_d'emploi_raisonnable:_Que_risqueez-vous_?

Refus d'une offre d'emploi raisonnable : Que risquez-vous ?

Tout d'abord, sachez qu'auparavant, la notion d'offre raisonnable d'emploi était encadrée par le Code du travail. Aujourd'hui, le contrôle des chômeurs et la gestion des sanctions en cas de manquement à leur engagement font partie des prérogatives de Pôle Emploi. Le dernier [Bulletin officiel de Pôle Emploi](#) l'atteste sans équivoque (p.139).

Ensuite, avant 2019, Pôle Emploi pouvait déjà suspendre l'indemnisation des chômeurs. En revanche, le préfet devait intervenir pour supprimer les allocations. Maintenant, **Pôle Emploi a la possibilité de supprimer le revenu des demandeurs d'emploi de sa propre initiative.**

Ainsi les sanctions ont clairement été durcies lorsqu'un demandeur d'emploi ne satisfait pas les engagements pris au moment de la mise en place de son PPAE. Lorsque l'indemnisation était suspendue, les droits étaient conservés. Aujourd'hui si Pôle Emploi décide de supprimer le revenu d'un chômeur, ses droits sont purement et simplement annulés.

Alors que risque-t-on en cas de refus d'une offre raisonnable d'emploi ?

- 🚩 1er refus sans motif légitime : **Aucune sanction**
- 🚩 2ème refus sans motif légitime : **Radiation de la liste des demandeurs d'emploi durant 1 mois**, ce qui entraîne de fait la suppression de votre revenu au cours de cette période
- 🚩 3ème refus sans motif légitime : **Radiation durant 2 mois**
- 🚩 4ème refus sans motif légitime : **Radiation durant 4 mois**

Si le refus de vaccination du demandeur d'emploi est considéré comme une absence de motif légitime, la question de la proportionnalité du passe vaccinal se pose nécessairement puisqu'en 2021 plus de deux millions de français étaient inscrits en tant que demandeurs d'emploi.

Ce nouveau projet de loi, en plus de présenter un objectif très douteux, est non nécessaire, inadéquate et disproportionné par rapport au résultat recherché.

Il reviendra donc au Conseil constitutionnel de prononcer l'inconstitutionnalité du nouveau projet de loi pour protéger les droits et libertés fondamentaux des citoyens français.

ВАЯОК

Avocats à la Cour
Toque E0306

SELARL BAROK Avocats
195 Boulevard Malesherbes
75017 Paris

Tél. 01 78 82 00 15
Fax 01 78 82 00 19

fdv@divizio.fr
www.divizio.fr

RECOURS PORTE ETROITE – PASSE VACCINAL

Par l'Association Je ne suis pas un danger
Représentée par sa Présidente en exercice
5 Avenue du Général de Gaulle - 94160 St Mandé

Représentée par BAROK AVOCATS
195 bd Malesherbes – 75017 Paris
Tél 01 78 82 00 15 - Fax 01 78 82 00 19
Adresse mail : fdv@divizio.fr - Toque E0306

Complément à la contribution extérieure de l'association jenesuispasundanger du 17 janvier 2022

Suite à la contribution extérieure du 17 janvier 2022, nous vous prions de bien vouloir prendre en compte ce complément d'analyse :

.....

A l'heure actuelle, il doit être constaté OMICRON est très peu létal, conformément à une étude réalisée sur 52 297 patients atteints du variant : aucun patient en intubation, 1 seul décès, et on observe une baisse de 74% d'admission en soins critique par rapport aux autres variants¹.

De plus, fin janvier 2022, on observe nettement que le variant OMICRON est arrivé à son pic et que l'épidémie ne fera que descendre, conformément à ce qu'explique le Professeur Arnaud Fontanet :

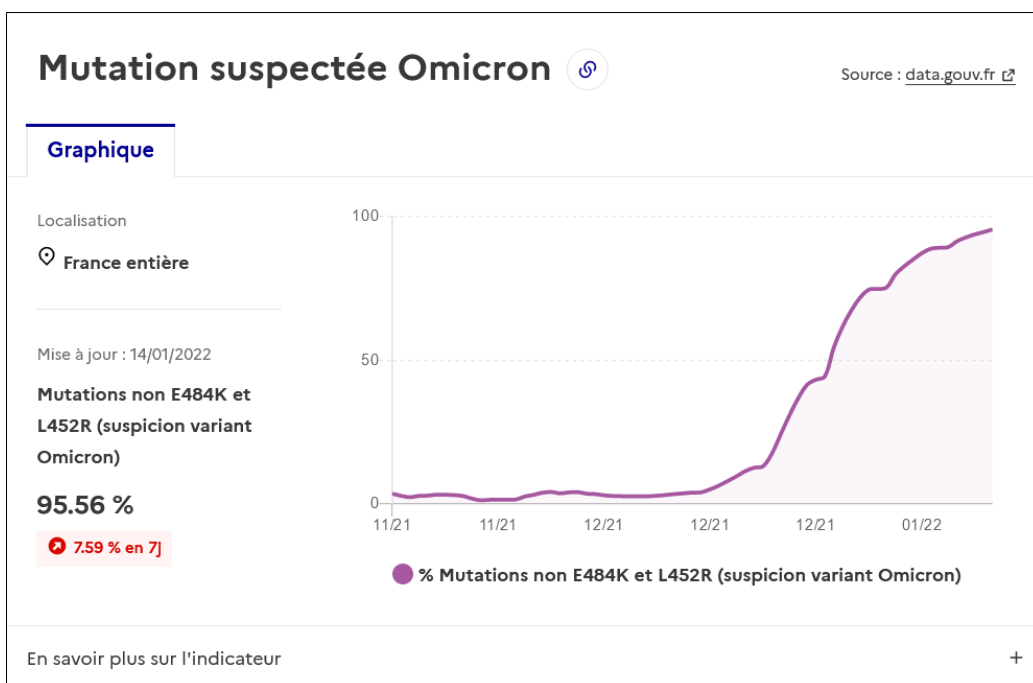
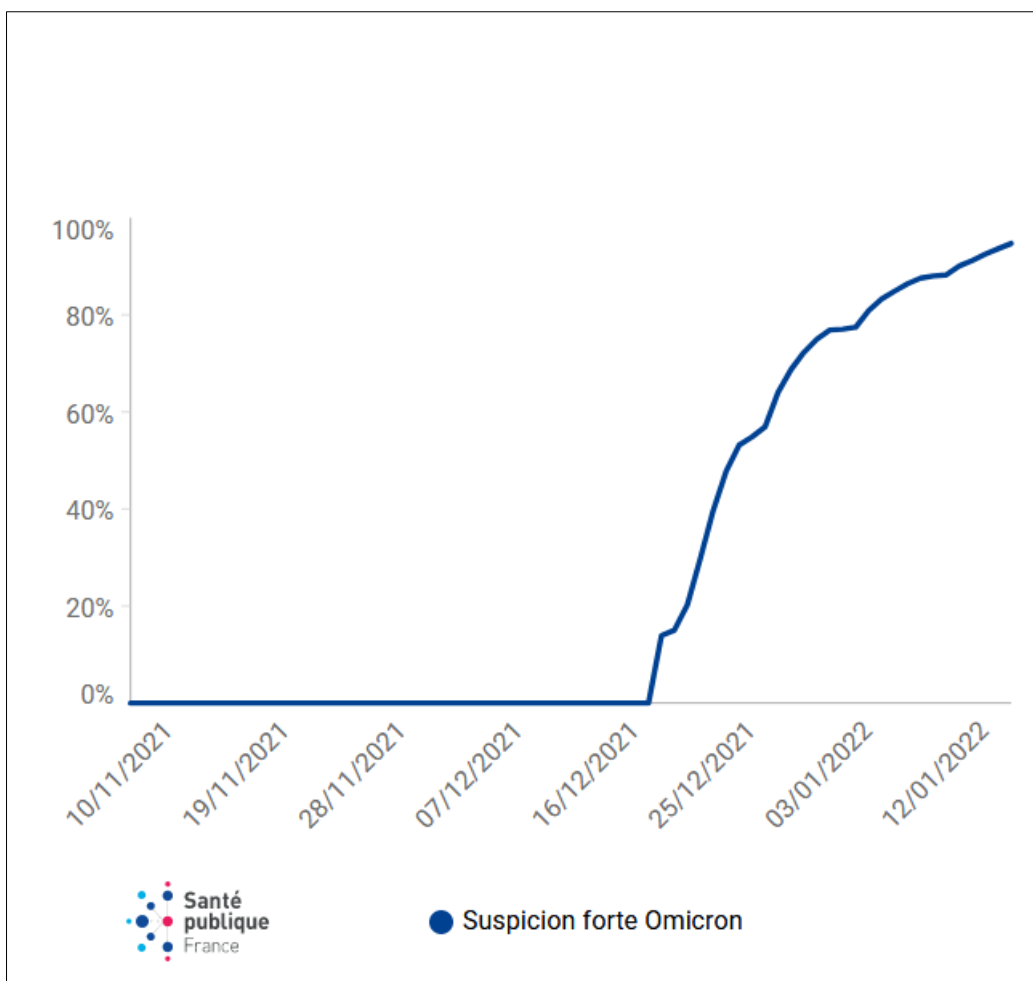
- « *Le scénario du pire s'éloigne, la décrue a commencé (...) On a le sentiment que le pic est en train de passer devant nos yeux* », a indiqué Arnaud Fontanet, épidémiologiste à l'Institut Pasteur et membre du Conseil scientifique, lundi 17 janvier sur France Inter »²
- « *Le pic du nombre de cas de Covid-19 devrait culminer mi-janvier* » selon l'épidémiologiste Arnaud Fontanet³ .

Les propos de l'épidémiologiste sont parfaitement cohérents avec ce que l'on observe sur Santé Publique France ainsi que sur le site du gouvernement :

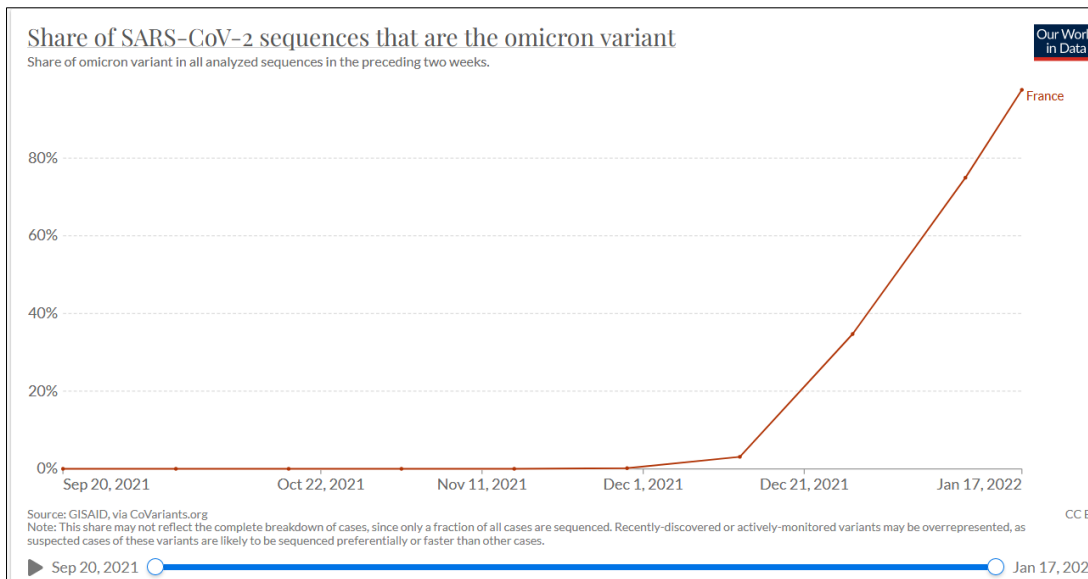
¹ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.11.22269045v1>

² https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/covid-19-le-scenario-du-pire-s-eloigne-la-decrue-a-commence-explique-le-pr-arnaud-fontanet_4919737.html

³ <https://www.lejdd.fr/Societe/Sante/lepidemiologiste-arnaud-fontanet-au-jdd-le-pic-du-nombre-de-cas-de-covid-19-devrait-culminer-mi-janvier-4085585>



Cette courbe est similaire à ce que l'on observe sur le site ourworldindata.org :



Le Gouvernement a bien noté cette décrue à venir de l'épidémie :

« Ce mardi 18 janvier, le porte-parole du gouvernement Gabriel Attal se montre optimiste à propos de l'épidémie de Covid-19 en France : assurant qu'"on a des raisons d'être optimistes", il souligne la "décrue de l'épidémie". Le secrétaire d'Etat auprès du Premier ministre a cependant nuancé son propos, rappelant que la situation est "toujours tendue" et que le virus "circule beaucoup" ». ⁴

La presse s'est emparée de ce sujet : il est indiqué partout que l'épidémie est en déclin :

« Le nombre de nouveaux cas de Covid-19 en nette baisse sur une semaine en France » ⁵

« Covid-19 : baisse des contaminations en France, feu vert pour la pilule anti-Covid au Canada » ⁶

« Covid-19 : Ile-de-France, Corse... Ces régions où le taux d'incidence est en baisse » ⁷

Cette observation de baisse de l'épidémie est similaire avec nos pays voisins :

- Baisse en **Allemagne** entre la semaine du 10 janvier 2022 et la semaine du 17 janvier 2022 : Le variant omicron avait une incidence de 54, 58% la semaine du 10 janvier et a baissé à 29,31% (soit 25, 27%). On observe alors, parmi les cas omicron, une baisse de 46% en une semaine ⁸.

⁴ <https://www.linternaute.com/actualite/guide-vie-quotidienne/2462477-direct-coronavirus-en-france-le-gouvernement-optimiste-la-decrue-commence/>

⁵ <https://www.lci.fr/sante/coronavirus-pandemie-epidemie-cinquieme-vague-omicron-le-nombre-de-nouveaux-cas-de-covid-19-en-nette-baisse-sur-une-semaine-en-france-2207378.html>

⁶ <https://www.lefigaro.fr/sciences/covid-19-baisse-des-contaminations-retour-du-masque-obligatoire-en-ile-de-france-20220118>

⁷ https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/covid-19-ile-de-france-corse-ces-regions-ou-le-taux-d-incidence-est-en-baisse_2166156.html

⁸ <https://ourworldindata.org/grapher/covid-cases-omicron?tab=table&time=2021-12-27..2022-03-31&country=GBR~FRA~BEL~DEU~ITA~ESP~USA~ZAF~BWA~AUS>

Country	Omicron_percentage percent		Absolute Change	Relative Change
	Jan 10, 2022	Jan 17, 2022		
	72.39%	72.39%	+0.00 pp	+0%
Bulgaria	71.74%	71.74%	+0.00 pp	+0%
Malaysia	71.08%	71.08%	+0.00 pp	+0%
Bangladesh	68.75%	68.75%	+0.00 pp	+0%
Cambodia	66.67%	66.67%	+0.00 pp	+0%
Netherlands	63.14%	63.14%	+0.00 pp	+0%
Czechia	57.26%	57.26%	+0.00 pp	+0%
Germany	54.58%	29.31%	-25.27 pp	-46%
Chile	47.22%	47.22%	+0.00 pp	+0%
New Zealand	45.49%	45.49%	+0.00 pp	+0%
Lithuania	39.47%	39.47%	+0.00 pp	+0%
Turkey	31.97%	76.31%	+44.34 pp	+139%

► Sep 20, 2021 Jan 17, 2022

CHART MAP TABLE SOURCES DOWNLOAD

- au **Péru** avec une baisse de 34 % entre le 27 décembre 2021 et le 10 janvier 2022.

Country	Omicron_percentage percent		Absolute Change	Relative Change
	Dec 27, 2021	Jan 17, 2022		
Russia	53.72%	53.72%	+0.00 pp	+0%
Curacao	51.02%	51.02%	+0.00 pp	+0%
Sweden	50.73%	73.48%	+22.75 pp	+45%
Norway	44.54%	78.57%	+34.03 pp	+76%
Chile	42.22%	47.22%	+5.00 pp	+12%
Peru	41.42%	27.38%	-14.04 pp	-34%
Georgia	41.07%	93.10%	+52.03 pp	+127%
Switzerland	38.42%	88.89%	+50.47 pp	+131%
Thailand	37.34%	37.34%	+0.00 pp	+0%
Uganda	36.36%	36.36%	+0.00 pp	+0%
India	35.94%	80.75%	+44.81 pp	+125%

► Sep 20, 2021 Jan 17, 2022

CHART MAP TABLE SOURCES DOWNLOAD

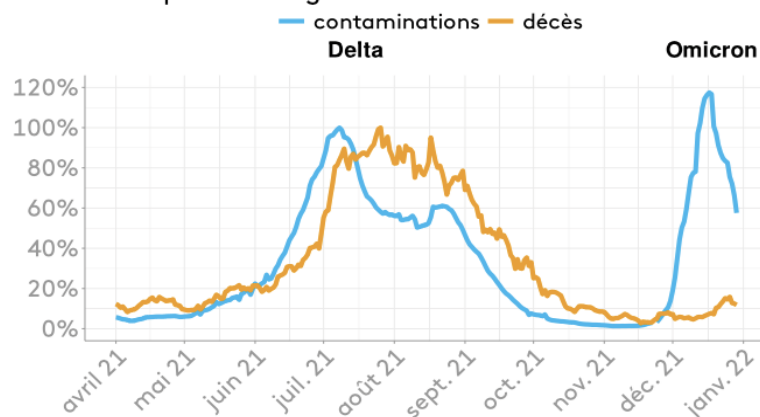
- Pourcentage équivalent au **Vietnam** : Baisse de 35% entre la semaine du 27 décembre 2021 et la semaine du 10 janvier 2022 (taux d'incidence passé de 6.98% à 4.55%).

Country	Omicron_percentage percent			
	Dec 27, 2021	Jan 17, 2022	Absolute Change	Relative Change
Bangladesh	12.70%	68.75%	+56.05 pp	+441%
Slovakia	11.29%	Jan 10, 2022 17.65%	+6.36 pp	+56%
Romania	11.07%	Jan 10, 2022 85.19%	+74.12 pp	+670%
Mauritius	10.34%	Dec 27, 2021 10.34%	+0.00 pp	+0%
Turkey	9.62%	76.31%	+66.69 pp	+693%
Estonia	9.54%	Dec 27, 2021 9.54%	+0.00 pp	+0%
Bosnia and Herzegovina	7.41%	Dec 27, 2021 7.41%	+0.00 pp	+0%
Vietnam	6.98%	Jan 10, 2022 4.55%	-2.43 pp	-35%
Greece	4.40%	Dec 27, 2021 4.40%	+0.00 pp	+0%
Poland	3.73%	28.85%	+25.12 pp	+673%
Croatia	1.25%	Dec 27, 2021 1.25%	+0.00 pp	+0%
South Korea	1.01%	Jan 10, 2022 0.00%	-1.01 pp	-100%

- L'épidémie est aussi en déclin en Afrique du Sud :

Contaminations et décès au cours des vagues Delta et Omicron en Afrique du Sud

valeurs exprimées en pourcentage des valeurs maximales constatées au pic de la vague Delta



Source. Our world in data - Crédits. franceinfo

Le gouvernement ne justifie donc absolument pas de l'intérêt de santé publique, toutes les données tendent à démontrer que l'épidémie est en déclin à l'heure actuelle c'est pourquoi le passe-vaccinal est déjà obsolète.

En outre, à supposer même que l'intérêt de santé publique soit justifié en raison de la circulation du virus, cette maladie n'est grave que pour une certaine catégorie de personne à risque, ce qui signifie que le vaccin ne peut répondre qu'à un intérêt personnel et non pas objectif de protection de la population.

Par conséquent l'intérêt de santé publique n'est pas démontré par le Gouvernement, au contraire, celui-ci a même reconnu que l'épidémie était en train de décliner (*cf. supra*). S'il n'y a aucun objectif de santé public alors le passe-vaccinal ne peut répondre aux conditions de nécessité ou encore de proportionnalité.

Il ne peut donc qu'en résulter une atteinte disproportionnée aux droits et libertés fondamentaux des français puisque cette atteinte n'est justifiée par aucun intérêt de santé publique.

Cabinet BORNHAUSER
Avocats à la Cour

Marc BORNHAUSER
Spécialiste en Droit Fiscal

Julie Waldberg
*Spécialiste en Droit
des Personnes*
Christophe Dubos
*Ancien Inspecteur
Principal des Finances
Publiques*

Marie de Cools
Clémence Vu Tran
Sarah Levy
Ninon Couanet
Suzanne Mascarell
Sandra Moreira

Mail : greffe@conseil.constitutionnel.fr

**N/Réf. : 210203
MB /MB**

Conseil Constitutionnel
2 rue de Montpensier
75001 PARIS

Paris, le 14 janvier 2022

Monsieur le Président,
Messieurs les membres du Conseil Constitutionnel,

Le projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique prévoit dans son article 1^{er} la transformation du passe sanitaire en passe vaccinal. Selon l'exposé des motifs du texte, il s'agit d'obliger la population à se vacciner, les vaccins à Acide RiboNucléique (« ARN ») messager étant présentés comme le seul outil permettant de lutter durablement contre le virus.

Toutefois, le législateur n'a pas souhaité franchir le pas et rendre la vaccination obligatoire. Il reste donc théoriquement possible, même si ça ne l'est en pratique pas pour toute une partie de la population (en particulier les personnes travaillant dans des activités soumises au passe vaccinal : transport public longue distance de voyageurs, restauration, culture, etc.), de ne pas se faire vacciner en France contre la COVID-19.

La conformité du passe vaccinal à notre Constitution doit donc s'apprécier selon deux approches qui en réalité se recoupent :

- Pour la fraction de la population qui n'a en pratique pas le choix, le passe vaccinal constitue une quasi-obligation vaccinale et sa validité doit s'apprécier en appliquant les principes relatifs à ce type d'obligation et en particulier la décision n° 2015-458 QPC du 20 mars 2015 ;
- Pour la fraction de la population qui conserve la liberté de choisir de se faire vacciner ou non, le passe vaccinal constitue un outil de politique sanitaire et sa validité doit s'apprécier en appliquant les critères dégagés par la décision n° 2021-824 DC du 5 août 2021.

Or, dans ces deux décisions, le Conseil Constitutionnel a jugé qu'il ne lui appartenait pas... « *de remettre en cause, au regard de l'état des connaissances scientifiques, les dispositions prises par le législateur ni de rechercher si l'objectif de protection de la santé que s'est assigné le législateur aurait pu être atteint par d'autres voies, dès lors que les modalités retenues par la loi ne sont pas manifestement inappropriées à l'objectif visé* » (cons. 10 de la décision du 25 mars 2015 et cons. 29 de la décision du 5 août 2021).

Le Conseil Constitutionnel s'est donc réservé (à lui et pas seulement au Conseil d'Etat, comme ce dernier l'affirme à tort dans son avis du 26 décembre 2021, § 17) le droit de sanctionner une mesure dont les modalités seraient manifestement inappropriées à l'objectif visé.

Or, nous allons démontrer que les outils de la politique vaccinale du législateur, à savoir les vaccins eux-mêmes, sont manifestement inappropriés à l'objectif visé, qui est désormais de lutter contre l'épidémie de la COVID-19 et non simplement contre la propagation du virus du SARS-CoV-2, **parce que cette maladie n'est pas suffisamment grave pour justifier une mesure aussi contraignante** que la vaccination quasi-obligatoire (pour certains) et obligatoire (pour d'autres). Elle est en tous cas beaucoup moins grave que les maladies infantiles qui ont justifié le principe d'une obligation vaccinale en France (I).

En effet, ces vaccins étant les seuls « armes » de la politique sanitaire contre un virus contre lequel nous serions « en guerre », de sorte qu'il faudrait vacciner la totalité de la population française âgée de plus de 12 ans (et une partie volontaire de celle dont l'âge est compris entre 5 et 11 ans) pour « vaincre » l'épidémie, il est absolument indispensable que les vaccins imposés remplissent deux conditions :

- ils doivent être sûrs,
- ils doivent être efficaces.

Or, nous démontrerons que les produits qualifiés abusivement de vaccins (que nous mettrons donc entre guillemets lorsque nous les mentionnerons) par le Gouvernement ne remplissent aucune de ces deux caractéristiques (II. et III.).

I. La COVID-19 n'est pas une maladie suffisamment grave pour justifier une obligation vaccinale

Pour établir ce point, nous allons comparer la dangerosité des maladies infantiles par rapport à la COVID-19, que nous comparerons par ailleurs à la grippe.

A. La dangerosité des maladies sujettes à vaccination obligatoire

Nous allons nous fonder sur les données rappelées par le Conseil d'Etat dans son arrêt du 6 mai 2019 (n° 419242) rendu sur la conformité de la vaccination obligatoire contre les maladies infantiles avec la Convention Européenne de Sauvegarde des Droits de l'Homme et la Convention d'Oviedo, qui lui ont été fournies par le Gouvernement. Les mêmes données mais plus anciennes ont également été fournies à votre Conseil lorsqu'il a statué sur la même question en 2015 et c'est pour cette raison que nous retiendrons les données les plus récentes.

Le Conseil d'Etat rappelle ainsi que « *la diphtérie, la poliomyélite et le tétanos sont des infections graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital* » et que « *le maintien d'une couverture vaccinale élevée reste nécessaire eu égard à la poursuite de la circulation de la bactérie ou du virus qui en sont la cause dans certaines régions du monde* ». Concernant la rougeole, les oreillons et la rubéole, il observe que ce sont « *des infections virales contagieuses ou très contagieuses, généralement bénignes mais qui, pour les deux premières, sont susceptibles de complications graves, qu'il s'agisse de complications neurologiques ou de méningites virales, pouvant entraîner la mort, et, pour la troisième, crée pour la femme enceinte un risque élevé de décès ou de malformations congénitales graves du fœtus* ». Quant à la coqueluche, il relève qu'il « *s'agit d'une infection respiratoire d'origine bactérienne très contagieuse, en recrudescence, qui peut être mortelle chez le nourrisson* ». Pour les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b, à pneumocoque et à méningocoque C, il note qu'elles « *peuvent mettre en jeu le pronostic vital* » et que « *le taux de séquelles neurologiques ou auditives en cas d'atteinte du nourrisson est de l'ordre de 20 à 30 %* ». Enfin, il constate que « *l'hépatite B est une infection virale qui peut évoluer, dans près de 1 % des cas, vers une hépatite fulminante comportant un risque de mortalité très élevé ou, dans 5 à 10 % des cas, vers une forme chronique exposant le patient à un risque de complications tardives très graves telles que cirrhose ou cancer du foie* ».

Les maladies infantiles sont donc toutes des maladies qui peuvent être dangereuses pour la mère ou pour l'enfant sans que l'on soit par définition capable d'identifier les parties de la population qui sont à risque. La recherche de l'immunité collective par la vaccination généralisée apparaît donc comme un objectif rationnel.

B. La faible dangerosité de la COVID-19

La très faible dangerosité de la COVID-19 pour la population âgée de moins de 70 ans sans comorbidité a été établie pour la souche originelle qui circulait

début 2020 par une étude de l'Université de Stockholm¹ (**Pièce n° 1**), sachant que les variants qui lui ont succédé ont été dans l'ensemble moins agressifs mais plus contagieux, ce qui est d'ailleurs classique pour un virus dont l'augmentation de la contagion est généralement corrélée avec la baisse de sa virulence.

Nous avons extrait ci-dessous le tableau figurant page 3 concernant les risques de létalité des personnes contaminées par sexe et tranche d'âge dans les pays développés comme le nôtre.

Comorbidities	Females		Males	
	0	>0	0	>0
Age, years				
0-19	0.00004 %	0.0361 %	0.00004 %	0.0397 %
20-29	0.00021 %	0.0534 %	0.00034 %	0.0963 %
30-39	0.0009 %	0.1364 %	0.0014 %	0.2100 %
40-49	0.0020 %	0.1847 %	0.0035 %	0.3057 %
50-59	0.0112 %	0.6353 %	0.0185 %	0.7865 %
60-69	0.0438 %	1.2395 %	0.1105 %	2.0008 %
70-79	0.1749 %	2.3906 %	0.4755 %	4.3483 %
80+	1.1708 %	7.0568 %	3.7759 %	19.9581 %

Ce tableau démontre bien que le risque de mourir du SARS-CoV-2 ne devient sérieux qu'au-delà de 80 ans en présence de comorbidités : près de 20 % des hommes sont concernés. Avant 70 ans sans comorbidité en revanche, le risque est légèrement inférieur à un demi pour mille pour les femmes et légèrement supérieur à un pour mille pour les hommes. Il s'agit là de risques très inférieurs à ceux constatés pour les maladies infantiles.

Une autre étude (**Pièce n° 2**) publiée le 9 août 2021 sur les données d'un comté de Californie lors de la deuxième vague - hiver 2020/2021 - qui s'est intéressée non seulement aux morts, mais également aux hospitalisations et aux passages en soins critiques (réanimation) corrobore la conclusion de l'étude suédoise : les personnes jeunes sans comorbidités n'ont que très peu de chances d'être hospitalisées et encore moins d'aller en soins critiques.

Si le variant Omicron est trop récent pour que toutes ses caractéristiques soient parfaitement connues, la littérature scientifique nous fournit d'ores et déjà un certain nombre d'indications plutôt rassurantes. Il paraît en effet nettement moins virulent que les variants précédents, comme le révèlent les données en provenance d'Afrique du Sud, pays où il est apparu en premier, mais également du Royaume-Uni, pays où il est devenu majoritaire en décembre.

¹ Predicted Covid-19 Fatality Rates Based on Age, Sex, Comorbidities and Health System Capacity, Université de Stockholm <https://gh.bmj.com/content/bmjgh/5/9/e003094.full.pdf>.

Selon le rapport officiel Sud-africain du 2 décembre 2021² (**Pièce n° 3**), Omicron n'entraîne pas d'augmentation des cas de pneumonie et pas de décès. **La majorité des cas hospitalisés le sont pour des motifs indépendants de la COVID-19 et l'infection n'est découverte qu'à la faveur de tests systématiques.**

Selon le rapport officiel britannique du 3 décembre 2021³ (**Pièce n° 4**), aucune hospitalisation ni aucun décès n'ont été notifiés en liaison avec Omicron.

Pour finir, il nous paraît intéressant de considérer le « taux de létalité » du virus du SARS-CoV-2, c'est-à-dire le rapport entre le nombre de décès et le nombre de contaminés, et de le comparer à celui de la grippe. Ce chiffre est « bruité » car il dépend évidemment du taux de tests dans la population. Néanmoins, il permet de faire des comparaisons avec le virus grippal.

S'il a été estimé au niveau mondial autour de 0,6 %-2 % au début de l'épidémie (avril-juin 2020), soit 2 à 7 fois le taux de létalité « habituel » du virus grippal (0,3 %), **il est aujourd'hui bien en dessous**, soit autour de 0,3-0,4 %, soit un taux tout à fait comparable au virus grippal⁴ (**Pièce n°5**). En France ce taux était estimé à 25 % en avril 2020 (du fait du faible nombre de tests), mais il s'élève aujourd'hui à environ 1/1000⁵, **soit 3 fois moins que le virus grippal**. Et ce dans une population vaccinée avec un vaccin dont l'efficacité est estimée autour de 20 % sur le variant majoritaire actuel (Omicron).

Cette diminution de la létalité virale ne peut donc pas être mise sur le compte de la vaccination, mais bien plutôt sur le compte de l'amélioration de la prise en charge et la fin de « l'épidémie d'intubation »⁶, d'une part, et par le remplacement du virus par un variant moins toxique, d'autre part.

Tout ceci démontre que nous sommes aujourd'hui face à une épidémie « comparable » voire moins sévère qu'une épidémie grippale.

² Tshwane District Omicron Variant Patient Profile – Early Features ([Tshwane District Omicron Variant Patient Profile - Early Features | South African Medical Research Council \(samrc.ac.za\)](#))

³

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1038404/Technical_Briefing_30.pdf

⁴ Santé Publique France – Grippe : Bilan de la saison 2019-2020 (http://www.santepubliquefrance.fr/content/download/288118/document_file/Bilan%20grippe%202019-2020.pdf)

⁵ Nombre moyen de morts/nombre moyen de cas en moyenne sur 7 jours au 1^{er} janvier 2022 : 187/157.650. Source : <http://www.worldometers.info/coronavirus/country/france/> (**Pièce n° 6**)

⁶ Les intubations ont été réalisées en grande quantité pour protéger le personnel soignant qui n'avait pas de masques, avec un taux de mortalité autour de 90 %.

II. La sécurité des « vaccins »

Le concept de « vaccin sûr » regroupe deux notions : la sécurité immédiate, c'est-à-dire les effets secondaires rapidement constatés chez la personne injectée, et la sécurité de long terme, dont les effets n'apparaîtront que plus tard. Or, ces « vaccins » ont été développés dans le temps record de 7 mois alors qu'en règle générale et compte tenu du temps nécessaire à l'évaluation des risques liés à la consommation d'un produit nouveau par l'homme, les médicaments nouveaux mettent plusieurs années à franchir les différents prérequis réglementaires pour s'assurer d'un niveau de sécurité acceptable. Il ne saurait y avoir de médicaments qui soient *a priori* exonérés de la démonstration de leur innocuité ni de la démonstration de leur efficacité dans les conditions d'utilisation déterminées.

Pour obtenir un tel résultat dans un contexte d'urgence, le Président Trump a obtenu que les autorités américaines, les premières qui ont agréé les « vaccins » à ARN messenger, acceptent de déréguler les contraintes réglementaires : de nombreuses études habituellement réclamées et qui prennent des années à être réalisées ont été renvoyées à plus tard, voire à jamais, les autorités (la FDA américaine mais aussi plus tard l'EMA - l'agence européenne du médicament) ne délivrant toutefois aux fabricants qu'une Autorisation de Mise sur le Marché Conditionnelle.

Prétendre qu'un produit réalisé dans un tel contexte soit « 100 % sûr et efficace » relève plus de la pensée magique que de la raison car très forte est la probabilité que des effets non anticipés sur un échantillon de quelques milliers d'individus apparaissent lorsqu'on l'administre à plusieurs milliards d'individus, et ce de façon répétée, sans aucune limite de répétition⁷.

Et c'est exactement ce que l'on peut constater après une année d'utilisation et un bon milliard d'injections.

A. La sécurité de long terme

On sait comment fonctionnent les « vaccins » à ARN messenger, les seuls encore disponibles en France : le « vaccin » injecte dans l'organisme des molécules d'ARN messenger, c'est-à-dire les instructions géniques pour produire la protéine de pointe (ou « Spike » ou S) du virus.

De façon très schématique, après l'injection, les particules d'ARN messenger vont intégrer les cellules humaines qui vont produire des protéines S du virus. Ces protéines S vont s'exprimer à la surface de la cellule humaine ayant intégré le « produit vaccinal » et pourront être reconnues par le système immunitaire. Lorsque les protéines S à la surface des cellules humaines entrent en contact

⁷ La quatrième dose commence déjà à être injectée en Israël et elle est « sur la table » en France. Comment ces produits peuvent-ils revendiquer la qualification de « vaccins » alors qu'ils nécessitent une dose de rappel tous les 3 mois ?

avec des cellules du système immunitaire, celles-ci produisent des anticorps contre la protéine S exprimée. Si le coronavirus entre dans l'organisme à l'avenir, il sera rapidement reconnu et éventuellement détruit par le système immunitaire. Les anticorps dits neutralisants vont se lier à la protéine S portée par le virus, étape clef de la destruction du virus par le système immunitaire. Le virus ne pourra pas intégrer de cellules et donc ne pourra pas se répliquer ni propager l'infection.

Ces « vaccins » ne reposent donc pas sur la technique pluriséculaire développée par Pasteur, mais par l'injection d'un produit qui donne des instructions géniques à l'organisme afin de lui faire fabriquer une partie du virus, sa protéine S, supposée permettre la production d'anticorps neutralisants. Cette technique entièrement nouvelle n'avait jusqu'à présent jamais été utilisée sur l'homme, sauf en recherche clinique mais les essais réalisés ces dix dernières années n'ont pas produit de résultat positif.

S'agissant d'un outil faisant appel à l'utilisation d'une technique nouvelle à mécanisme génique, son utilisation sur l'homme devrait être précédée d'études de génotoxicité afin de bien s'assurer qu'elle ne présente pas de risque de modifier l'ADN humain. Ce risque – dénommé mutagenèse insertionnelle – est pris très au sérieux par les autorités réglementaires qui délivrent les Autorisations (i) pour les Recherches Cliniques et (ii) de Mise sur le Marché des médicaments. C'est ainsi que dans son *Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products (Pièce n° 7)*, l'EMA exige (§ 5.5.2.1) que le MAH réalise des études *in vivo/in vitro* du produit pour évaluer ce risque avant toute première administration humaine, que ce risque soit attendu et **surtout s'il ne l'est pas**.

Dans un document intitulé *Reflexion paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis (Pièce n° 8)* rédigé en 2012, l'EMA a fait part de ses inquiétudes sur des cas où la mutagenèse insertionnelle a entraîné des cas de cancérogénicité. Le § 1.1. mentionne ainsi le cas de 12 patients immunodéficients de naissance traités par thérapie génique qui ont développé plusieurs années plus tard (entre 2 et 5,7 ans) des leucémies, ce que la suite du document nous apprend comme étant **une conséquence particulièrement inattendue du traitement**.

Or, une étude **publiée initialement en décembre 2020 (Pièce n° 9)** et en version définitive en avril 2021 (**pièce n° 10**) par l'équipe et sous la direction de Rudolph Jaenisch, directeur de recherche au MIT et très probablement le meilleur spécialiste mondial de la question, a démontré que l'ARN du virus SARS-CoV-2 pouvait dans certaines conditions être rétrotranscrit en ADN pouvant s'intégrer dans le génome et donc modifier le génome humain. Cette étude visait à comprendre pourquoi des patients guéris d'une contamination continuaient à être testés positivement par des tests PCR alors qu'ils n'étaient plus porteurs du virus.

Pour juger du sérieux de cette étude, il suffit de rappeler que Rudolph Jaenisch a un indice H - qui échelonne la qualité des chercheurs en fonction de leurs publications - de 209⁸ (**Pièce n°11**). Pour comparaison, Jean-François Delfraissy, le président du Conseil Scientifique, et Arnaud Fontanet, membre du même Conseil, ont un indice H de respectivement 73 et 47⁹ (**Pièce n° 12**).

A partir du moment où les « vaccins » à ARN messenger font fabriquer par l'organisme du patient injecté une partie du virus, la possibilité que cet ARN puisse être rétrotranscrit en ADN pouvant intégrer le génome humain ne peut pas sérieusement être écartée et mériterait, selon les propres préconisations de l'EMA, que des études complémentaires soient menées par leurs concepteurs pour s'assurer que le risque de mutagenèse insertionnelle soit bien défini.

Pourtant, lorsqu'elle a publié le 19 février 2021 son rapport d'évaluation du « vaccin » Comirnaty produit par Pfizer et BioNtech (**Pièce n° 13**), l'EMA a déclaré que « *No genotoxicity nor carcinogenicity studies have been provided. The components of the vaccine formulation are lipids and RNA that are not expected to have genotoxic potential* »¹⁰ (page 55).

Lorsqu'elle a été interrogée le 6 juillet 2021, **donc après la publication de la version définitive de l'étude de Jaenisch**, par Me Di Vizio qui souhaitait obtenir des éclaircissements sur les exigences en matière d'études de cancérogénicité avec les vaccins COVID-19 approuvés, l'EMA a réitéré sa position en répondant (**Pièce n° 14**) qu'elle considérait... « *qu'il n'existe aucun mécanisme biologiquement plausible de cancérogénicité/génotoxicité avec l'une des substances actives des vaccins actuellement approuvés.*

Non seulement cette réponse est en très net décalage avec les propres préconisations de l'EMA pour les produits de thérapie géniques, mais elle ne tient de plus pas compte de l'état de la science tel qu'il existait au jour où elle a été délivrée. **L'étude de Jaenisch démontre au contraire qu'un risque existe et qu'un doute important doit être levé.**

Compte tenu de ce qui précède et tant que les études de génotoxicité n'ont pas été menées, l'utilisation d'un « vaccin » à ARN messenger ne saurait être imposée à la population et en particulier à sa fraction en âge de procréer.

Par ailleurs, une étude scientifique réalisée par deux chercheurs de l'université de Stockholm, Hui Jiang et Ya-Fang Mei, validée par les pairs et publiée le 13 octobre 2021 (**pièce n° 15**) démontre que **la protéine S du SARS-CoV-2 inhibe de manière significative la réparation des dommages à l'ADN**. L'étude souligne que l'utilisation des « vaccins » qui font appel à la technique génique

⁸ <https://www.semanticscholar.org/author/R.-Jaenisch/5203884>

⁹ <https://theconversation.com/covid-19-ce-que-revele-le-classement-des-experts-medicaux-les-plus-mediatises-149373>

¹⁰ Aucune étude de génotoxicité/cancérogénicité n'a été fournie. Les composants du vaccin sont des lipides et de l'ARN qui ne sont pas supposés avoir de potentiel génotoxique.

décrite plus haute, qu'ils utilisent l'ARN messenger (Pfizer et Moderna) ou un adénovirus (Astrazeneca, Johnson & Johnson) **comporte un risque significatif d'entraver l'immunité adaptative.**

Or, si ce risque avéré se réalisait, ce serait une catastrophe non seulement pour les personnes concernées, mais également **pour notre système de santé qui aurait à faire face à une population immunodéprimée qui pourrait le saturer.** Par un effet d'hétérotélie, on aboutirait ainsi à un résultat radicalement inverse de celui recherché par le législateur.

B. La sécurité de court terme

Nous abordons ici la question des effets secondaires des « vaccins », qui doivent être mis en balance avec la dangerosité du virus qu'ils prétendent combattre. En d'autres termes, dès lors que l'ensemble de la population âgée de plus de 11 ans se voit contrainte de se vacciner pour pouvoir mener une vie normale, le fameux rapport bénéfices/risques doit être positif **pour l'ensemble de la population concernée** et non seulement pour les personnes à risque de mourir du virus.

Si pour une catégorie de la population le rapport bénéfices/risques est négatif, cela signifie que le remède est pire que le mal qu'il prétend combattre et une obligation vaccinale - même déguisée - serait juridiquement impossible sauf à mettre sciemment la vie d'autrui en danger, ce qui constitue un délit.

Nous pourrions explorer les bases de données recensant les effets secondaires des « vaccins » à ARN messenger, vous montrer les morts qui y sont répertoriés, y compris des enfants, mais nous préférons illustrer notre propos de manière moins tragique.

Une étude parue dans le numéro 22 de MedCheck (**Pièce n° 16**) analysant les données japonaises et impeccablement « sourcée » établit que le risque de décès lié à la vaccination est, pour la tranche d'âge des 20-30 ans, 7 fois supérieur au risque de décéder de la COVID-19 !

Pfizer a été très vite conscient des nombreux effets secondaires entraînés par son « vaccin », comme l'établit le rapport¹¹ qu'elle a transmis à la FDA (l'autorité américaine d'autorisation des médicaments) et qui a été rendu public par cette dernière à la suite d'une demande de communication fondée sur la loi régissant l'accès aux documents administratifs (**Pièce n° 17**). Au 28 février 2021, donc au tout début de la campagne vaccinale, Pfizer avait déjà reçu un total de 42.086 déclarations d'effets secondaires graves (1.506 pour la France) dont **1.223 décès** (page 7). 26.898 cas - soit 64 % du total - concernaient des individus âgés de moins de 65 ans, donc à très faible risque de développer une forme grave de la COVID-19.

¹¹ <https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/11/5.3.6-postmarketing-experience.pdf>

A l'inverse, lorsque le Conseil d'Etat a validé la vaccination obligatoire contre les maladies infantiles, il s'est fondé que le fait que « *les effets indésirables des vaccins restent limités au regard de leur efficacité et des bénéfices qui en sont attendus* », ce qui est logique s'agissant de véritables vaccins fonctionnant selon une technique éprouvée et utilisée depuis suffisamment longtemps pour qu'on ait tout le recul nécessaire.

Un autre élément doit être pris en compte : le fait que la vaccination des nouveau-nés concerne une population pour laquelle il est par hypothèse impossible de déterminer un rapport bénéfices/risques différencié. La situation est en revanche tout à fait différente pour la COVID-19 **puisque l'on sait parfaitement qui est à risque de faire une forme grave et d'en mourir et qui ne l'est pas.**

III. L'efficacité des « vaccins »

Qui accepterait maintenant de se faire vacciner contre la grippe avec le vaccin de la saison 2019 ? Probablement personne et pour cause : le virus de la grippe, comme tous les virus, mute et se recombine rapidement, de sorte que les fabricants de vaccins doivent chaque été analyser les caractéristiques du virus qui circule dans l'hémisphère sud pour fabriquer leurs vaccins, avec hélas parfois des erreurs qui aboutissent à un vaccin très faiblement efficace.

Or, c'est pourtant exactement cela que le Gouvernement demande au législateur d'imposer. Les « vaccins » actuels ont été conçus pour combattre le virus originel apparu à Wuhan fin 2019 alors que le virus en circulation a depuis muté plusieurs fois. Qu'ils aient perdu en efficacité ne devrait pas constituer une surprise et il est même étonnant - bien que rassurant - qu'ils conservent apparemment une certaine efficacité contre les formes graves de la maladie.

Ceci étant dit, après avoir longtemps prétendu le contraire, le Gouvernement reconnaît maintenant - face à l'avalanche des preuves - que les « vaccins » contre la COVID-19 ne prémunissent pas contre l'infection, de sorte qu'un vacciné peut être contaminé et transmettre à son tour le virus. Les « vaccins » ne conservent selon lui que l'avantage de « *procurer une protection significative contre les formes graves, en particulier après l'injection d'une dose de rappel* ». Le Gouvernement reconnaît toutefois « *un échappement immunitaire au moins partiel* » des « vaccins » face au nouveau variant Omicron.

Il est toutefois piquant de relever que devant l'Assemblée Nationale, le ministre Véran n'ait pas hésité à justifier le passe vaccinal comme « *permettant d'avoir des lieux indemnes de toute contagiosité* », prenant à contrepied tant l'exposé des motifs de son propre texte que la littérature scientifique, qui démontre que pour le variant Delta, les vaccinés transmettent autant le virus que les non-vaccinés (Pièce n° 18 : Etude publiée dans le Lancet le 29 octobre 2021).

En substance, selon le Gouvernement, les « vaccins » ne prémunissent que contre les formes graves avec un risque d'échappement vaccinal face au nouveau variant Omicron, dont on sait par ailleurs que sa contagiosité a vocation à le rendre prépondérant en France (mais aussi dans le monde) à brève échéance.

Et effectivement, la littérature scientifique démontre qu'Omicron échappe aux « vaccins » à ARN messenger, même après une dose de rappel¹².

Pire : ce nouveau variant semble bien sélectionner les personnes vaccinées avec une préférence encore plus forte pour celles ayant reçu le plus de doses ! Les statistiques officielles du gouvernement écossais¹³ (Pièce n° 25) démontrent (page 35) une augmentation du risque d'être infecté avec un nombre croissant de doses de « vaccin » :

- chez les non-vaccinés : 0,63 % de cas positifs,
- chez les vaccinés une dose : 0,73 %,
- chez les vaccinés deux doses : 0,94 %.

Une étude récente sur une flambée épidémique aux Iles Féroé¹⁴ (Pièce n° 26), pays qui possède une des plus fortes capacités de tests au monde, montre une contamination par Omicron avec un taux d'attaque de 63 % parmi les triples vaccinés et testés négatifs dans les précédentes 36 heures.

Selon Stéphane Bancel, PDG de Moderna, les « vaccins » devraient être peu efficaces contre Omicron¹⁵.

A l'inverse, si l'on considère la décision rendue en 2019 par le Conseil d'Etat sur la vaccination obligatoire contre les maladies infantiles, on constate qu'il s'est fondé sur le fait que « *les onze vaccins obligatoires (...) présentent un niveau*

¹² Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.12.472269v2>) (Pièce n° 19)

Pseudotyped SARS-CoV-2 Omicron exhibits significant escape from neutralization induced by a third booster dose of vaccination (<http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.17.21267961v1>) (Pièce n° 20)

Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies (<http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.07.21267432v2>) (Pièce n° 21)

SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection (<http://medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.08.21267417v1>) (Pièce n° 22)

Striking Antibody Evasion Manifested by the Omicron Variant of SARS-CoV-2 ([Striking Antibody Evasion Manifested by the Omicron Variant of SARS-CoV-2 | bioRxiv](https://www.nature.com/articles/d41586-021-03826-3) (Pièce n° 23) <https://www.nature.com/articles/d41586-021-03826-3>) (Pièce n° 24)

¹³ Public Health Scotland COVID-19 & Winter Statistical Report (<https://publichealthscotland.scot/media/10930/21-12-22-covid19-winter-publication-report.pdf>)

¹⁴ Omicron outbreak a private gathering in the Faroe Islands, infecting 21 of 33 triple-vaccinated healthcare workers (<http://medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.22.21268021v1>)

¹⁵ <https://www.ft.com/content/27def1b9-b9c8-47a5-8e06-72e432e0838f>

d'efficacité compris entre 85 et 90 % pour la coqueluche et supérieur à 90 % pour toutes les autres pathologies visées, la protection étant même proche voire égale à 100 % pour la rougeole, la rubéole, la méningite à Haemophilus influenzae de type b et le tétanos ». Ces performances sont manifestement très supérieures à celles constatées pour les « vaccins » contre la COVID-19.

En résumé, les « vaccins » à ARN messenger sont non seulement inefficaces contre le variant Omicron et ce, quel que soit le nombre de doses injectées, mais plus on injecte de doses, plus les personnes sont susceptibles d'être infectées. La seule bonne nouvelle, c'est que ce variant semble très peu virulent, donc très peu susceptible de causer une saturation de notre système de soins, en tous cas pas plus qu'une épidémie de grippe classique.

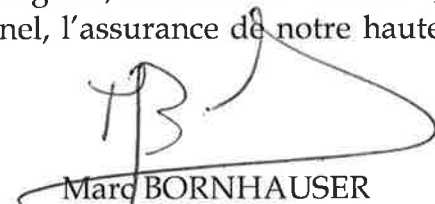
Conclusion :

Les « vaccins » n'étant ni sûrs ni efficaces pour empêcher la transmission du virus et pour protéger les personnes contaminées, imposer la vaccination de la population générale n'a absolument aucun sens ni aucune justification.

Leur seule qualité étant apparemment – mais les études manquent pour le variant Omicron - d'offrir une relative protection contre les formes graves de la maladie, seule la vaccination des personnes dites « à risque » et n'étant pas en âge de procréer (du moins tant que les études de génotoxicité n'auront pas été faites) paraît présenter un rapport bénéfices/risques favorable. Or, nous avons vu dans l'étude suédoise que la catégorie des personnes à risque était essentiellement constituée des personnes très âgées ayant des comorbidités. Si le législateur veut imposer à cette fraction somme toute assez réduite de notre population une obligation vaccinale ou des restrictions à leur liberté de mouvement pour les protéger contre le virus, libre à lui de le faire selon des modalités qu'il fixera, pourvu qu'elles soient appropriées à l'objectif visé en l'état des connaissances scientifiques.

Il convient néanmoins de garder à l'esprit que si le virus qui circule aujourd'hui est moins dangereux qu'une simple grippe, c'est-à-dire **une maladie contre laquelle le personnel soignant n'a jamais été obligé de se vacciner**, contre laquelle aucune mesure coercitive n'a jamais été imposée en population générale, alors il n'est en tout état de cause pas acceptable de réduire nos libertés fondamentales à ce point pour le combattre.

Confiant dans votre décision, nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, Messieurs les membres du Conseil Constitutionnel, l'assurance de notre haute considération.



Marc BORNHAUSER
Avocat à la Cour

Pièces jointes :

Pièce n° 1 : Predicted COVID-19 fatality rates based on age, sex, comorbidities and health system capacity ;

Pièce n° 2 : Population-based assessment of risks for severe COVID-19 disease outcomes ;

Pièce n° 3 : Tshwane District Omicron Variant Patient Profile - Early Features ;

Pièce n° 4 : Sars-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England ;

Pièce n° 5 : Grippe, bilan de surveillance, saison 2019-2020 ;

Pièce n° 6 : Worldometers France ;

Pièce n° 7 : Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products ;

Pièce n° 8 : Reflexion paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis ;

Pièce n° 9 : Sarscov2intergration#1 ;

Pièce n° 10 : Sarscov2intergration#2 ;

Pièce n° 11 : R. Jaenisch, Semantic Scholar;

Pièce n° 12 : Covid-19 : ce que révèle le classement des experts médicaux les plus médiatisés ;

Pièce n° 13 : Comirnaty public assessment report ;

Pièce n° 14 : Réponse à courrier de l'European Medicines Agency ;

Pièce n° 15 : SARS-CoV-2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V(D)J Recombination In Vitro ;

Pièce n° 16 : MedCheck, n°22 ;

Pièce n° 17 : Cumulative analysis of post-authorization adverse event reports of pf-07302048 (bnt162b2) received through 28-feb-2021 ;

Pièce n° 18 : Etude publiée dans The Lancet, le 29 octobre 2021 ;

Pièce n° 19 : Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift ;

Pièce n° 20 : Pseudotyped SARS-CoV-2 Omicron variant exhibits significant escape from neutralization induced by a third booster dose of vaccination ;

Pièce n° 21 : Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies ;

Pièce n° 22 : SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection ;


Pièce n° 23 : Striking Antibody Evasion Manifested by the Omicron Variant of SARS-CoV-2 ;

Pièce n° 24 : Striking Antibody Evasion Manifested by the Omicron Variant of SARS-CoV-2 ;

Pièce n° 25 : Public health Scotland covid-19 & winter statistical report ;

Pièce n° 26 : Omicron outbreak at a private gathering in the Faroe Islands, infecting 21 of 33 triple-vaccinated healthcare workers.

Predicted COVID-19 fatality rates based on age, sex, comorbidities and health system capacity

Selene Ghisolfi,^{1,2} Ingvild Almås,¹ Justin C Sandefur ,³ Tillman von Carnap,¹ Jesse Heitner,⁴ Tessa Bold¹

To cite: Ghisolfi S, Almås I, Sandefur JC, *et al.* Predicted COVID-19 fatality rates based on age, sex, comorbidities and health system capacity. *BMJ Global Health* 2020;**5**:e003094. doi:10.1136/bmjgh-2020-003094

Handling editor Seye Abimbola

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003094>).

Received 5 June 2020
Revised 6 August 2020
Accepted 9 August 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY. Published by BMJ.

¹Institute for International Economic Studies, Stockholm University, Stockholm, Sweden

²LEAP, Bocconi University, Milan, Italy

³Center for Global Development, Washington, DC, USA

⁴Aceso Global, Washington, DC, USA

Correspondence to
Professor Tessa Bold;
tessa.bold@iies.su.se

ABSTRACT

Early reports suggest the fatality rate from COVID-19 varies greatly across countries, but non-random testing and incomplete vital registration systems render it impossible to directly estimate the infection fatality rate (IFR) in many low- and middle-income countries. To fill this gap, we estimate the adjustments required to extrapolate estimates of the IFR from high-income to lower-income regions. Accounting for differences in the distribution of age, sex and relevant comorbidities yields substantial differences in the predicted IFR across 21 world regions, ranging from 0.11% in Western Sub-Saharan Africa to 1.07% for high-income Asia Pacific. However, these predictions must be treated as lower bounds in low- and middle-income countries as they are grounded in fatality rates from countries with advanced health systems. To adjust for health system capacity, we incorporate regional differences in the relative odds of infection fatality from childhood respiratory syncytial virus. This adjustment greatly diminishes but does not entirely erase the demography-based advantage predicted in the lowest income settings, with regional estimates of the predicted COVID-19 IFR ranging from 0.37% in Western Sub-Saharan Africa to 1.45% for Eastern Europe.

INTRODUCTION

Key policy decisions for COVID-19 containment hinge on its infection fatality rate (IFR). Data from the hardest-hit countries show that the IFR varies by sex, age and certain comorbidities, suggesting a method to extrapolate estimates to new contexts with limited data infrastructure.^{1–7} In this article, we combine recent estimates of the sex-specific and age-specific IFR from France with data on comorbidities conditional on death with COVID-19 in Italy to calculate the inverse: an IFR conditional on sex, age and comorbidity (cIFR). We apply these estimates to the distribution of sex, age and relevant morbidities for 187 countries from the Global Burden of Disease (GBD) data set.⁷ Results reveal substantial differences across 21 world regions, with demographics-based IFR predictions ranging

Summary box

- Given limited testing and vital statistics data, few measures of the COVID-19 infection fatality rate (IFR) exist for developing countries.
- In Europe and North America, measures of COVID-19 IFRs are known to vary by age, gender and comorbidities.
- Existing model-based estimates for the developing world have not fully accounted for these factors in predicting IFRs.
- Using variation in demographics, comorbidities and health system capacity, we predict COVID-19 IFRs for 187 countries, ranging from 0.43% in Western Sub-Saharan Africa to 1.45% in Eastern Europe.
- Despite lower measured health system capacities, predicted IFRs for most of Sub-Saharan Africa nonetheless remain well below IFRs for high-income countries, while Eastern Europe is predicted to fare particularly poorly.
- Policy-makers in low-income countries should be cognizant that any demographic advantages with respect to COVID-19 fatality rates are likely to be partially offset by disadvantages in health system capacity.

from 0.11% in Western Sub-Saharan Africa to 1.07% for high-income Asia Pacific. Despite the comparatively low IFR estimates our model predicts for the lowest income regions, these IFR estimates are appreciably higher than other recent estimates for the same areas.⁸

We understand these predicted IFRs as lower bounds on mortality in low- and middle-income countries, since they are derived implicitly assuming access to advanced healthcare. To account for the likelihood of higher fatality rates in under-resourced health systems, we adjust the predicted IFRs for differences in the relative odds of infection fatality from childhood respiratory syncytial virus (RSV) between world regions as a proxy for local capacity to treat viral respiratory illnesses. This adjustment greatly



diminishes, but does not entirely erase, the demography-based advantage predicted in the lowest income settings, with regional estimates of the predicted COVID-19 IFR ranging from 0.43% in Western Sub-Saharan Africa to 1.45% for Eastern Europe.

PREDICTING THE cIFR

Here we outline the calculation of our benchmark: the predicted cIFR status, starting from the IFR estimates by age and sex reported in Salje *et al*⁴ for France. The latter are, to our knowledge, the most recent peer-reviewed IFR estimates for COVID-19 which report variations for all age brackets and differentiate by sex. They are lower than earlier figures from Walker *et al*⁹, particularly among younger age groups, but are quite similar in the highest age brackets.

The core assumption behind our approach is that variation in the IFR *within* France by age, sex and comorbidity can be used to predict the variation in IFRs *across* countries based on their age, sex and comorbidity distributions. To date these are the key factors that have well studied, statistically and clinically significant associations with COVID-19 severity and death. Importantly, we do not require that the underlying distributions of age, sex or comorbidities are similar between France and other countries in our sample; on the contrary, differences across countries in these distributions will drive the variation in predicted IFRs. We now demonstrate our method to extricate from the French age and sex-specific IFRs that part which we claim is portable across contexts: the probability of dying (d) given infection from COVID-19 (I) and the age (a), sex (s), and comorbidity status (c) of patients, that is, $P(d|c; I, a, s)$. We term this the cIFR and use subscripts for notational convenience, so that

$$cIFR = P_{Ias}(dlc)$$

Applying Bayes' rule, we can recover this cIFR by relating it to the ratio of comorbidity prevalence among COVID-19 fatalities relative to COVID-19 infections (conditional on age and sex) and age and sex-specific IFRs:

$$cIFR = P_{Ias}(dlc) = \frac{P_{Ias}(cld)}{P_{Ias}(c)} P_{Ias}(d) \quad (1)$$

We now discuss how we measure each of these probabilities.

(1) $P_{Ias}(cld)$ denotes the probability of comorbidity status given death of COVID-19, age and sex. We rely on the assumption that this probability is independent of age and sex, $P_{Ias}(cld) \approx P(cld, I)$, which is supported by data from New York City. (As shown in online supplemental figure 1, data from New York City indicate that among those who die from COVID-19, the share that has any comorbidity is stable across age groups and very similar for both.) We calculate $P(cld, I)$, using the Italian Istituto Superiore della Sanità reports on the number of comorbidities conditional on COVID-19 death.¹⁰ The choice to combine data from France and Italy was

motivated by the fact that the latest published estimates of mortality by age and gender come from France, while reliable data on comorbidities among COVID-19 deaths are available for Italy but not France. Given our assumption that the cIFR is portable across contexts (with the same health system capacity), countries with the same comorbidity and sex distribution at each age should have the same age-specific IFR. We show in the online supplemental figure 1 that France and Italy are similar in terms of comorbidity and sex distributions for a given age, and that the age-specific IFR estimates for the two countries (reported in Salje *et al*⁴ and Ferraro *et al*¹¹) are very close. Thus by equation (1), the two countries should also have the same prevalence of comorbidities among their COVID-19 fatalities at each age.

(2) $P_{Ias}(c)$ denotes the presence of underlying conditions given infection, age and sex. We assume $P_{Ias}(c) \approx P(c|a, s)$ and take the probability of having any COVID-19-relevant comorbidity by age and sex in France from the GBD data set. This assumption would be violated if the pool of infected systematically differs from the general population. Recent evidence from the USA suggests that comorbidities are as present among the infected as in the general population.¹² Furthermore, data from Italy show attack rates above 50% in some provinces. This, together with the absence of widespread immunity¹¹ further supports this claim. Note that for simplicity we rely on an indicator for any COVID-19-relevant comorbidity, although the type, number and combination of different diagnoses are likely to affect the cIFR. The comorbidities considered relevant for COVID-19 by Clark *et al*⁷ are the following: cardiovascular diseases, chronic kidney diseases, chronic respiratory diseases, chronic liver disease, diabetes mellitus, cancers with direct immunosuppression, cancers with possible immunosuppression, HIV/AIDS, tuberculosis, chronic neurological disorders, sickle cell disorders.

(3) $P_{Ias}(d)$ denotes the sex and age-specific IFRs from Salje *et al*⁴ which come from France.

With these ingredients, we can calculate the cIFR assuming healthcare levels similar to high-income countries (HICs) in (1), which we find to be an increasing and non-linear function of both age and comorbidity (figure 1 and table 1, labelled 'HIC'). For those without a comorbidity, the cIFR is effectively zero and flat up to the age of 50, and then increases roughly 20-fold between 50–59 and 70–79 years (from 0.01% to 0.17% for women and from 0.02% to 0.48% for men). With a comorbidity, the pattern is similar, but because the cIFR is already higher at younger ages, the age gradient is flatter, roughly doubling the cIFR for each decade above age 50. The difference in the cIFR between patients with and without comorbidities is large but declines rapidly with age. Finally, the female cIFR is lower than the male cIFR for each age and comorbidity status.

We integrate the cIFR over each country's sex, age and comorbidity distribution to obtain a country-specific average IFR. Figure 2 shows our main results, aggregated

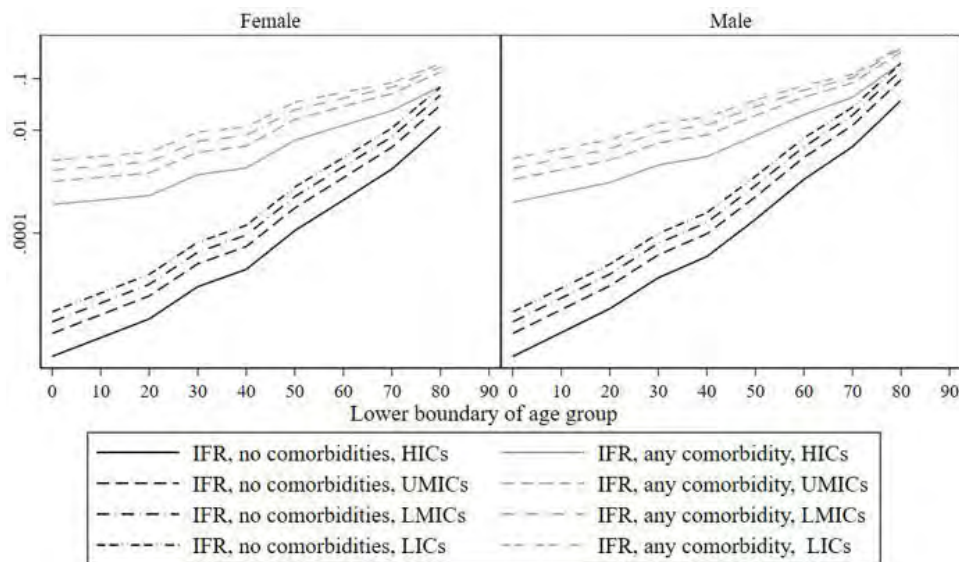


Figure 1 cIFRs, adjusted for health system capacity, by country income group (log scale). cIFRs, infection fatality rates conditional on age, sex and comorbidity; HICs, high-income countries; LICs, low-income countries; LMICs, lower middle-income countries; UMICs, upper middle-income countries.

Table 1 cIFRs, adjusted for health system capacity, by income group (percentage points)

Comorbidity	LIC				LMIC			
	Females		Males		Females		Males	
	0	>0	0	>0	0	>0	0	>0
Age, years								
0–19	0.0003	0.2583	0.0003	0.2807	0.0002	0.1670	0.0002	0.1825
20–29	0.0016	0.3727	0.0025	0.6551	0.0010	0.2435	0.0016	0.4324
30–39	0.0066	0.9167	0.0098	1.3538	0.0043	0.6080	0.0063	0.9127
40–49	0.0142	1.1632	0.0249	1.8018	0.0092	0.7912	0.0161	1.2563
50–59	0.0783	3.4838	0.1263	3.8523	0.0511	2.4923	0.0832	2.8623
60–69	0.2917	5.4639	0.7042	7.4230	0.1941	4.1954	0.4768	5.9842
70–79	1.0952	8.3357	2.7756	12.1281	0.7466	6.8290	1.9421	10.4667
80+	6.7997	19.3879	19.9064	42.2803	4.7666	16.7857	14.4353	38.4637

cIFRs, infection fatality rates conditional on age, sex and comorbidity; LIC, low-income country; LMIC, lower middle-income country.

Comorbidities	UMIC				HIC			
	Females		Males		Females		Males	
	0	>0	0	>0	0	>0	0	>0
Age, years								
0–19	0.0001	0.1001	0.0001	0.1098	0.00004	0.0361	0.00004	0.0397
20–29	0.00060	0.1470	0.00095	0.2631	0.00021	0.0534	0.00034	0.0963
30–39	0.0025	0.3713	0.0038	0.5645	0.0009	0.1364	0.0014	0.2100
40–49	0.0055	0.4928	0.0097	0.7985	0.0020	0.1847	0.0035	0.3057
50–59	0.0308	1.6196	0.0505	1.9255	0.0112	0.6353	0.0185	0.7865
60–69	0.1188	2.9143	0.2959	4.3776	0.0438	1.2395	0.1105	2.0008
70–79	0.4659	5.0878	1.2381	8.3111	0.1749	2.3906	0.4755	4.3483
80+	3.0436	13.3843	9.4946	32.8492	1.1708	7.0568	3.7759	19.9581

Table reports the health-system adjusted cIFR derived in Section Predicting the cIFR and online supplementary appendix A1. HIC, high-income country; UMIC, upper middle-income country.

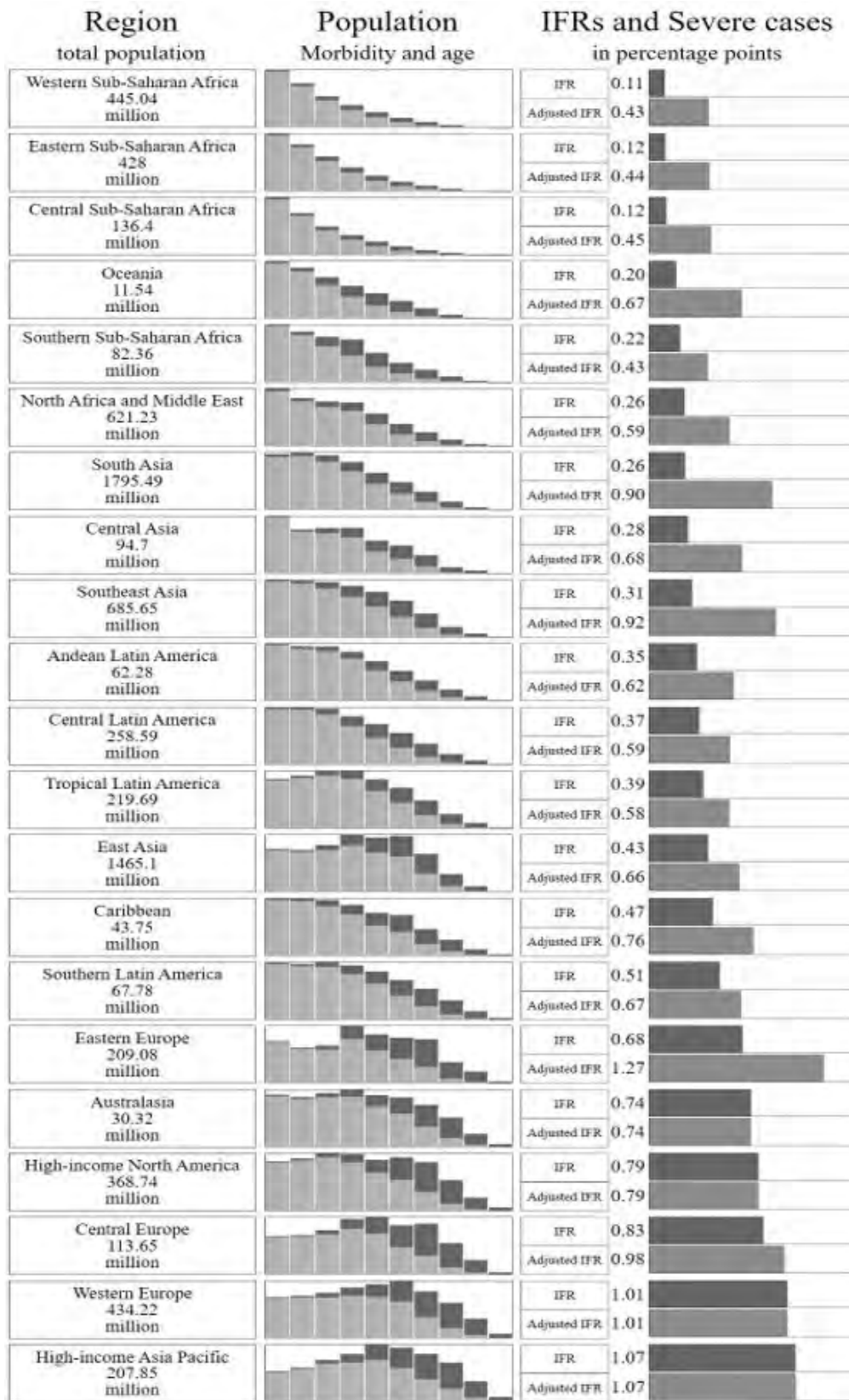


Figure 2 Infection fatality ratio (IFR) by world region. Column 1 states total population in millions for each region. Column 2 reports population by 10-year age groups and by number of comorbidities (light grey: 0 comorbidity; dark grey: any comorbidity); the height of the graphs is proportional to the number of people in the most populous age group. Column 3 reports (a) regional IFRs calculated as an average of the IFRs conditional on age, sex and comorbidity weighted by the proportion of the population in each age, sex and comorbidity group and (b) regional IFRs adjusted for health system capacity (see Section Adjusting for differences in health system capacity).

by 21 world regions (we display the unaggregated results in online supplemental figure 2). We find substantial variation in predicted IFRs across regions—by a factor of 10 between the highest (high-income Asia Pacific with an IFR of 1.07%) and the lowest (Western Sub-Saharan Africa with an IFR of 0.11%). The variation is systematic, as low-income regions have lower predicted IFRs than high-income regions. Demography is a key driver of these results: age distributions vary substantially across regions, with Sub-Saharan Africa and Oceania having the youngest and richer regions having the oldest populations. Regional variation in comorbidities also helps explain variation in predicted IFRs across regions: high-income regions display more comorbidities among the elderly than low-income settings, while the reverse is true among the young and middle-aged segments of the population. Finally, because the IFR is always lower for women than for men, variation in sex imbalances in the highest age brackets (tilted toward women everywhere) also contributes to variation in the average IFR.

ADJUSTING FOR DIFFERENCES IN HEALTH SYSTEM CAPACITY

We interpret our predicted IFR estimates as lower bounds on the true probability of dying from COVID-19 in low and middle-income settings, as data on fatalities come from countries with advanced health systems. Health system weaknesses in lower income settings likely imply that a larger proportion of severe COVID-19 cases result in death due to suboptimal medical care, and this will likely diminish the demographic advantages of low-income countries (LICs). To account for this, we adjust our IFR estimates for health-system strength based on a region's demonstrated capacity to prevent fatalities from viral lung infections. We derive this adjustment from comparative regional hospital case fatality rates for RSV among children aged 0–59 months.

We chose this demographic to derive our health system capacity measure because restricting attention to this age bracket approximately purges the RSV IFRs of cross-country variation in the distribution of ages, comorbidities (as children under five have very low burdens of

chronic diseases such as hypertension, kidney disease or other conditions of organ degradation) and sex (as sex ratios under 5 years are more balanced than for older groups). With nearly equivalent age, sex and comorbidity rates in this demographic, we take remaining cross-country variation in the IFR for RSV to be attributable principally to health system capacity. We choose RSV acute lower respiratory infection (ALRI) as a proxy for COVID-19 as they are viral lower respiratory infections with overlapping symptoms. Like COVID-19, RSV usually causes mild symptoms, but occasionally develops into a life-threatening illness. As with all viruses, neither is treatable with antibiotics, and, until COVID-19, RSV was unique among the major organisms that cause death from respiratory tract infections to have neither any vaccine nor recognised treatment.^{13 14}

Normalising the IFR for childhood RSV in HICs to 1, we apply the ratio of these IFRs between regions to scale up our demography-adjusted and comorbidity-adjusted IFR predictions. Unfortunately, we lack country-level IFR estimates. However, Shi *et al*¹⁵ provide data from which RSV IFRs for severe cases can be inferred by World Bank income level: HICs, LICs, lower middle-income countries (LMICs) and upper middle-income countries (UMICs). The ratios of the IFRs for children hospitalised with RSV between HICs and LICs, LMICs and UMICs from this data are 8.54, 5.45 and 3.23, respectively. While we assume that all severe cases warranting hospitalisation obtain it in HICs, this is not necessarily the case in other income groups, and thus these relative hospital fatality ratios require an adjustment to become infection fatality ratios. We take this adjustment from Wang *et al*,¹⁶ from which the relationship between hospital case fatality rates and IFRs can be mapped for LMICs and HICs for childhood influenza, another comparable respiratory virus. Using this mapping, we translate our RSV IFRs specifically among hospitalised children into IFRs among all severe cases, which are estimated to have ratios to HIC IFRs of 7.40, 4.72, 2.80 for LICs, LMICs and UMICs, respectively. Taking these ratios as ORs rather than risk ratios (to maintain coherent probability bounds), we rescale

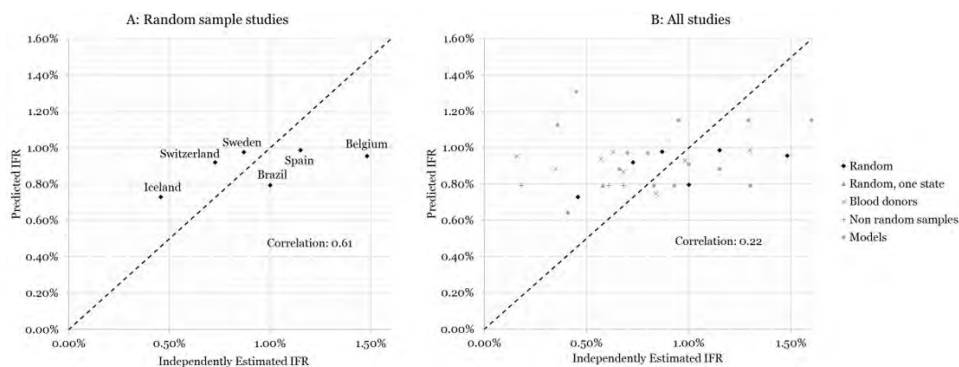


Figure 3 Validation with independently estimated infection fatality rates (IFRs). (A) Random sample studies, representative of large proportion of country's population. (B) All studies included in Meyerowitz-Katz and Merone 17 or found through online search.



Table 2 Independently estimated IFRs and predicted IFRs adjusted by health system capacity

Sampling	Location	Income group	Independently estimated IFR	Predicted IFR	Sampling	Location	Income group	Independently estimated IFR	Predicted IFR
Random	Sweden	HIC	0.87%	0.98%	Blood donors	The Netherlands	HIC	0.98%	0.93%
Random	Belgium	HIC	1.48%	0.96%	Blood donors	Denmark	HIC	0.57%	0.94%
Random	Iceland	HIC	0.46%	0.73%	Facebook	Santa Clara, USA	HIC	0.18%	0.79%
Random	Switzerland	HIC	0.73%	0.92%	Shoppers	New York State, USA	HIC	0.68%	0.79%
Random	Spain	HIC	1.15%	0.99%	Shoppers	New York City, USA	HIC	0.61%	0.79%
Random	Brazil	UMIC	1.00%	0.80%	SIR	France	HIC	0.80%	0.97%
Random, local	Brazil, Rio Grande do Sul	UMIC	0.83%	0.80%	Adjusted CFR	USA	HIC	1.30%	0.79%
Random, local	Indiana, USA	HIC	0.58%	0.79%	Adjusted CFR	UK	HIC	1.00%	0.91%
Random, local	Iran	UMIC	0.41%	0.65%	Adjusted CFR	Beijing, China	UMIC	1.15%	0.88%
Random, local	Germany	HIC	0.36%	1.13%	Adjusted CFR	Italy	HIC	1.60%	1.15%
Blood donors	Czech Republic	HIC	0.68%	0.87%	Travellers	Japan	HIC	0.45%	1.31%
Blood donors	Slovenia	HIC	0.16%	0.95%	Travellers	China	UMIC	0.66%	0.88%
Blood donors	Spain (2)	HIC	1.30%	0.99%	Excluding mortality	Italy (2)	HIC	0.95%	1.15%
Blood donors	Sweden (2)	HIC	0.63%	0.98%	Model	Northern Italy	HIC	1.29%	1.15%
Blood donors	Luxembourg	HIC	0.84%	0.75%	Model	France (2)	HIC	0.70%	0.97%
Blood donors	Wuhan, China	UMIC	0.35%	0.88%	PFR	New York City, USA	HIC	0.93%	0.79%

The table lists all independently estimated IFRs retrieved in an internet search on July 2 and listed in Meyerowitz-Katz and Merone¹⁷ reporting type of study, location and income region. It compares the independent results with our predicted health system-adjusted IFR. CFR, case fatality rate; HIC, high-income country; IFR, infection fatality rate; PFR, population fatality rate; SIR, susceptible, infectious, recovered model; UMIC, upper middle-income country.

the predicted cIFRs by these region-specific adjustments to calculate a cIFR conditional on regional health system capacity (see online supplementary appendix A1 for details).

Adjusting for health system capacity increases the cIFR in poorer regions by almost an order of magnitude (figure 1 and table 1). At ages 60 and below, the cIFR is increased by a factor of 6–7 in LICs, by a factor of 4 in LMICs and by a factor of 2–3 in UMICs. For older ages, the increase in the cIFR is less stark, but the adjusted cIFR is still two to four times as large as the unadjusted one. Lower health system capacity thus both increases the cIFR at each age and comorbidity status and flattens its age gradient.

With this health system-adjusted cIFR in hand, we recalculate the country-specific IFRs (and add them to figure 2 and online supplemental figure 2). The health system strength adjustment starkly increases the predicted COVID-19 IFRs for the lowest income regions, nearly though not entirely erasing their demographic advantages: the predicted IFRs double on average in UMICs, almost triple in LMICs and increase by a factor of 3.7 in LICs. As examples, IFRs increase from 0.13% to 0.44% in Sub-Saharan Africa, from 0.39% to 0.73% in Latin America and from 0.31% to 0.73% in South and Central Asia. Eastern Europe is predicted to have particularly high IFRs (1.43%), as it is characterised by an ageing population, high prevalence of comorbidities at a given age and low predicted health system capacity based on its income levels.

Our method of accounting for differences in health system capacity is crude in that we currently only have indicative numbers for RSV ALRI by income group, rather than national-level adjustments. However, the wide gap in childhood respiratory tract IFRs of between 2.8-fold and 7.4-fold between income groups has implications for COVID-19 IFRs that are too large to ignore.

VALIDATING THE PREDICTIONS WITH SEROLOGICAL STUDIES FROM RANDOM SAMPLES

We can test the validity of our core assumption, namely, that variation in age, sex and comorbidity distributions as well as health system capacity explain differences in IFRs across countries by comparing our predicted IFRs to independently measured IFRs. For this exercise, we consider all studies reporting either IFRs or infection rates for populations with available COVID-19 fatalities, which were listed in the systematic review by Meyerowitz-Katz and Merone¹⁷ or retrieved through an online search on July 2. Out of the 32 studies selected in this way, 6 studies measure infection rates by testing for seroprevalence of COVID-19 antibodies in population-based random samples. We judge this to be the best method of estimating infection rates and thus IFRs, because random sampling is required to be truly representative, and antibody seroprevalence indicates all cumulative cases, whereas ‘swab’ tests only detect current cases. We

thus compare our predicted IFRs first and foremost to the estimates in these six studies. While five of the six random sample studies are located in HICs, one is from an UMIC, allowing for validation of the health system-adjusted IFRs constructed in the previous section. In a second step, we use all published IFR estimates in the comparison, including those which use convenience samples, adjusted case fatality rates (CFRs) or ‘swab’ tests.

The results are presented in figure 3A, where we plot the independent IFR estimates for the six random sampling studies in different countries on the horizontal axis against our predicted IFRs—using the health system-adjusted IFRs from the previous section—on the vertical axis. The independent estimates and our predictions are reported in table 2. Comparing our estimates to these studies, we find a correlation of 61%, demonstrating that our method can successfully predict a considerable portion of the cross-country variation in IFRs. We note that Switzerland¹⁸ and Sweden¹⁹ are close to the 45° line, as are the estimates from Spain²⁰ and Iceland,²¹ which have been acknowledged to be well designed, randomised data collection efforts. For Brazil,²² which tests the validity of our approach outside of high-income health systems, the health system-adjusted IFR also closely matches the independently estimated IFR, while the crude IFR is substantially lower at 0.40% (consistent with our expectation that failing to adjust for health system capacity provides a lower bound on the true IFR outside of HICs). Belgium,²³ on the other hand, has a very high IFR relative to our predicted number, but this source counts all suspect deaths in nursing homes as COVID-19 deaths (as reported in <https://www.bbc.com/news/world-europe-52491210>), yielding the highest IFR among the included studies.

Figure 3B reports the results from a comparison with all the same studies listed in Meyerowitz-Katz and Merone¹⁷ plus four additional random seroprevalence studies representative at subnational level. Twenty-six studies come from HICs and six from UMICs. The estimates displayed in this panel are much more noisy, including wide variations within single countries. Nonetheless, our method does retain a positive correlation, although a lower one, even with these measured IFRs.

Note that we lack coverage for LICs in this validation exercise. The lack of representative seroprevalence studies and COVID-19 mortality data to estimate IFRs in such contexts is a key motivation for this study and highlights the need for modelled predictions. For example, we are aware of two serological studies measuring prevalence rates from countries in Sub-Saharan Africa: one based on a representative sample of Nampula, Mozambique,²⁴ and another of Kenyan blood donors.²⁵ However, fatality data appear unreliable: even attributing all recorded deaths from COVID-19 in Mozambique and Kenya (6 and 154 total deaths, respectively) to the surveyed regions of Nampula and Nairobi, the estimated IFRs would be disproportionately low at 0.018% and 0.028%.

CONCLUSION

Our results illustrate the possibility of predicting COVID-19 IFRs with a methodology that (1) uses information readily available for most of the world—namely age and comorbidity distributions as well as proxies for health system capacity, (2) relies on parsimonious and transparent assumptions and (3) appears broadly consistent with the limited set of IFRs generated from random COVID-19 testing. Although we produce estimates at national level, subnational variability in distributions of comorbidities, age and sex may be important enough to require IFR estimations at subnational level. A merit of our approach is its portability to any community level where comorbidity, sex and age distributions and health system capacity (compared with France) are known.

While our calculations including adjustments for health system strength still suggest somewhat lower IFRs in the least developed economies than in the most advanced economies, our estimates are significantly higher than IFRs used in other recent COVID-19 forecasts for Africa,⁸ and middle-income countries.⁹ In the absence of widespread testing or reliable vital registration systems, transparent calculations of likely IFRs provide an important input into optimal policy design under extreme uncertainty, particularly as the pandemic expands into new geographies and/or a second wave of infections arrives.

Twitter Justin C Sandefur @justinsandefur

Contributors All authors contributed to the design of the research. SG and TB compiled and analysed the data. TB, SG, JH and JCS contributed to writing. IA and TvC reviewed and edited the manuscript.

Funding This study was supported by Bill & Melinda Gates Foundation.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available upon request.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution 4.0 Unported (CC BY 4.0) license, which permits others to copy, redistribute, remix, transform and build upon this work for any purpose, provided the original work is properly cited, a link to the licence is given, and indication of whether changes were made. See: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.




ORCID ID

Justin C Sandefur <http://orcid.org/0000-0002-2233-834X>

REFERENCES

- 1 Dowd JB, Andriano L, Brazel DM, *et al*. Demographic science AIDS in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:9696–8.
- 2 Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis* 2020;20:630–1.
- 3 Russell TW, Hellewell J, Jarvis CI, *et al*. Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the diamond Princess cruise SHIP, February 2020. *Euro Surveill* 2020;25.
- 4 Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, *et al*. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* 2020;369:208–11.
- 5 Banerjee A, Pasea L, Harris S, *et al*. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. *Lancet* 2020;395:1715–25.
- 6 NYC Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) daily data summary; 2020.
- 7 Clark A, Jit M, Warren-Gash C, *et al*. How many are at increased risk of severe COVID-19 disease? rapid global, regional and national estimates for 2020. *medRxiv* 2020.
- 8 Cabore JW, Karamagi HC, Kipruto H, *et al*. The potential effects of widespread community transmission of SARS-CoV-2 infection in the world Health organization African region: a predictive model. *BMJ Glob Health* 2020;5:e002647.
- 9 Walker PG, Whittaker C, Watson O, *et al*. The global impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression. *Imperial College COVID-19 Response Team* 2020;12.
- 10 Istituto Superiore Di Sanit. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy, 2020. Available: <https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/sars-cov-2-analysis-of-deaths> [Accessed 20 Mar 2020].
- 11 Ferraro S, Stein G, Modi C, *et al*. How deadly is COVID-19? A rigorous analysis of excess mortality and age-dependent fatality rates in Italy. *medRxiv* 2020.
- 12 Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP, *et al*. Covid-19 testing, hospital admission, and intensive care among 2,026,227 United States veterans aged 54-75 years. *medRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.04.09.20059964. [Epub ahead of print: 14 Apr 2020].
- 13 Hall CB. Respiratory syncytial virus in young children. *The Lancet* 2010;375:1500–2.
- 14 CDC. RSV, symptoms and care, respiratory syncytial virus. Available: <https://www.cdc.gov/rsv/about/symptoms.html>
- 15 Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, *et al*. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017;390:946–58.
- 16 Wang X, Li Y, O'Brien KL, *et al*. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health* 2020;8:e497–510.
- 17 Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on covid-19 infection-fatality rates. *medRxiv* 2020.
- 18 Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, *et al*. Repeated seroprevalence of anti-sars-cov-2 IgG antibodies in a population-based sample from Geneva, Switzerland. *medRxiv* 2020.
- 19 Authority SH. Första resultaten från pågående undersökning av antikroppar för covid-19-virus, 2020. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2020/maj/forsta-resultaten-fran-pagaende-undersokning-av-antikroppar-for-covid-19-virus/>
- 20 Pais E. Antibody study shows just 5% of Spaniards have contracted the coronavirus, 2020. Available: <https://english.elpais.com/society/2020-05-14/antibody-study-shows-just-5-of-spaniards-have-contracted-the-coronavirus.html>
- 21 Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, *et al*. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N Engl J Med* 2020;382:2302–15.
- 22 Hallal P, Hartwig F, Horta B, *et al*. Remarkable variability in sars-cov-2 antibodies across Brazilian regions: nationwide serological household survey in 27 states. *medRxiv* 2020.
- 23 vrt News. 4.3% of Belgians have antibodies against coronavirus, 2020. Available: <https://www.vrt.be/vrtnws/en/2020/04/25/4-3-of-belgians-have-antibodies-against-coronavirus/>
- 24 Gudo ES. Inquérito Sero-epidemiológico de SARS-CoV-2 na Cidade de Nampula - Resultados Preliminares, 2020. Available: https://covid19.ins.gov.mz/wp-content/uploads/2020/07/Inquerito-SARS-CoV-2-em-Mocambique_{_}vfinal.pdf
- 25 Preliminary report of SARS-CoV-2 antibody prevalence among blood donors in Kenya. Available: <http://khf.co.ke/wp-content/uploads/2020/07/Policy-brief-SARS-CoV-2-antibody-prevalence-among-blood-donors-in-Kenya.pdf>

Population-based assessment of risks for severe COVID-19 disease outcomes

Ousseny Zerbo¹  | Ned Lewis¹ | Bruce Fireman¹ | Kristin Goddard¹ |
Jacek Skarbinski² | James J. Sejvar³ | Eduardo Azziz-Baumgartner³  |
Nicola P. Klein¹ 

¹Vaccine Study Center, Kaiser Permanente Northern California, Oakland, California, USA

²Department of Infectious Diseases, Kaiser Permanente Northern California, Oakland, California, USA

³COVID-19 Response Team, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

Correspondence

Ousseny Zerbo, Vaccine Study Center, Kaiser Permanente Northern California, 1 Kaiser Plaza 16th floor, Oakland, CA 94612, USA.
Email: ousseny.x.zerbo@kp.org

Funding information

US Centers for Disease Control and Prevention, Grant/Award Number: 75D30120C07765; National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Grant/Award Number: K01AI139275

Abstract

Among approximately 4.6 million members of Kaiser Permanente Northern California, we examined associations of severe COVID-19 with demographic factors and comorbidities. As of July 23, 2021, 16 182 had been hospitalized, 2416 admitted to an ICU, and 1525 died due to COVID-19. Age was strongly associated with hospitalization, ICU admission, and death. Black persons and Hispanic ethnicity had higher risk of death compared with Whites. Among the comorbidities examined, Alzheimer's disease was associated with the highest risk for hospitalization (aHR 3.19, CI: 2.88–3.52) and death (aHR 4.04, CI: 3.32–4.91). Parkinson's disease had the second highest risk of death (aHR = 2.07, CI: 1.50–2.87).

KEYWORDS

comorbidities, COVID-19, race/ethnicity, risk factors, severe disease

1 | INTRODUCTION

Information on risk of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) is important to identify whom might benefit most from COVID-19 prevention including vaccination and assertive treatment. Previous studies reported that older age^{1,2} and comorbidities including asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, and heart and renal disease are associated with severe COVID-19.^{3–7} However, association between some neurological condition such as Parkinson's disease, demyelinating disorders, and epilepsy have not been examined extensively. Furthermore, non-White racial and ethnic persons are reportedly disproportionately affected by COVID-19.^{6,8–12} Previous studies on risk factors were conducted when vaccines were not widely available. This study expands on knowledge from earlier studies by using population-based information from Kaiser Permanente in

Northern California (KPNC) where comprehensive databases permit assessment of risks of testing positive for SARS-CoV-2, COVID-19 hospitalization, admission to an intensive care unit (ICU), and death in relation to demographic factors and comorbidities and assess whether risk factors changed in the presence of COVID-19 vaccines.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Setting and population

This study was conducted at KPNC, an integrated healthcare system with a stable population of approximately 4.6 million members who receive nearly all their healthcare at KPNC facilities. Clinical databases include comprehensive information updated daily on diagnoses in the

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2021 The Authors. *Influenza and Other Respiratory Viruses* published by John Wiley & Sons Ltd.

outpatient, emergency department, and inpatient settings and on prescriptions and laboratory tests.

2.2 | Study design

Using KPNC clinical databases, we conducted near-real-time surveillance of the pandemic, monitoring testing, hospitalization, ICU admission, and death. We report here on association between severe COVID-19 and risk factors included in our weekly surveillance from January 1, 2020, through July 23, 2021.

2.3 | Demographic factors and comorbidities

Demographic factors examined in relation to COVID-19 include age, sex, self-reported race/ethnicity, and type of insurance (subsidized [i.e., government subsidized other than Medicare] or non-subsidized). The comorbidities examined include body mass index (BMI), diabetes, essential hypertension, renal disease, asthma, ischemic heart disease, COPD, pneumonia, cerebral infarction, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, extrapyramidal and movement disorders, demyelinating disorders, and epilepsy. Comorbidities were included only if diagnosed at least once before the pandemic, from October 2015 through January 2020. Comorbidities were classified by International Classification of Diseases, Tenth Revision codes. Many but not all of these comorbidities were associated with COVID-19 in earlier reports.

2.4 | COVID-19-related outcomes

We examined three indicators of severity (hospitalization, ICU admission, and mortality) stratified by the presence or absence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection confirmed by polymerase chain reaction (PCR).

2.5 | Statistical analysis

We described testing positive, COVID-19 hospitalizations, ICU admissions, and mortality by sex, age-group, race/ethnicity, and comorbidities. We used Cox regression to assess associations between testing positive, severe COVID-19 outcomes with demographic factors and comorbidities. To further assess association of severe COVID with demographic and comorbidities, we also conducted additional analyses restricted to people who tested positive and to those who were hospitalized only. We used Cox models conditioned on a calendar timeline and 14 geographic service areas.

To assess whether risk factors associated with severe COVID-19 evolved during the course of the pandemic, we conducted supplemental analyses by dividing the study into three time periods: The first period included data from January 1, 2020, through October

30, 2020, when no vaccines were available; the second was from November 1, 2020, through February 28, 2021, when limited vaccine doses were available and during the biggest surge of SARS-CoV-2 infection; and the third was from March 1, 2021, through July 23, 2021, when vaccines were widely available. After COVID-19 vaccines became available, these supplemental analyses censored people when they received the vaccine.

KPNC Institutional Review Board approved and determined this project to be exempt from human subject review under the Federal Regulations.

3 | RESULTS

The study included approximately 4.6 million KPNC members, all ages. As of July 23, 2021, 219 001 tested positive for SARS-CoV-2, 16 182 had been hospitalized due to COVID-19, 2416 admitted to an ICU, and 1525 died. The incidence of testing positive for SARS-CoV-2, hospitalization, admission to an ICU, and death varied during the study period, with the highest rate of each occurring during December 2020 to January 2021 (~400/100000 person-weeks for testing positive, 22/100000 person-weeks for hospitalization, 3.5/100000 person-weeks for ICU admission, and 3.5/100000 person-weeks for death; Figure S1). The incidence of testing positive for SARS-CoV-2 was highest among people ages 20–29 years (89.7/100000 person-weeks) and among Hispanics (121.8/100000 person-weeks). Age and race/ethnicity were strongly associated with severe COVID-19. Hospitalizations per 100 000 person-weeks increased markedly with age from 0.3 at ages 0–9 to 25.7 at ages ≥ 90 (Table 1).

Black persons represented 6.5% of KPNC members but 10.2% of COVID-19 hospitalizations, 10.4% of ICU admissions, and 10% of deaths. Hispanic persons represented 22.3% of the KPNC members, but 37.5% of hospitalizations, 41.3% of ICU admissions, and 34.2% of deaths (Table 1).

The adjusted hazard ratios (aHR) for severe COVID-19 increased markedly with increasing age (Table 2). Compared with ages 40–49 years, risk of death due to COVID-19 was more than twice as high at ages 50–59 (aHR = 2.76, 95% confidence interval [CI]: 2.09–3.65) and more than 32 times higher at ages ≥ 90 (aHR = 32.54, CI: 23.68–44.71).

Non-White racial and ethnic groups had markedly increased risk of severe COVID-19 compared with White person. Adjusted for comorbidities and other demographic factors, HR estimates were 1.89, 2.24, and 1.75 for the association of Black race with hospitalization, ICU, and death, respectively. The HR estimates were 2.70, 3.80, and 2.62 for the association of Hispanic ethnicity with hospitalization, ICU, and death, respectively (Table 2).

Alzheimer's disease was the comorbidity most strongly associated with testing positive for SARS-CoV-2 (aHR = 2.11, CI: 1.94–2.29), hospitalization (aHR = 3.19, CI: 2.88–3.52), and death (aHR = 4.04, CI: 3.32–4.91) (Table 2). Obesity was strongly associated with hospitalization (aHR = 2.27, CI: 2.15–2.40), ICU admission (aHR = 3.11, CI: 2.66–3.53), and death (aHR = 1.82, CI: 1.56–2.12) as well as

TABLE 1 Demographics characteristics and comorbidities of the surveillance population and people with severe COVID-19, Kaiser Permanente Northern California, January 1, 2020, to July 23, 2021

	Severe COVID-19-related events									
	KPNC population N = 4 579 858		Positive test N = 219 001		Hospitalization N = 16 182		Admitted to ICU N = 2416		Deaths N = 1525	
	N (%)	Incidence ^a	N (%)	Incidence ^a	N (%)	Incidence ^a	N (%)	Incidence ^a	N (%)	Incidence ^a
Sex										
Female	2 451 554 (51.1)	66.4	115 321 (52.7)	44.4	7902 (48.8)	4.6	943 (39.0)	0.5	646 (42.4)	0.4
Male	2 347 305 (48.9)	63.4	103 680 (47.3)	63.4	8280 (51.2)	5.1	1473 (61.0)	0.9	879 (57.6)	0.5
Age category										
0-9	552 388 (11.5)	44.4	16 513 (7.5)	44.4	123 (0.8)	0.3	33 (1.4)	0.1	0 (0.0)	0.0
10-19	537 746 (11.2)	63.8	25 016 (11.4)	63.8	200 (1.2)	0.5	36 (1.5)	0.1	1 (0.1)	0.0
20-29	687 603 (14.3)	89.7	38 676 (17.7)	89.7	962 (5.8)	2.2	72 (3.0)	0.2	4 (0.3)	0.0
30-39	754 936 (15.7)	79.5	40 623 (18.5)	79.5	1582 (9.8)	3.1	153 (6.3)	0.3	17 (1.1)	0.0
40-49	647 234 (13.5)	78.0	36 034 (16.5)	78.0	2190 (13.5)	4.7	305 (12.6)	0.7	65 (4.3)	0.1
50-59	639 920 (13.3)	68.4	31 779 (14.5)	68.4	3219 (19.9)	6.9	545 (22.6)	1.2	207 (13.6)	0.5
60-69	531 071 (11.1)	47.0	18 611 (8.5)	47.0	3206 (19.8)	8.1	596 (24.7)	1.5	328 (21.5)	0.8
70-79	301 973 (6.3)	33.3	7845 (3.6)	33.3	2552 (15.8)	10.8	442 (18.3)	1.9	386 (25.3)	1.6
80-89	119 233 (2.5)	35.2	3186 (1.5)	35.2	1671 (10.3)	18.5	195 (8.1)	2.2	339 (22.2)	3.8
90+	26 755 (0.6)	38.7	718 (0.3)	38.7	477 (2.9)	25.7	39 (1.6)	2.1	178 (11.7)	9.6
Race/ethnicity										
White	1 891 899 (39.4)	45.8	62 532 (28.6)	45.8	5072 (31.3)	3.7	599 (24.8)	0.4	571 (37.4)	0.4
Black	312 614 (6.5)	71.5	15 758 (7.2)	71.5	1654 (10.2)	7.5	252 (10.4)	1.1	153 (10.0)	0.7
Asian	929 812 (19.4)	44.8	30 277 (13.8)	44.8	2638 (16.3)	3.9	458 (19.0)	0.7	223 (14.6)	0.3
Hawaiian/Pacific Islander	38 073 (0.8)	89.7	2392 (1.1)	89.7	253 (1.6)	9.5	42 (1.7)	1.6	12 (0.8)	0.5
Native American or Alaska Native	20 424 (0.4)	65.6	932 (0.4)	65.6	71 (0.4)	5.0	4 (0.2)	0.3	7 (0.5)	0.5
Multiracial	71 559 (1.5)	52.2	2693 (1.2)	52.2	202 (1.2)	3.9	28 (1.2)	0.5	30 (2.0)	0.6
Hispanic	1 070 481 (22.3)	121.8	90 628 (41.4)	121.8	6065 (37.5)	8.2	998 (41.3)	1.3	521 (34.2)	0.7
Unknown	463 997 (9.7)	50.4	13 789 (6.3)	50.4	227 (1.4)	0.8	35 (1.4)	0.1	8 (0.5)	0.0
Comorbidities^b										
Body mass index^c										
Underweight	84 127 (1.8)	38.9	2451 (1.1)	38.9	172 (1.1)	2.7	17 (0.7)	0.3	27 (1.8)	0.4
Normal	1 162 851 (24.2)	47.0	40 833 (18.6)	47.0	1934 (12.0)	2.2	210 (8.7)	0.2	268 (17.6)	0.3
Overweight	992 168 (20.7)	65.2	48 814 (22.3)	65.2	3801 (23.5)	5.1	531 (22.0)	0.7	394 (25.8)	0.5
Obese	1 039 639 (21.7)	92.5	71 665 (32.7)	92.5	7851 (48.5)	10.1	1304 (54.0)	1.7	704 (46.2)	0.9
Unknown	1 520 074 (31.7)	59.9	55 238 (25.2)	59.9	2424 (15.0)	2.6	354 (14.7)	0.4	132 (8.7)	0.1

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	Severe COVID-19-related events													
	KPNC population N = 4 579 858			Positive test N = 219 001			Hospitalization N = 16 182			Admitted to ICU N = 2416			Deaths N = 1525	
	N (%)	N (%)	Incidence ^a	N (%)	N (%)	Incidence ^a	N (%)	N (%)	Incidence ^a	N (%)	N (%)	Incidence ^a	N (%)	Incidence ^a
Diabetes	389 570 (8.1)	23 078 (10.5)	78.5	5591 (34.6)	19.0	1042 (43.1)	3.5	719 (47.1)	2.5					
Essential hypertension	855 269 (17.8)	39 350 (18.0)	60.5	8321 (51.4)	12.8	1419 (58.7)	2.2	1155 (75.7)	1.8					
Renal disease	208 204 (4.3)	8622 (3.9)	54.9	3445 (21.3)	21.9	603 (25.0)	3.8	611 (40.1)	3.9					
Asthma	563 559 (11.7)	31 344 (14.3)	74.1	2986 (18.5)	7.1	464 (19.2)	1.1	287 (18.8)	0.7					
Ischemic heart disease	122 644 (2.6)	5010 (2.3)	54.3	1821 (11.3)	19.7	296 (12.3)	3.2	335 (22.0)	3.6					
COPD	67 042 (1.4)	2575 (1.2)	51.4	1050 (6.5)	21.0	149 (6.2)	3.0	170 (11.1)	3.4					
Pneumonia (history)	185 941 (3.9)	9432 (4.3)	67.7	1830 (11.3)	13.1	315 (13.0)	2.3	302 (19.8)	2.2					
Cerebral infarction	25 107 (0.5)	1125 (0.5)	61.1	498 (3.1)	27.1	91 (3.8)	4.9	95 (6.2)	5.2					
Alzheimer's disease	12 308 (0.3)	616 (0.3)	73.9	449 (2.8)	53.9	29 (1.2)	3.5	130 (8.5)	15.6					
Parkinson's disease	9100 (0.2)	325 (0.1)	48.4	172 (1.1)	25.6	22 (0.9)	3.3	39 (2.6)	5.8					
Extrapyramidal and movement disorders	43 791 (0.9)	1957 (0.9)	59.2	480 (3.0)	14.5	67 (2.8)	2.0	72 (4.7)	2.2					
Demyelinating disorders	7623 (0.2)	328 (0.1)	56.4	67 (0.4)	11.5	9 (0.4)	1.6	7 (0.5)	1.2					
Epilepsy	33 275 (0.7)	1630 (0.7)	66.5	340 (2.1)	13.9	45 (2.2)	2.2	48 (3.1)	2.0					
Type of insurance														
Subsidized insurance ^d	468 159 (9.8)	29204 (13.1)	87.3	1779 (11.0)	5.3	294 (12.2)	0.9	120 (7.9)	0.4					

Abbreviations: BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICU, intensive care unit.

^aIncidence rates/100000 person-weeks.

^bBased on ICD-10 codes recorded in medical record.

^cBMI categories: underweight = BMI < 18.5; normal weight = BMI between 18.5 and 24.9; overweight = BMI between 25 and 29.9; obesity = BMI ≥ 30.

^dIncludes those who cannot afford the regular insurance rates and are not covered by commercial insurance or Medicare.

TABLE 2 Factors associated with testing positive for SARS-CoV-2, COVID-19 hospitalization, admission to an intensive care unit, and death, Kaiser Permanente Northern California, January 1, 2020, to July 23, 2021 (N ~ 4.6 million)

	Positive test Hazard ratio (95% CI)	Hospitalization Hazard ratio (95% CI)	Admitted to ICU Hazard ratio (95% CI)	Deaths Hazard ratio (95% CI)
Sex				
Female	Reference	Reference	Reference	Reference
Male	0.97 (0.96–0.98)	1.23 (1.19–1.27)	1.77 (1.63–1.92)	1.75 (1.57–1.94)
Age category in year				
0–9	0.59 (0.58–0.60)	0.07 (0.06–0.09)	0.17 (0.12–0.25)	-
10–19	0.81 (0.80–0.82)	0.12 (0.10–0.14)	0.16 (0.11–0.23)	0.02 (0.00–0.14)
20–29	1.18 (1.17–1.20)	0.54 (0.50–0.58)	0.31 (0.24–0.41)	0.08 (0.03–0.21)
30–39	1.08 (1.07–1.10)	0.75 (0.70–0.80)	0.55 (0.45–0.67)	0.28 (0.16–0.47)
40–49	reference	Reference	Reference	Reference
50–59	0.86 (0.85–0.88)	1.32 (1.25–1.40)	1.56 (1.35–1.80)	2.76 (2.09–3.65)
60–64	0.67 (0.66–0.69)	1.44 (1.35–1.53)	1.78 (1.51–2.09)	4.05 (3.02–5.44)
65–69	0.50 (0.49–0.51)	1.37 (1.28–1.47)	1.87 (1.57–2.21)	4.98 (3.71–6.68)
70–74	0.42 (0.41–0.43)	1.50 (1.39–1.61)	1.83 (1.53–2.20)	6.11 (4.55–8.21)
75–79	0.39 (0.38–0.48)	1.79 (1.65–1.93)	2.21 (1.82–2.68)	8.80 (6.53–11.85)
80–84	0.40 (0.38–0.42)	2.04 (1.87–2.22)	2.18 (1.75–2.73)	10.25 (7.53–13.96)
85–89	0.43 (0.41–0.46)	2.77 (2.52–3.04)	1.75 (1.30–2.35)	16.83 (12.30–23.01)
90+	0.48 (0.44–0.52)	3.40 (3.05–3.80)	2.33 (1.63–3.32)	32.54 (23.68–44.71)
Race/ethnicity				
White	Reference	Reference	Reference	Reference
Black	1.37 (1.35–1.40)	1.89 (1.78–2.00)	2.24 (1.92–2.61)	1.75 (1.45–2.11)
Asian	1.02(1.00–1.03)	1.54 (1.47–1.62)	2.35 (2.06–2.67)	1.39 (1.18–1.65)
Hawaiian/Pacific Islander	1.76 (1.69–1.83)	2.83 (2.49–3.21)	3.75 (2.73–5.14)	1.44 (0.81–2.56)
Native American or Alaska Native	1.27 (1.19–1.35)	1.39 (1.10–1.76)	0.65 (0.24–1.73)	1.57 (0.75–3.31)
Multiracial	1.13 (1.09–1.18)	1.32 (1.14–1.52)	1.57 (1.07–2.29)	1.62 (1.12–2.35)
Hispanic	2.36 (2.33–2.38)	2.70 (2.60–2.81)	3.80 (3.42–4.23)	2.62 (2.31–2.97)
Unknown	1.11 (1.09–1.13)	0.46 (0.40–0.53)	0.66 (0.47–0.94)	0.34 (0.17–0.68)
Comorbidities^a				
Body mass index^b				
Underweight	0.87 (0.84–0.91)	1.45 (1.24–1.70)	1.47 (0.89–2.41)	1.37 (0.92–2.04)
Normal	Reference	Reference	Reference	Reference
Overweight	1.27 (1.25–1.28)	1.31 (1.24–1.39)	1.55 (1.32–1.82)	1.01 (0.86–1.18)
Obese	1.50 (1.48–1.52)	2.27 (2.15–2.40)	3.11 (2.66–3.63)	1.82 (1.56–2.12)
Unknown	1.00 (0.98–1.01)	1.27 (1.19–1.35)	1.92 (1.60–2.31)	1.26 (1.00–1.58)
Diabetes	1.26 (1.24–1.28)	1.76 (1.69–1.83)	2.01 (1.82–2.21)	1.66 (1.48–1.86)
Essential hypertension	1.02 (1.0–1.04)	1.23 (1.18–1.28)	1.41 (1.27–1.57)	1.51 (1.31–1.74)
Renal disease	1.05 (1.02–1.07)	1.44 (1.38–1.51)	1.64 (1.47–1.84)	1.60 (1.42–1.81)
Asthma	1.05 (1.04–1.07)	1.14 (1.09–1.18)	1.16 (1.04–1.29)	1.08 (0.94–1.23)
Ischemic heart disease	1.11 (1.08–1.14)	1.17 (1.10–1.23)	1.09 (0.95–1.25)	1.20 (1.05–1.37)
COPD	1.08 (1.03–1.12)	1.37 (1.28–1.46)	1.22 (1.02–1.45)	1.21 (1.02–1.43)
Pneumonia (history)	1.19 (1.16–1.22)	1.68 (1.60–1.77)	1.90 (1.67–2.16)	1.88 (1.63–2.16)
Cerebral infarction	1.13 (1.07–1.20)	1.48 (1.35–1.63)	1.68 (1.35–2.08)	1.59 (1.29–1.97)
Alzheimer's disease	2.11 (1.94–2.29)	3.19 (2.88–3.52)	1.65 (1.13–2.42)	4.04 (3.32–4.91)
Parkinson's disease	1.24 (1.11–1.39)	1.80 (1.55–2.10)	1.55 (1.01–2.38)	2.07 (1.50–2.87)
Extrapyramidal and movement disorders	1.02 (0.97–1.06)	1.25 (1.14–1.38)	1.20 (0.94–1.54)	1.25 (0.98–1.59)

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

	Positive test Hazard ratio (95% CI)	Hospitalization Hazard ratio (95% CI)	Admitted to ICU Hazard ratio (95% CI)	Deaths Hazard ratio (95% CI)
Demyelinating disorders	0.90 (0.80–1.00)	1.75 (1.37–2.22)	1.69 (0.88–3.26)	2.03 (0.97–4.28)
Epilepsy	0.95 (0.91–1.00)	1.69 (1.51–1.88)	1.77 (1.35–2.33)	1.81 (1.35–2.42)
Type of insurance				
Subsidized insurance ^c	1.14 (1.13–1.16)	1.52 (1.45–1.60)	1.76 (1.55–2.00)	1.52 (1.25–1.84)

Note: Bold indicates that findings are statistically significant and that 95% CI does not include the null value.

Abbreviations: BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICU = intensive care unit.

^aBased on ICD-10 codes recorded in medical record

^bBMI categories: underweight = BMI < 18.5; normal weight = BMI between 18.5 and 24.9; overweight = BMI between 25 and 29.9; obesity = BMI ≥ 30.

^cIncludes those who cannot afford the regular insurance rates and are not covered by commercial insurance or Medicare.

demyelinating disorders (hospitalization aHR = 1.75, CI: 1.37–2.22; death aHR = 2.03, CI: 0.97–4.38). COPD was moderately associated with hospitalization (aHR = 1.37, CI: 1.28–1.46) and death (aHR = 1.21, CI: 1.02–1.43). Asthma (aHR 1.14, CI: 1.09–1.18), essential hypertension (aHR = 1.23, CI 1.18–1.28), and ischemic heart disease (aHR 1.17, CI: 1.10–1.23) modestly elevated the hazard of hospitalization (Table 2).

Supplemental analyses by time period based on vaccine availability were not substantially different. Black persons and Hispanic ethnicity remained consistently associated with hospitalization, ICU admission, and death before and after vaccines were widely available. Before vaccines were widely available, aHR were 2.13, 2.70, and 2.43 higher for hospitalization, ICU admission, and death, respectively, among Black persons compared with White persons. After wide availability of vaccines, aHR were 2.12, 2.33 and 1.73 respectively (Table S1).

Among people who tested positive for SARS-CoV-2, Blacks, Asian, multiracial, and Hispanic persons were at increased risk of hospitalization, admission to an ICU, and death compared with White persons after adjustment for age and comorbidities (Table S2). Among hospitalized people who tested positive for SARS-CoV-2, Hispanic persons were at increased risk of admission to an ICU (aHR = 1.47, CI 1.30–1.67) and death (aHR = 1.37, CI 1.18–1.58) compared with White persons (Table S3).

4 | DISCUSSION

In this large population-based study, increasing age was strongly associated with risk of hospitalization, ICU admission, and death. Non-White racial and ethnic groups were at markedly higher risk of severe COVID-19. The risk of severe COVID was strongly associated with some comorbidities but not with others. Even after wide availability of COVID-19 vaccines, the pattern of associations of severe COVID-19 with the risk factors was stable over time.

Although our results are consistent with previous studies reporting associations of age and race/ethnicity with severe COVID-19,^{12–14} our results pertain to three levels of severity—hospitalization, ICU use, and death—and were adjusted for age, race/ethnicity, sex, comorbidities, and service area. Unlike a meta-analysis suggesting that the association

of age with severe COVID-19 is much weaker when adjusted for age-related comorbidities,¹⁰ our findings suggest age and race/ethnicity were associated with disease severity, even after adjustment for each other and for comorbidities, socioeconomic status, and geographic service area. Our strong findings of increased risk of severe COVID-19 among minority racial and ethnic groups are in contrast with some earlier studies suggesting that among people testing positive for COVID-19, risk of hospitalization and death were similar among White, Hispanic, and Black patients.^{11,15} In our study, risk of hospitalization, ICU admission, and death were higher among minority racial and ethnic groups compared with White among people who tested positive. Furthermore, among hospitalized people, risk of ICU admission and death were higher among Hispanic compared with White persons.

Consistent with a recent study,¹² we found that associations between severe COVID-19 and comorbidities were strong for some comorbidities but were not strong for others. Based on the hazard ratios, we found strong associations of severe COVID-19 with obesity, history of pneumonia, and diabetes and moderate associations with renal disease and essential hypertension. Severe COVID-19 was also associated with several neurological conditions including Alzheimer's disease, demyelinating disorders, Parkinson's, and epilepsy. Associations of severe COVID-19 with ischemic heart disease and asthma based on our measure of association were more modest.

Overall, our findings might have implications for clinical practice and for public health interventions; they identify persons at high risk of severe COVID-19 who may most benefit from monitoring, outreach, and vaccination. Because non-whites are at especially high risk of severe COVID-19, even after vaccines became widely available, our race/ethnicity findings support special efforts in non-White communities to deliver risk communication messages about COVID-19 prevention and treatment, address vaccine hesitancy, and achieve high coverage especially in the presence of highly transmissible variants of SARS-CoV-2.

Our study was strengthened by the study population's size and racial, ethnic, and socioeconomic diversity. Because comorbidities were identified prior to infection with SARS-Co-2 using KPNC's longitudinal medical data, we have confidence that identified comorbidities preceded infection rather than being a consequence of COVID-19.

Our study was limited by our inability to account for members' occupation, type of residence (e.g., long-term care facility), education, income,

and gender identity. We may have missed a few KPNC members with severe COVID-19 who were hospitalized or died outside KPNC. The study was unable to assess whether risk of severe COVID-19 outcomes varied by severity of comorbidities. KNPC membership is not representative of the US population. Although we did not stratify the analysis by vaccination status in the main analysis, we censored people at the time of vaccination in the supplemental analysis and found that risk factors did not change. Finally, we did not assess whether factors associated with severe COVID-19 were different for vaccinated people.

In summary, our findings identify whom might benefit most from COVID-19 prevention and treatment. Older age, non-White race, Hispanic ethnicity, and some comorbidities—but not others—were strongly associated with severe COVID-19.

ACKNOWLEDGEMENTS

Dr. Klein received grant from the US Centers for Disease Control and Prevention (BAA Contract #: 75D30120C07765). Dr. Zerbo was funded in part by grant K01AI139275 from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. The US Centers for Disease Control and Prevention provided technical assistance in the design, interpretation of findings, and manuscript drafting.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ousseny Zerbo: Conceptualization; funding acquisition; investigation; methodology. **Ned Lewis:** Conceptualization; data curation; formal analysis; funding acquisition; methodology. **Bruce Fireman:** Conceptualization; funding acquisition; methodology. **Kristin Goddard:** Conceptualization; funding acquisition; project administration. **Nicola P. Klein:** Conceptualization; funding acquisition; investigation; methodology; supervision.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose. Dr. Klein has received research grants from GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur, Merck, Pfizer, and Protein Science (now Sanofi Pasteur). Dr. Skarbinski has received research grants from Gilead Sciences, Genentech/Roche, and Karyopharm Therapeutics. The findings and conclusions in this article are those of the authors and do not necessarily represent the official position of the US Centers for Disease Control and Prevention.

PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at <https://publons.com/publon/10.1111/irv.12901>.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Research data are not shared because of privacy concerns.

ORCID

Ousseny Zerbo  <https://orcid.org/0000-0002-8380-6215>

Eduardo Azziz-Baumgartner  <https://orcid.org/0000-0002-0298-5814>

Nicola P. Klein  <https://orcid.org/0000-0003-1777-4814>

REFERENCES

- Fang X, Li S, Yu H, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):12493-12503.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
- Adams ML, Katz DL, Grandpre J. Population-based estimates of chronic conditions affecting risk for complications from coronavirus disease. *United States Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1831-1833.
- Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(5):e0233147.
- Chishinga N, Gandhi NR, Onwubiko UN, et al. Characteristics and risk factors for hospitalization and mortality among persons with COVID-19 in Atlanta metropolitan area. medRxiv. 2020.
- Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: a federated electronic medical record analysis. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003321.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059.
- Gold JAW, Rossen LM, Ahmad FB, et al. Race, ethnicity, and age trends in persons who died from COVID-19 - United States, May-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(42):1517-1521.
- Moore JT, Ricaldi JN, Rose CE, et al. Disparities in incidence of COVID-19 among underrepresented racial/ethnic groups in counties identified as hotspots during June 5-18, 2020 - 22 states, February-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(33):1122-1126.
- Romero Starke K, Peterreit-Haack G, Schubert M, et al. The age-related risk of severe outcomes due to COVID-19 infection: a rapid review, meta-analysis, and meta-regression. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16).
- Escobar GJ, Adams AS, Liu VX, et al. Racial disparities in COVID-19 testing and outcomes: retrospective cohort study in an integrated health system. *Ann Intern Med*. 2021;174(6):786-793.
- Ko JY, Danielson ML, Town M, et al. Risk factors for COVID-19-associated hospitalization: COVID-19-associated hospitalization surveillance network and behavioral risk factor surveillance system. *Clin Infect Dis*. 2020;72(11):e695-e703.
- Killerby ME, Link-Gelles R, Haight SC, et al. Characteristics associated with hospitalization among patients with COVID-19 - metropolitan Atlanta, Georgia, March-April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(25):790-794.
- Kang SJ, Jung SI. Age-related morbidity and mortality among patients with COVID-19. *Infect Chemother*. 2020;52(2):154-164.
- Ogedegbe G, Ravenell J, Adhikari S, et al. Assessment of racial/ethnic disparities in hospitalization and mortality in patients with COVID-19 in New York City. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2026881.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: Zerbo O, Lewis N, Fireman B, et al. Population-based assessment of risks for severe COVID-19 disease outcomes. *Influenza Other Respi Viruses*. 2022;16(1):159-165. doi:10.1111/irv.12901



**SAMRC SARS-CoV-2 WASTEWATER
SURVEILLANCE DASHBOARD**

AN EARLY WARNING SYSTEM FOR COVID-19 INFECTIONS



[HOME](#) [RESEARCH](#) [INNOVATION](#) [FUNDING](#) [RESOURCE CENTRE](#) [MEDIA](#) [JOBS](#) [SERVICES](#)
[TENDERS/SCM](#) [ABOUT US](#) [CONTACT US](#)

Tshwane District Omicron Variant Patient Profile - Early Features

There has been a significant rise in new SARS-CoV-2 infections in the Gauteng Province in the last four weeks which has been attributed to the new Omicron variant announced on 24 November 2021. The first cases of Omicron were detected in the Tshwane District and coincided with the sharp rise in new infections, heralding the onset of the fourth wave in Gauteng.



Tshwane has been the global epicentre of the Omicron Outbreak and the Gauteng Province Fourth Wave with the weekly number of cases rising exponentially over several weeks, reaching just over 8569 cases in Epi Week 47 (21 November - November 27) and 41 921 by 3 December before the end of Epi Week 48 (28 November to 4 December). The exponential rise in cases has continued with 9929 new cases reported in Tshwane in the last 5 days from 29 November to 3 December 2021 (Figure 1).

We report on the early experience of the patient profile at the Steve Biko/Tshwane District Hospital Complex in Pretoria, in the heart of the Tshwane District.

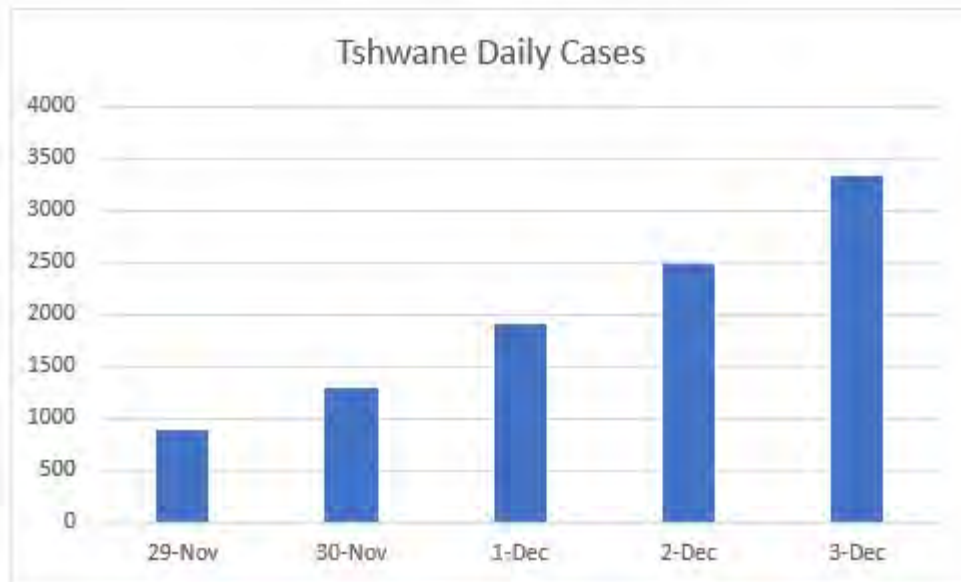


Fig 1. Daily New SARS-CoV-2 Cases 29 November – 3 December 2021 (sacronavirus.co.za)

In keeping with the statistics presented by the Gauteng Department of Health on 2 December 2021 for the province as a whole, and with admissions across all public and private hospitals in Tshwane as shown in the NICD DATCOV database, we have seen a sharp rise in admissions at the Steve Biko Academic and Tshwane District Hospitals (SBAH/TDH) Complex with 166 new admissions between 14 and 29 November 2021. This makes up 45% of all Tshwane District Admissions in the public sector and 26% of all admissions in both public and private sectors for the same period.

It is essential to recognize that the patient information presented here only represents the first two weeks of the Omicron wave in Tshwane. The clinical profile of admitted patients could change significantly over the next two weeks, by which time we can draw conclusions about the severity of disease with greater precision.

Though the NICD has confirmed that almost all cases of SARS-COV-2 in Tshwane are due to the new variant, we have not been able to establish that in every instance the variant is Omicron as the PCR machine in use at the SBAH laboratory does not screen for the S-gene. A reasonable assumption is being made that the cases described here represent infection with the new variant.

The main observation that we have made over the last two weeks is that the majority of patients in the COVID wards have not been oxygen dependent. SARS-CoV-2 has been an incidental finding in patients that were admitted to the hospital for another medical, surgical or obstetric reason.

Ward Type	Patients #	On Room Air
Ward 1 Male	17 (4 on oxygen)	13
Ward 3 Female	16 (5 on oxygen)	11
Stoltz HC	4 (3 on NIV)	1
Stoltz ICU	1 (intubated)	0
Stoltz Paeds	4 (1 on HFNO)	3

Totals	42	28 (66%)
Patients on Oxygen	14 (33%)	
Patients on oxygen for COVID	9 (21%)	
Table 1. Snapshot of Patient Profile on 2 December 2021		

A snapshot of 42 patients in the ward on 2 December 2021 reveals that 29 (70%) are not oxygen dependent. These patients are saturating well on room air and do not present with any respiratory symptoms. These are the patients that we would call ‘incidental COVID admissions’, having had another medical or surgical reason for admission. Thirteen (13) patients are dependent on supplemental oxygen of which nine (21%) have a diagnosis of COVID-19 pneumonia based on a combination of symptoms, clinical signs, CXR and inflammatory markers. All are being prescribed steroids as the mainstay of therapy. The remaining 4 patients are on oxygen for other medical reasons (2 previously on home oxygen, 1 in heart failure and 1 with a confirmed diagnosis of Pneumocystis Pneumonia).

This is a picture that has not been seen in previous waves. In the beginning of all three previous waves and throughout the course of these waves, there has always only been a sprinkling of patients on room air in the COVID ward and these patients have usually been in the recovery phase waiting for the resolution of a co-morbidity prior to discharge. The COVID ward was recognizable by the majority of patients being on some form of oxygen supplementation with the incessant sound of high flow nasal oxygen machines, or beeping ventilator alarms.

There are only 4 patients in high care and one in the ICU. The numbers of patients in high care on double oxygen, High Flow Nasal Oxygen or non-invasive ventilation (NIV) were noticeably higher in previous waves. This is anecdotal but confirmed by numerous clinicians who have previously worked in the COVID wards in the hospital complex.

Of 38 adults in the COVID wards on 2 December 2021, 6 were vaccinated, 24 were unvaccinated and 8 had unknown vaccination status. Of 9 patients with COVID pneumonia 8 are unvaccinated, 1 is a child. Only a single patient on oxygen was fully vaccinated but the reason for the oxygen was Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Ward	Vaccinated	Unvaccinated	Unknown
Ward 1	2	13	2
Ward 3	3	8	5
Stoltz High Care	1	3	0
Stoltz ICU	0	0	1

Stoltz Paeds	N/A	N/A	N/A
Totals	6	24	8
On oxygen	2	10	2
Table 2. Vaccination Status of SARS-CoV-2 Patients by Ward Type on 2 December 2021			

An analysis of 166 patients admitted to the SBAH/TDH Complex in the period 14 -29 November 2021, revealed that the age profile differed markedly from the previous 18 months. In the last two weeks, no fewer than 80% of admissions were below the age of 50 years. This is in keeping with the age profile of admissions in all public and private hospitals in Tshwane and throughout the Gauteng Province in the last two weeks as reported by the NICD and the Gauteng Provincial Government. Nineteen (19) percent were children aged 0-9 years and the highest number of admissions was in the age group 30-39 years, making up 28 percent of the total.

A key question regarding the new Omicron outbreak is whether disease severity is similar, milder or more severe than with the other variants, given the large number of Omicron mutations.

The best indicator of disease severity is measured by the in-hospital death rate. There were 10 deaths in the SBAH/TDH cohort in the past two weeks, making up 6.6% of the 166 admissions. Four deaths were in adults aged 26 – 36 and five (5) deaths were in adults over 60. One death was in a child in whom the cause of deaths was unrelated to COVID. There were no COVID related deaths among 34 admissions in the paediatric COVID wards over the last two weeks. This compares favorably to the proportion of deaths at the complex over the past 18 months which was 17%. The trend over the next two weeks will be clarified as the number of deaths is currently low, and sufficient time will have elapsed for the development of greater severity of disease and the number of deaths might be expected to increase. For now, the death rates over the last two weeks, as well as over the past 18 months at the SBAH/TDH complex are lower than the overall in-hospital death rate of 23% for the country over all previous waves, as reported by the NICD.

Figure 2 below shows the absence of any significant increase in in-hospitals deaths in relation to the dramatic rise in the case rate for the Gauteng Province as a whole. This may be due to the usual lag between cases and deaths and the trend will become clearer over the next few weeks.

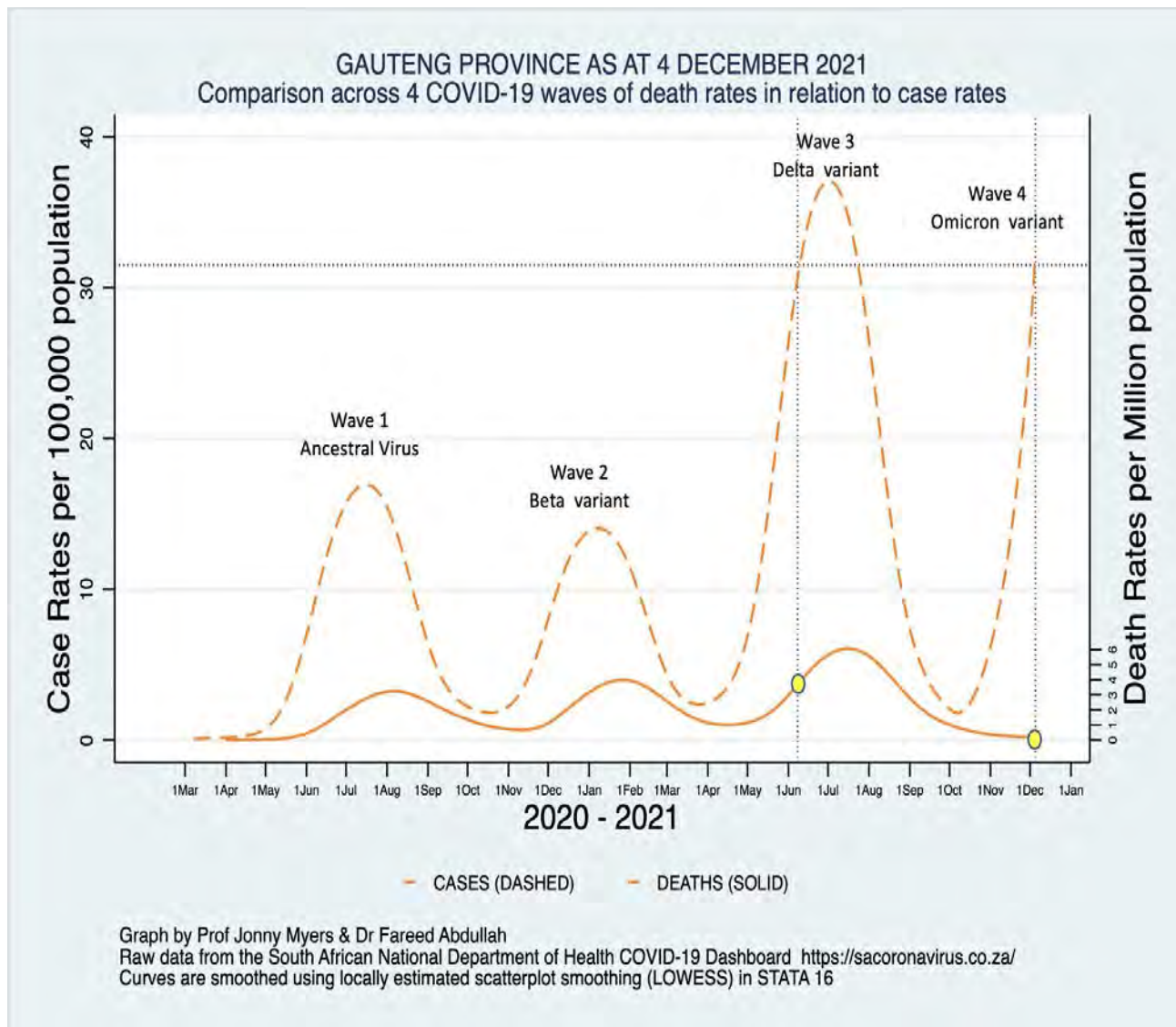


Figure 2. NEW SARS-CoV-2 Case and COVID-19 Death Rates Gauteng Province (graph courtesy of Professor Jonny Myers, UCT) (solid red line indicates date of commencement of vaccination rollout)

Other crude indicators of severity of disease include the level of care required in hospital (ICU, high care, general ward), oxygen requirements (nasal prongs, face mask, high flow, non-invasive or invasive ventilation) and length of stay in hospital.

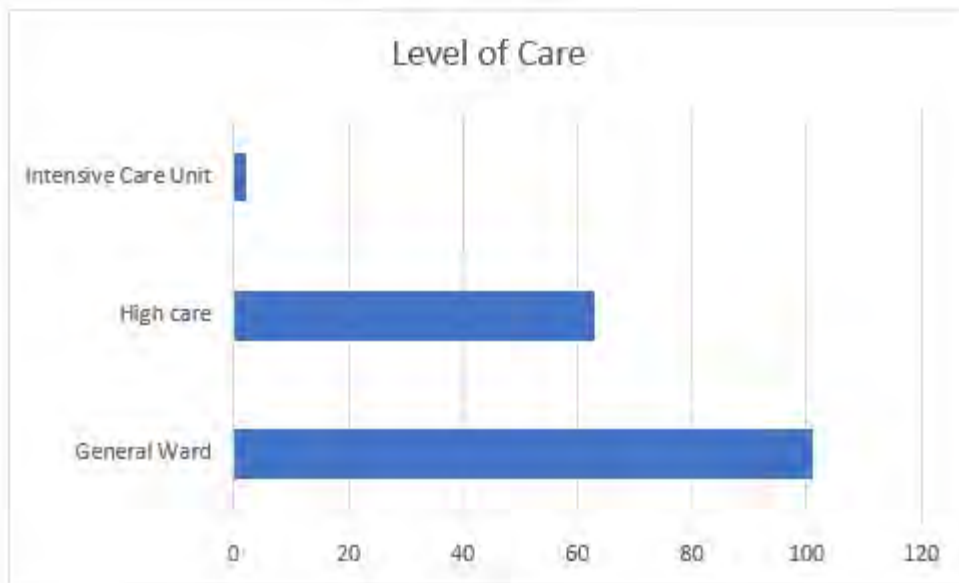


Figure 1. Level of Care of Patients Over Last Two Weeks

There were only 2 patients in the COVID ICU in the last 14 days, neither of whom had a primary diagnosis of COVID pneumonia. Sixty-three patients were admitted to high care, but our anecdotal information is that the majority of high care admissions were for a diagnosis other than COVID.

In the snapshot Table 1 above, 3 of the 4 patients in the high care ward had a primary diagnosis of severe COVID pneumonia so it could be that the more recent profile is changing to more severe COVID disease. A more detailed analysis of high care patients is being conducted and may be more revealing.

More precise measures of severity of disease in hospitalized individuals require a review of Chest X-Ray or lung Computer Tomography findings (percent of lung fields showing changes), blood gas measures, blood biomarkers and the concomitant effect of co-morbidities on the patient’s condition. Detailed studies of both the crude and more precise measures of disease severity are being done locally by several teams of researchers and the team at Steve Biko is participating in these studies.

A significant early finding in this analysis is the much shorter average length of stay of 2.8 days for SARS-CoV-2 positive patients admitted to the COVID wards over the last two weeks compared to an average length of stay of 8.5 days for the past 18 months. The NICD reports a similar shorter length of stay for all hospitals in Tshwane in its weekly report. It is also less than the Gauteng or National average length of stay reported by the NICD in previous waves.

In summary, the first impression on examination of the 166 patients admitted since the Omicron variant made an appearance, together with the snapshot of the clinical profile of 42 patients currently in the COVID wards at the SBAH/TDH complex, is that the majority of hospital admissions are for diagnoses unrelated to COVID-19. The SARS-CoV-2 positivity is an incidental finding in these patients and is largely driven by hospital policy requiring testing of all patients requiring admission to the hospital.

Using the proportion of patients on room air as a marker for incidental COVID admission as opposed to severe COVID (pneumonia), 66% of patients at the SBAH/TDH complex are incidental COVID admissions. This very unusual picture is also occurring at other hospitals in Gauteng. On 3 December Helen Joseph Hospital had 37 patients in the COVID wards of whom 31 were on room air (83%); and the Dr George Mukhari Academic Hospital had 80 patients of which 14 were on supplemental oxygen and 1 on a ventilator (81% on room air).

The exponential increase in the positivity rate in these patients is a reflection of the rapidly increased case rate for Tshwane but does not appear to be associated with a concomitant increase in the rate of admissions for severe COVID (pneumonia) based on the high proportion of patients not requiring supplemental oxygen.

The relatively low number of COVID-19 pneumonia hospitalizations in the general, high care and ICU wards constitutes a very different picture compared to the beginning of previous waves. A detailed analysis comparing the current picture with previous waves is still being conducted. This may very well be related to the early upswing of the fourth wave, with the more classical pattern becoming evident over the next two weeks. What is clear though is that the age profile is different from previous waves. It may be that this is a vaccination effect as 57 % of people over the age of 50 have been vaccinated in the province compared to 34% in the 18-to-49-year group.

The high proportion of COVID incidental adult patients and the increased number of SARS-CoV-2 positive admissions among children aged 0-9 may reflect higher rates of community transmission compared to previous waves (variants) that is not translating into higher admission rates for a primary COVID-19 diagnosis. More time is required to fully answer the questions about the severity of COVID-19 caused by the new Omicron Variant.

View more - [Tshwane District Omicron Variant Patient Profile - Figures and Tables](#)

Author: Dr Fareed Abdullah

Dr Fareed Abdullah is the Director of the Office of AIDS and TB Research at the SAMRC and a part time HIV Clinician at the Steve Biko Academic Hospital. Since the beginning of the COVID-19 pandemic he has worked as a member of the COVID-19 clinical team through the first three waves of the epidemic.

Acknowledgements

- Professor Jonny Myers, UCT
- Professor Glenda Gray, President and CEO, SAMRC
- Professor Veronica Ueckermann and senior clinicians from the Steve Biko Department of Internal Medicine
- Professor Deb Basu and colleagues from the Department of Public Health, University of Pretoria
- Dr Raj Ramlall and clinicians from the Tshwane District Hospital
- Dr Lucille Blumberg, NICD and Right to Care
- Dr Waasila Jassat and Dr Richard Welch, NICD

More information:

Dr Fareed Abdullah

Director: Office of AIDS and TB Research
South African Medical Research Council

fareed.abdullah@mrc.ac.za

Tel: +27 12 339 8577



UK Health
Security
Agency

SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England

Variant of concern: Omicron, VOC-21NOV-01 (B.1.1.529)

Technical briefing 30

3 December 2021

This briefing is an addition specific to Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) and provides an update on the previous briefing on 26 November 2021

Contents

Published information on variants	3
Summary.....	4
Part 1. Surveillance overview	6
1.1 Variants under surveillance	6
1.2 Variant prevalence.....	9
Part 2. Enhanced analysis on Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529)	12
2.1 Studies for the characterisation of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529)	12
2.2 Genomic case definitions	14
2.3 Epidemiology of Omicron, VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) in England	22
2.4 Epidemiology of S gene target failure.....	25
2.5 Wastewater investigation.....	35
2.6 International epidemiology.....	37
Sources and acknowledgments	38
Data sources	38
Repository of human and machine-readable genomic case definitions.....	38
Variant Technical Group.....	38
Acknowledgements	39
About the UK Health Security Agency	40

Published information on variants

The [collection page](#) gives content on variants, including prior [technical briefings](#). Definitions for variants of concern, variants under investigation, and signals in monitoring are detailed in [Technical Briefing 8](#). Data on variants not detailed here is published in the [Variant Data Update](#). Variant risk assessments are available in prior technical briefings.

The UK Health Security Agency (UKHSA), formerly Public Health England (PHE), has curated a repository from the 5 March 2021 containing the up-to-date genomic definitions for all variants of concern (VOCs) and variants under investigation (VUIs). The repository is accessible on [GitHub](#).

Summary

This specialist technical briefing contains early data and analysis on an emerging variant of concern Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) and findings have a high level of uncertainty.

The data cut-off for this briefing is 30 November 2021 to allow for analyses. [The most recent case numbers can be found here](#). The technical briefing will be updated weekly at present.

In summary:

- there are 5 current VOCs and 7 VUIs ([Table 1](#)). The World Health Organization (WHO) designated B.1.1.529 as a VOC, named Omicron, on 26 November 2021
- a [new risk assessment for Omicron VOC-21NOV-01 \(B.1.1.529\)](#) has been published
- Delta remains the predominant variant in England accounting for approximately 99.8% of sequenced cases from 10 October to 30 November 2021
- characterisation of the variant Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) has commenced – a complete list of deployed and planned studies is provided in Section 2.1
- Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) can be identified through genotyping or sequencing – as of 30 November 2021, there are 22 confirmed cases of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) identified through sequencing or genotyping in England; none of the cases are known to have been hospitalised or died
- of the 22 confirmed cases, there are 12 cases who have received at least 2 doses of vaccine more than 14 days ago, 2 cases more than 28 days post first dose, 6 unvaccinated cases, and 2 with no available information
- the UKHSA genomic case definition for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) is included and has been published for use at [GitHub](#)
- Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) can be detected through the current genotyping panel in use in England – the current profile requires K417N must be present, and P681R, E484K, and K417T must not be present; additional targets for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) are being validated

- the Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) global phylogeny shows little diversity which is compatible with a recent emergence and rapid spread – due to mixed sequence quality, requiring the masking of informative sites from the alignment, the phylogeny is not suitable for detailed cluster analysis, however it supports the epidemiological finding that there have been a number of separate introductions into England
- Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) has a deletion at position 69/70 of the spike protein which allows it to be tracked through S gene target failure (SGTF) in some polymerase chain reaction (PCR) tests. SGTF is also observed in a very small fraction of test results from lineages lacking this deletion, including the Delta lineage and sub-lineages. The proportion of test results with SGTF has been low over the past 90 days, but in the past week has increased. The logistic growth rate of SGTF has fluctuated between approximately -50% and +50% over the past 90 days but in the past week has climbed to +141%. This finding indicates that SGTF is growing faster, and can be considered a strong early signal. However, the number cannot be interpreted as a change in transmissibility or an increase in the absolute number of cases of the variant.
- structural modelling shared by the University of Oxford indicates that the mutations present in Omicron are highly likely to affect the binding of natural and therapeutic antibodies, and to enhance binding to human Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) to an extent greater than that seen in other variants to date. (Data not included; will be linked from here once available)
- there is very little evidence of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) in wastewater surveillance up to 21 November 2021; more recent data is being analysed

Part 1. Surveillance overview

1.1 Variants under surveillance

Table 1: Variants under surveillance

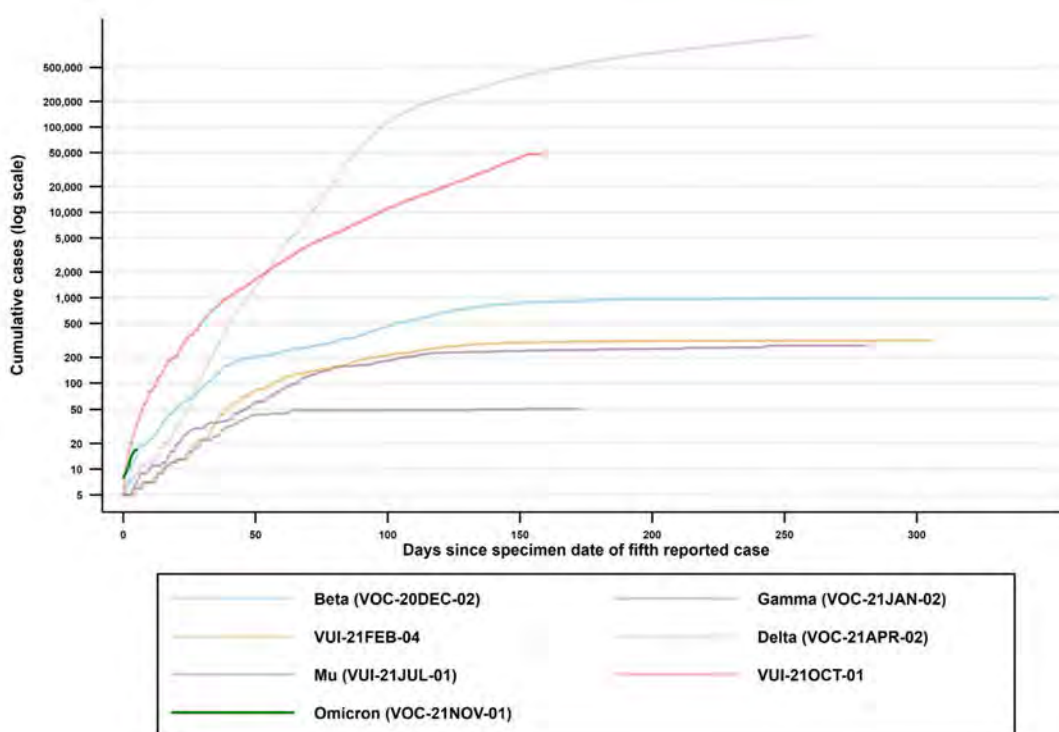
Variants of Concern	Variants Under Investigation	Variants in monitoring
Variants detected in the UK in the past 12 weeks		
Alpha (B.1.1.7) VOC-20DEC-01	VUI-21OCT-01 (AY.4.2)	B.1.640
Beta (B.1.351) VOC-20DEC-02	VUI-21FEB-03 (B.1.525)	B.1.617.2 + E484K
Gamma (P.1) VOC-21JAN-02	VUI-21APR-01 (B.1.617.1)	
Delta (B.1.617.2 and sublineages) VOC-21APR-02	VUI-21JUL-01 (B.1.621)	
Omicron (B.1.1.529) VOC-21NOV-01		
Variants detected in GISAID, but not in the UK, in the past 12 weeks		
	VUI-21APR-03 (B.1.617.3)	C.37*
	VUI-21JAN-01 (P.2)	B.1.526
	VUI-21FEB-04 (B.1.1.318)	B.1 with 214insQAS
		B.1.629
		B.1.630, B.1.631/B.1.628
		P.1.8
		P.5
		B.1.1.7 + B.1.617.2 possible recombinant
		C.37 descendant (S:L5F, G75V, D614G, L452Q, E484K, P499R, N501T, H655Y, P681R)
		C.36.3††

		B.1.427/B.1.429
		B.1.620
		R.1
		C.1.2

If a VOC or VUI has not been observed in the UK or international datasets within the preceding 12 weeks, it is designated as provisionally extinct and not included in these tables. Provisionally extinct variants remain in the definitions used to scan the data and will be identified if re-emerging.

SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 30

Figure 1. Cumulative cases in England of variants indexed by days since the fifth reported case as of 30 November 2021



NB. Cases without a specimen date are excluded (Find accessible data used in this graph in [underlying data.](#))

1.2 Variant prevalence

The prevalence of different variants amongst sequenced cases is presented in [Figure 2](#) and genotyped cases in [Figure 3](#).

The genotyping panels used were as follows:

From 29 March 2021: N501Y, K417N, K417T and E484K

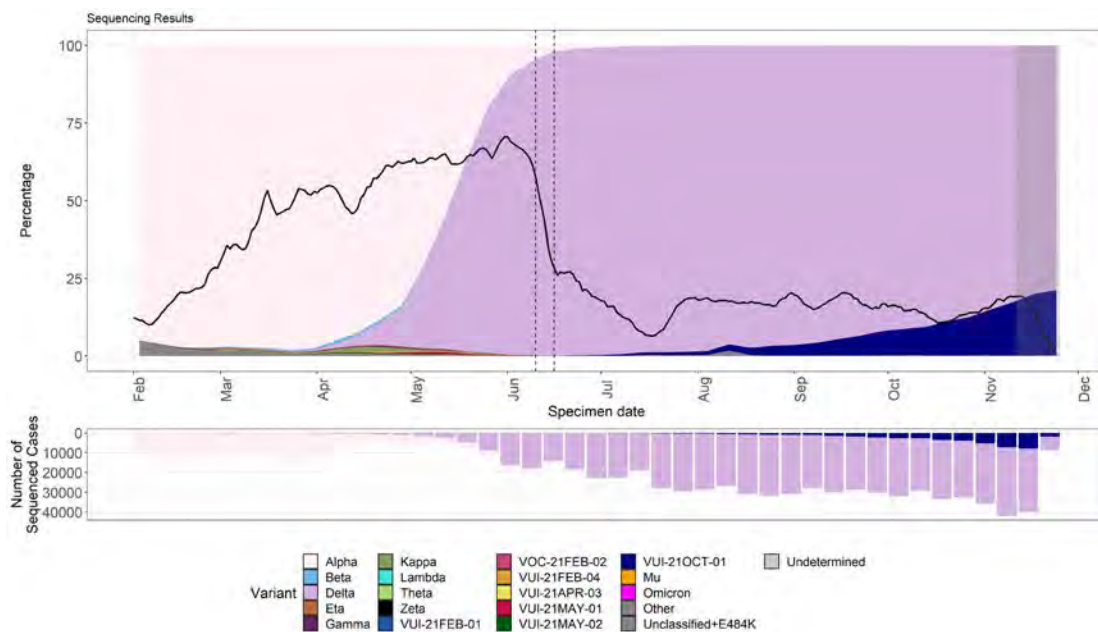
From 11 May 2021: P681R, K417N, K417T and E484K

The 'Other' category in [Figures 2 and 3](#) includes genomes where the quality is insufficient to determine variant status and genomes that do not meet the current definition for a VUI or VOC. The [supplementary data for figures](#) are available.

SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 30

Figure 2. Variant prevalence for all England available sequenced cases from 1 February 2021 as of 30 November 2021

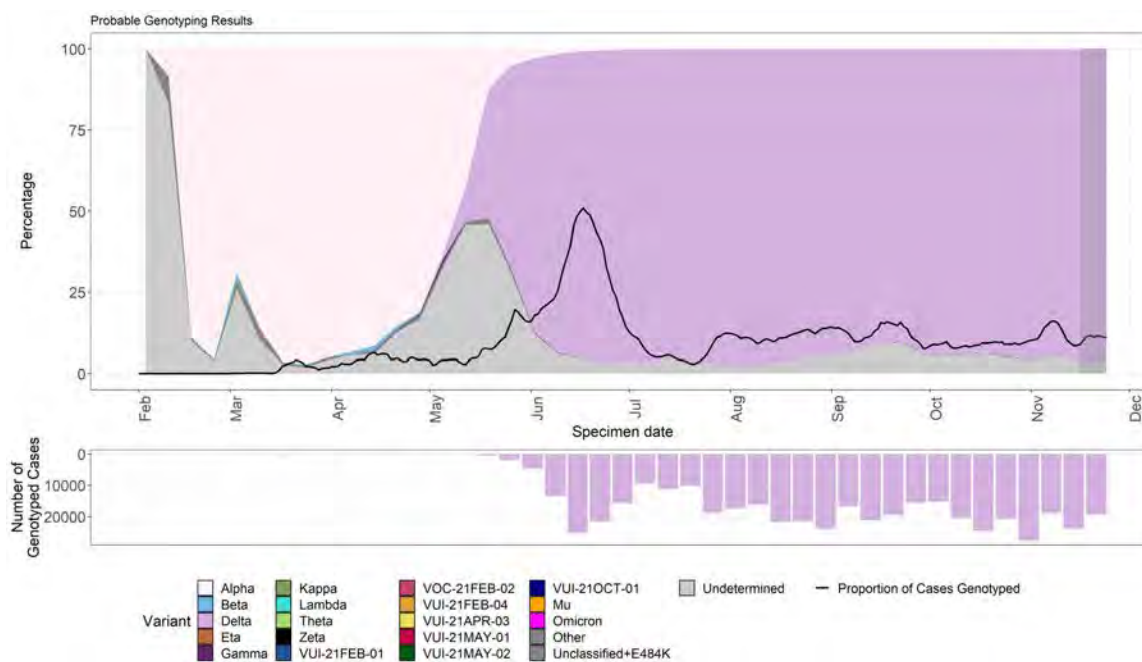
(Find accessible data used in this graph in [underlying data](#).) Dashed lines indicate period incorporating issue at a sequencing site. Black line indicates proportion of cases sequenced.



SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 30

Figure 3. Variant prevalence for all England available genotyped cases from 1 February 2021 as of 30 November 2021

(Find accessible data used in this graph in [underlying data](#).) Dashed lines indicate period incorporating issue at a sequencing site. Black line indicates proportion of cases sequenced.



Part 2. Enhanced analysis on Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529)

A new variant with a novel combination of mutations was detected on GISAID on 23 November and designated B.1.1.529 on 24 November. This variant was designated VUI-21NOV-01 by the UKHSA Variant Technical Group and on review re-designated as VOC-21NOV-01 on 27 November 2021.

2.1 Studies for the characterisation of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529)

Table 2 shows the studies reporting into the UKHSA Variant Technical Group for the characterisation for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529). Some studies have commenced; others await sufficient case numbers or biological materials.

Table 2: Planned studies for the characterisation of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529)

Transmissibility between humans	<p>Population growth rates in sequence confirmed and SGTF (UKHSA/Imperial, SPI-M, WSI, ONS)</p> <p>Phylogeny (UKHSA/Edinburgh)</p> <p>Secondary attack rates from routine contact tracing data (UKHSA)</p> <p>Household transmission risk (UKHSA, ONS)</p> <p>Replication in vitro (G2P-UK)</p> <p>Population CT values (UKHSA, ONS, REACT)</p> <p>Incoming travel prevalence estimates and incursion risk (UKHSA)</p> <p>Environmental stability (UKHSA)</p>
Infection severity and clinical characterisation	<p>Hospitalisation and deaths cohort, including adjustment for vaccination (UKHSA/Cambridge)</p> <p>Severity in animal models (G2P-UK)</p> <p>Clinical characterisation (ISARIC)</p>
Naturally acquired immunity	<p>Neutralisation by convalescent sera (G2P-UK, Oxford, UKHSA)</p> <p>T cell epitopes (PITCH consortium)</p> <p>Population symptomatic reinfection risk (UKHSA, ONS)</p> <p>Healthcare worker all reinfection risk (UKHSA SIREN)</p>
Vaccine-derived immunity	<p>Predictors of being an Omicron case (REACT, Imperial)</p> <p>Neutralisation by vaccinee sera (G2P-UK, Oxford, UKHSA)</p> <p>Vaccine effectiveness against symptomatic infection and hospitalisation, using population data, 2 study designs (UKHSA)</p> <p>Vaccine effectiveness against infection (REACT)</p> <p>Vaccine effectiveness against infection and comparison with protection from previous natural infection (ONS)</p> <p>Vaccine effectiveness against infection in healthcare workers (UKHSA)</p> <p>Vaccine effectiveness in care home residents and staff (VIVALDI)</p> <p>Hospital admission vaccination status (UKHSA)</p>
Therapeutics	<p>Laboratory susceptibility testing to therapeutic monoclonals and small molecule antivirals (UKHSA, G2P)</p>
Diagnostics	<p>Laboratory assessment of lateral flow device performance (UKHSA Porton).</p>

2.2 Genomic case definitions

A total of 55 mutations were identified in at least 30 of 59 initial Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) genomes. These mutations were assessed for inclusion in the genomic definition for this variant (Table 3). Currently, insertions and deletions are not considered for inclusion in genomic definitions due to bioinformatic challenges with consistent identification. Twenty-six of the mutations were selected for the genomic definition based on the consistency of calling across the initial Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) genomes, and their frequency in the UK and GISAID databases. Within the UK dataset, all Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) genomes have at least 10 of the mutations selected for the genomic definition and the remaining are missing due to data quality issues. There are no non-Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) that have more than 4 of the mutations selected for the genomic definition suggesting a high level of specificity. The genomic definition thresholds are shown in Table 4.

The number of genomes containing each mutation and their frequency in the COG UK and GISAID database are given in the table. For those that were excluded from the genomic definition, a reason for exclusion is provided. Currently, only non-synonymous mutations can be counted in the GISAID database. Insertions and deletions are not included in genomic definitions currently.

SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 30

Table 3: Mutations identified in at least 30 of 59 initial Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) genomes

Gene	Nucleotide Change	Amino Acid Change	Number of B.1.1.529 Genomes	Number of UK Genomes	Number of GISAID Genomes	Included in Genomic Definition	Reason for Exclusion
Orf1ab	2832A>G	K856R (nsp3:K38R)	58	198	882	True	
	3037C>T	-	58	1488067	-	False	Non specific
	5386T>G	-	56	39	-	False	Called as WT in more than one B.1.1.529 genomes
	6513_5del	2083_2084del (nsp3:1265_1266del)	59	-	-	-	
	8393G>A	A2710T (nsp3:A1892T)	58	48	294	True	
	10029C>T	T3255I (nsp4:T492I)	58	990212	2671361	False	Non specific
	10449C>A	P3395H (nsp5:P132H)	58	122	639	True	
	11283_11291del	3674_3677del (nsp6:105_107del)	52	-	-	-	

SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 30

	11537A>G	I3758V (nsp6:I189V)	57	328	1900	False	Called as WT in one B.1.1.529 genome and present in a number of GISAID genomes
	13195T>C	-	58	186	-	True	
	14408C>T	P4715L (nsp12:P323L)	58	1477966	5392842	False	Non specific
	15240C>T	-	58	4721	-	True	
	18163A>G	I5967V (nsp14:I42V)	58	32	223	True	
S	21762C>T	A67V	54	5050		False	Non specific
	21764_21770del	69_70del	56	-	-	-	
	21846C>T	T95I	54	644590	1192955	False	Non specific
	21986_21995del	143-145del	58	-	-	-	
	22194_22196del	211del	43	-	-	-	

SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 30

221208insGCCAGAA GA	214insEPE	-	-	-	-	
22578G>A	G339D	58	181	693	True	
22673TC>CT	S371L	57	34	162	True	
22679T>C	S373P	57	68	491	True	
22687C>T	-	48	1195	-	False	Missing in a number of B.1.1.529 genomes
22813G>T	K417N	57	1658	47142	True	
22882T>G	N440K	58	130	9503	True	
22898G>A	G446S	58	141	840	True	
22992G>A	S477N	52	3980	73922	True	
22995C>A	T478K	52	962613	2942800	False	Non specific
23013A>C	E484A	52	75	1230	True	

SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 30

23040A>G	Q493R	52	80	444	True	
23048G>A	G496S	52	102	654	True	
23055A>G	Q498R	52	39	292	True	
23063A>T	N501Y	52	286624	1339359	False	Non specific
23075T>C	Y505H	51	43	301	False	Missing in a number of B.1.1.529 genomes
23202C>A	T547K	59	98	824	True	
23403A>G	D614G	58	1511816	5503009	False	Non specific
23525C>T	H655Y	58	3152	126085	True	
23599T>G	N679K	58	53	5380	True	
23604C>A	P681H	58	295091	1262141	False	Non specific
23854C>A	N764K	55	29	496	False	Missing in a number of B.1.1.529 genomes
23948G>T	D796Y	55	959	4518	False	Missing in a number of B.1.1.529 genomes

SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 30

	24130C>A	N856K	56	34	246	False	Missing in a number of B.1.1.529 genomes
	24424A>T	Q954H	55	32	212	False	Missing in a number of B.1.1.529 genomes
	24469T>A	N969K	56	33	254	False	Missing in a number of B.1.1.529 genomes
	24503C>T	L981F	55	38	225	False	Missing in a number of B.1.1.529 genomes
	25000C>T	-	58	2076	-	True	
E	26270C>T	T9I	57	1554	5525	False	Called as WT in one B.1.1.529 genome and non-specific in GISAID genomes
M	26530A>G	D3G	58	364	4358	True	
	26577C>G	Q19E	58	47	223	True	
	26709G>A	A63T	58	225	752	True	
Orf6	27259A>C	-	58	40	-	True	

SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 30

Orf7b	27807C>T	-	58	217	-	True	
N	28881GG>AA	R203K	58	347261	1534994	False	Non specific
	28883G>C	G204R	58	347121	1451594	False	Non specific
	28362_28370del	31_33del	30	-	-	-	

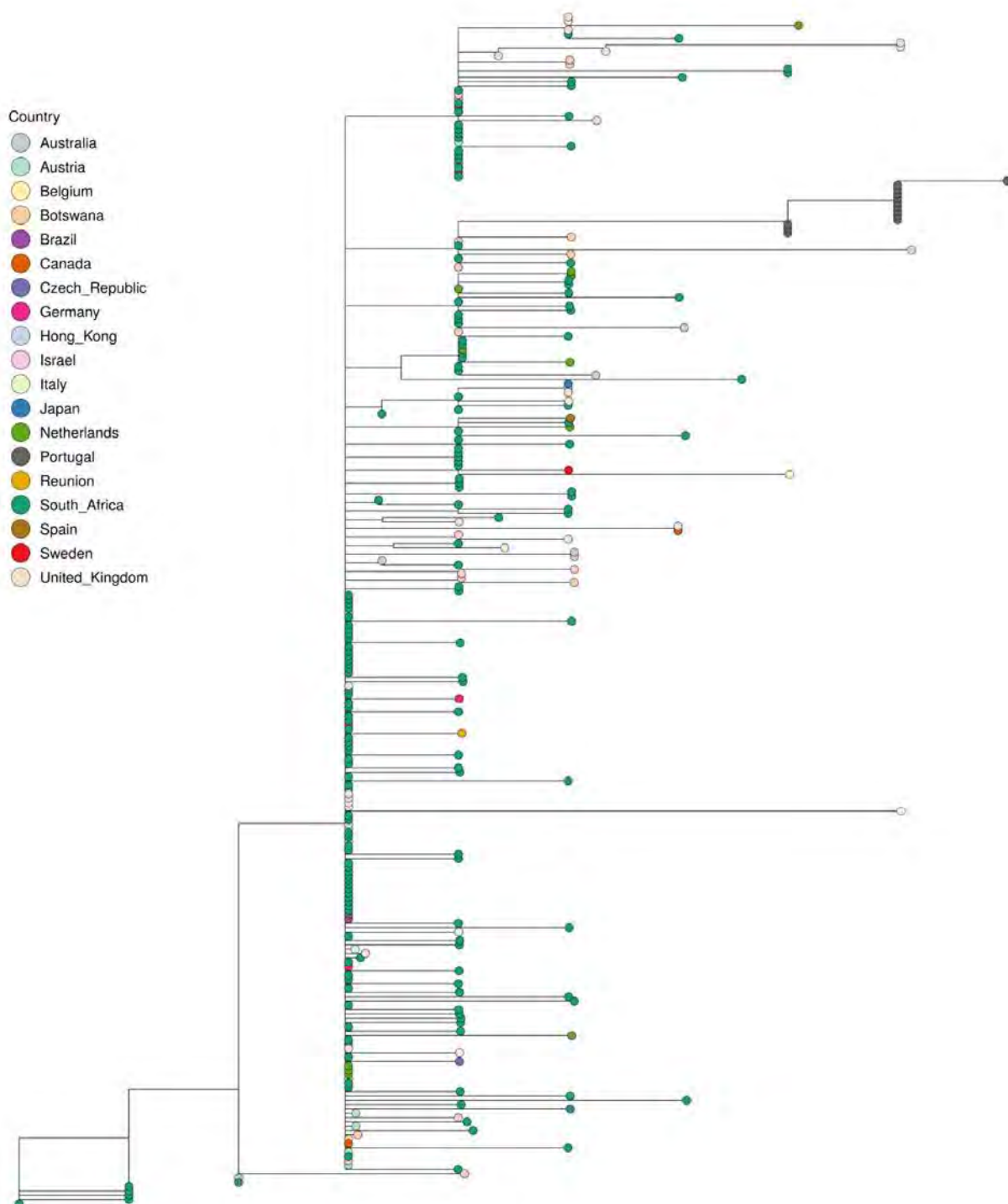
Table 4: Thresholds for genomic definition categories for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529)

Category	Mutations Required	Wild Type Allowed	Indels Required
Confirmed	20	0	False
Probable	10	7	False
Low Quality	0	7	False

Figure 4 shows the phylogeny for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) genomes in GISAID (n=255) and B.1.1.529 genomes from England (n=21) up to 01 December 2021. The phylogeny shows little diversity among Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) genomes which is compatible with a recent emergence and rapid spread. Due to mixed sequence quality, requiring the masking of informative sites from the alignment, the phylogeny is not suitable for detailed epidemiological cluster analysis. However, it supports the epidemiological data showing multiple independent introductions into England.

Figure 4: Maximum likelihood phylogeny for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) genomes (n=276) as of 1 December 2021

Country is indicated by tip colour. Positions masked due to data quality are provided in supplementary data. Masking was carried out using methods in [Github](#).



2.3 Epidemiology of Omicron, VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) in England

Confirmed Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) cases are those which have been identified by sequencing or genotyping. Additional cases are under investigation.

The Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) genome also contains the spike deletion at position 69-70 which is associated with SGTF in some widely used PCR tests. Such PCR tests evaluate the presence of 3 SARS-CoV-2 genes: Spike (S), N and ORF1ab. SGTF is defined as a PCR test where the N and ORF1ab genes are detected (with Ct values ≤ 30) but the S gene is not. SGTF patterns can be used to assess the spread of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529).

Table 5. Number of confirmed (sequencing) Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) cases, by region of residence as of 30 November 2021

Region	Number of confirmed (sequencing) cases	Proportion of cases (%)
East of England	5	23
London	14	64
North West	2	9
South East	1	5

Figure 5. Cases of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) in England by region as of 30 November 2021

(Find accessible data used in this graph in [underlying data](#).)

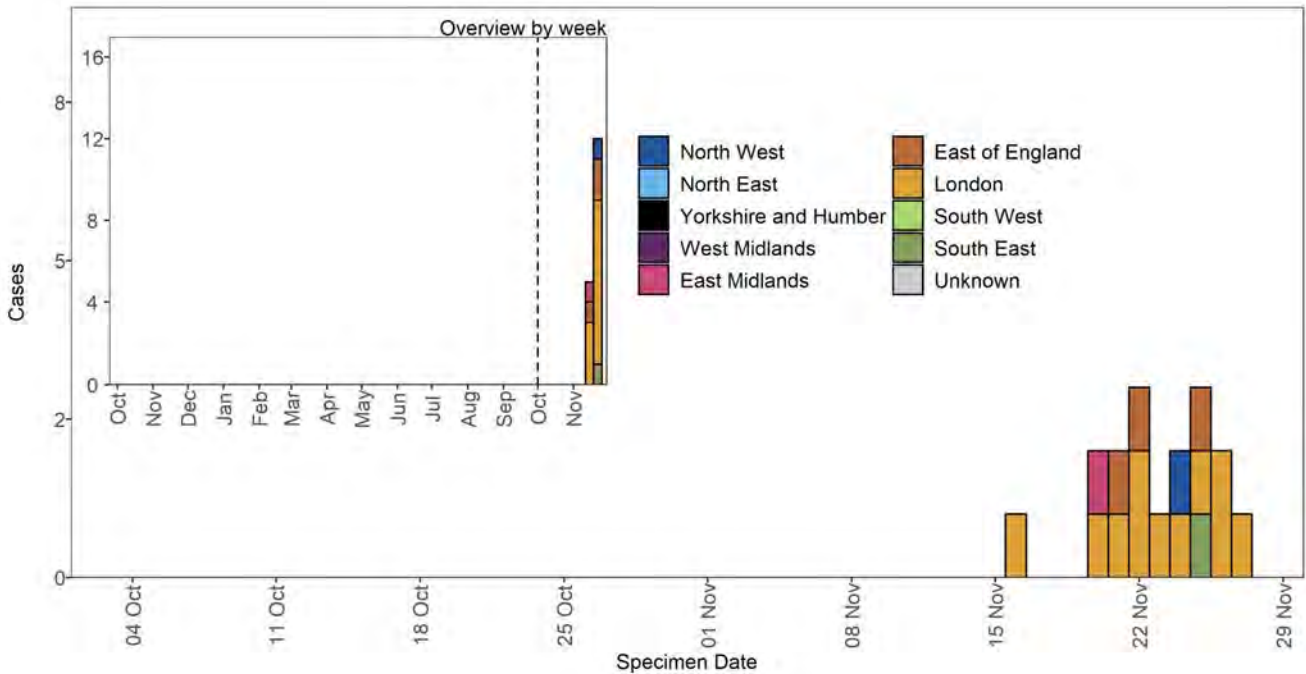


Figure 6. Cases of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) in England by travel status as of 30 November 2021

(Find accessible data used in this graph in [underlying data](#).)

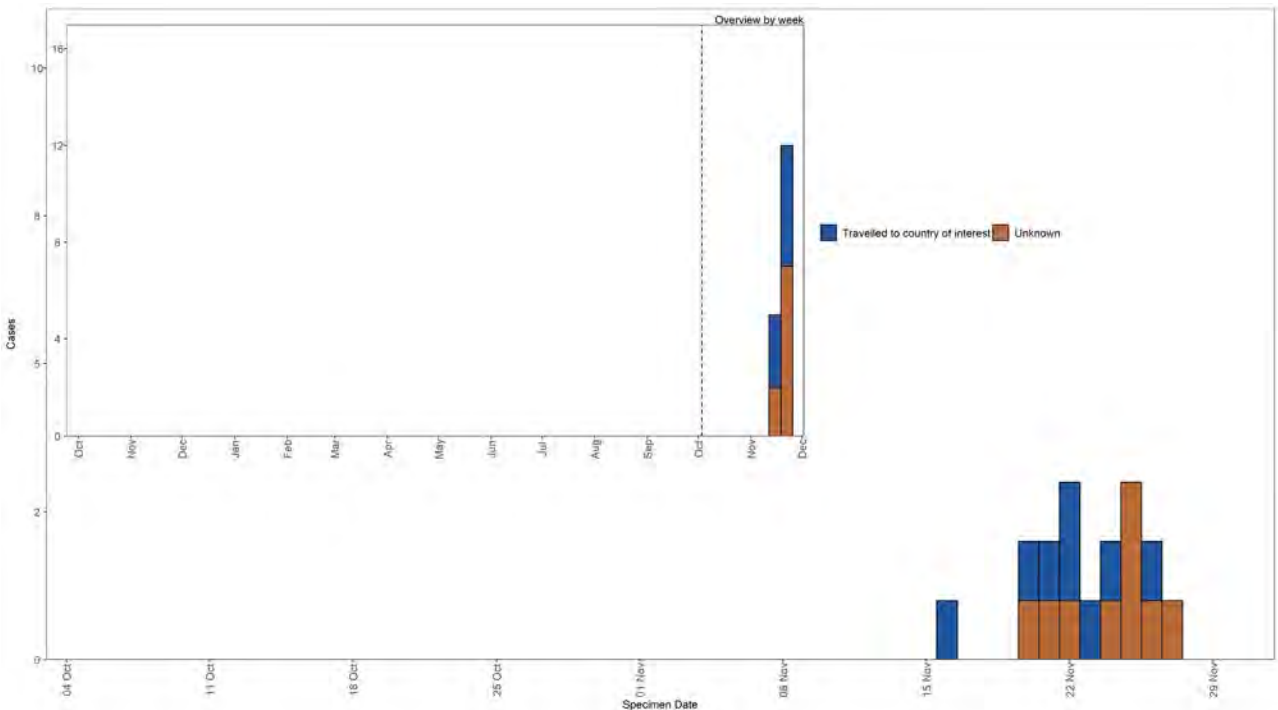


Figure 7. Cases of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) in England by age and sex as of 30 November 2021

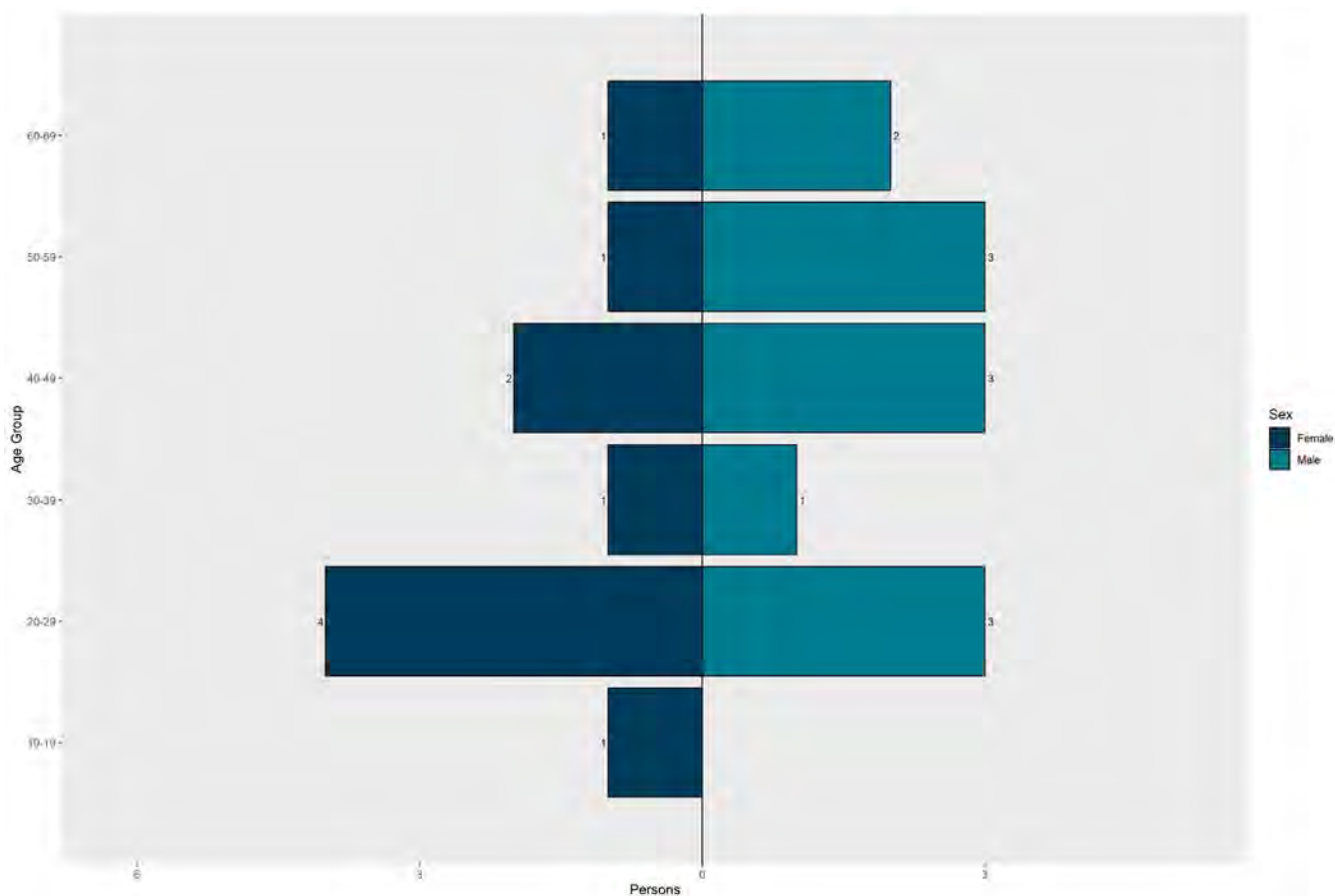


Table 6. Number of confirmed Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) cases by vaccine status

Vaccine Status	Number of confirmed cases
> 14 Days post second dose	12
> 28 Days post first dose	2
Unvaccinated	6
Unknown	2
Total	22

Severity outcomes

To date, none of the cases of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) are known to have been hospitalised or died. As a result, it is not possible to compare the risk of hospitalisation or death with other variants. However, it should be noted that most of the cases have a specimen date that is very recent and that there is a lag between onset of infection and hospitalisation and death.

Future updates will assess severe outcomes from Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) cases against Delta cases from the same time period.

Information on attendance to emergency care is derived from the Emergency Care Data Set (ECDS) and Secondary Uses Service (SUS), provided by NHS Digital. This data only show whether a case has attended emergency care at an NHS hospital and was subsequently admitted as an inpatient. The data does not include cases who were directly admitted without first presenting to emergency care.

ECDS and SUS reporting is lagged, where NHS trusts routinely provide monthly data by the 21st of the following month. However, some trusts report daily data, and the linkage between coronavirus (COVID-19) cases and ECDS data is updated twice-weekly.

2.4 Epidemiology of S gene target failure

The proportion of England specimens tested in the lighthouse laboratories using the assay which produces the S gene target failure, and which report to UKHSA surveillance systems, has been relatively constant over time at 30 to 35% (Figure 8). This however varies by geography, with lower coverage since July 2021 in local authorities in the South West of England.

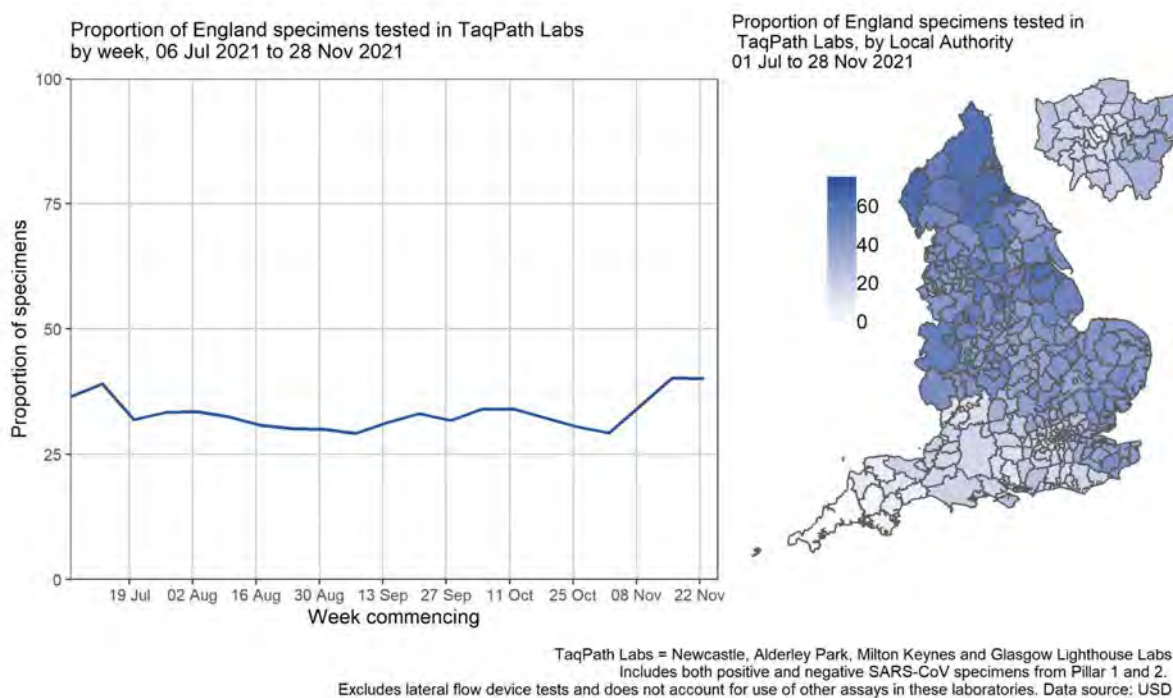
The numbers of SGTF cases are now increasing, although the absolute numbers are very small (Figure 9,10 and 12). Figure 11 shows the proportion of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) positive tests with SGTF as tested in Alderley Park, Glasgow and Milton Keynes.

The likelihood of SGTF depends on the whether the Spike 69/70 deletion is common in circulating lineages. The dominant lineage in the UK is Delta, accounting for 99.8% of cases. Since the beginning of July, 0.15% of sequenced Delta lineages have the Spike 69/70 deletion. This proportion has decreased over time (Figure 13). Over the last 8 weeks (6 October onwards), only 0.056% of sequenced Delta genomes had the deletion.

SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 30

Figure 8. Coverage of TaqPath laboratories over time and by local authority, England as of 30 November 2021

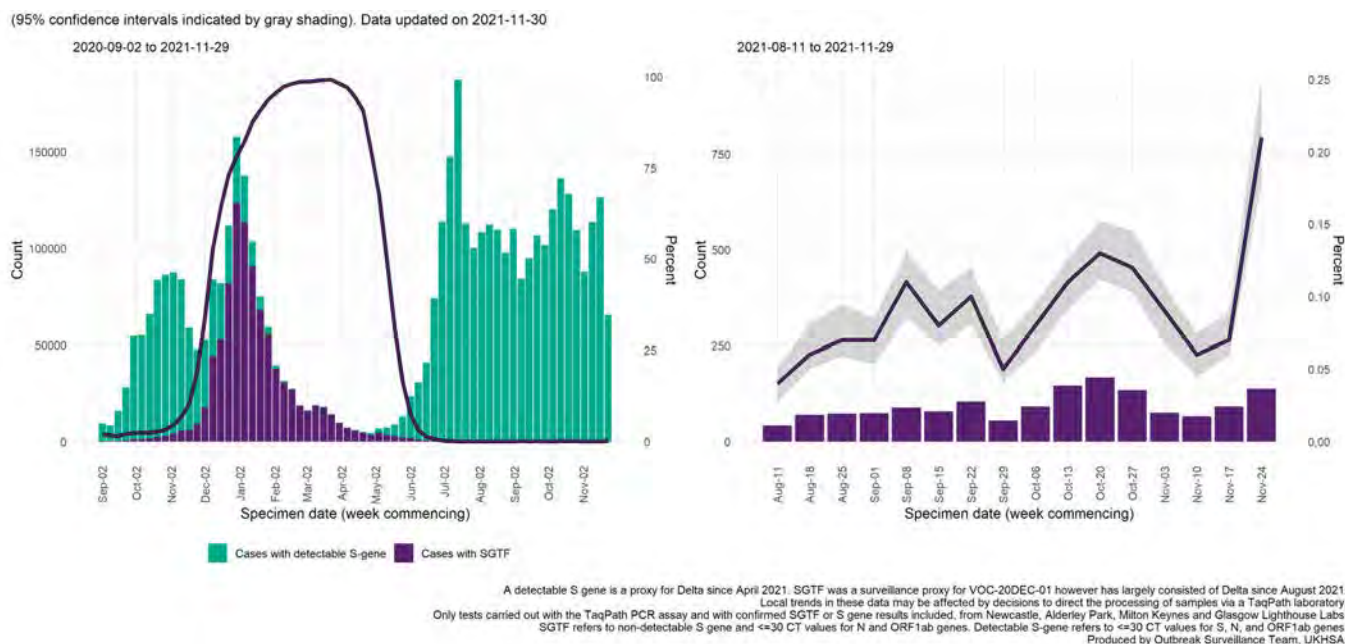
(Find accessible data used in this graph in [underlying data](#).)



SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 30

Figure 9. Number of COVID-19 cases with S gene positive/SGTF and proportion SGTF among those tested in TaqPath Labs by week as of 30 November 2021

(Find accessible data used in this graph in [underlying data](#).)

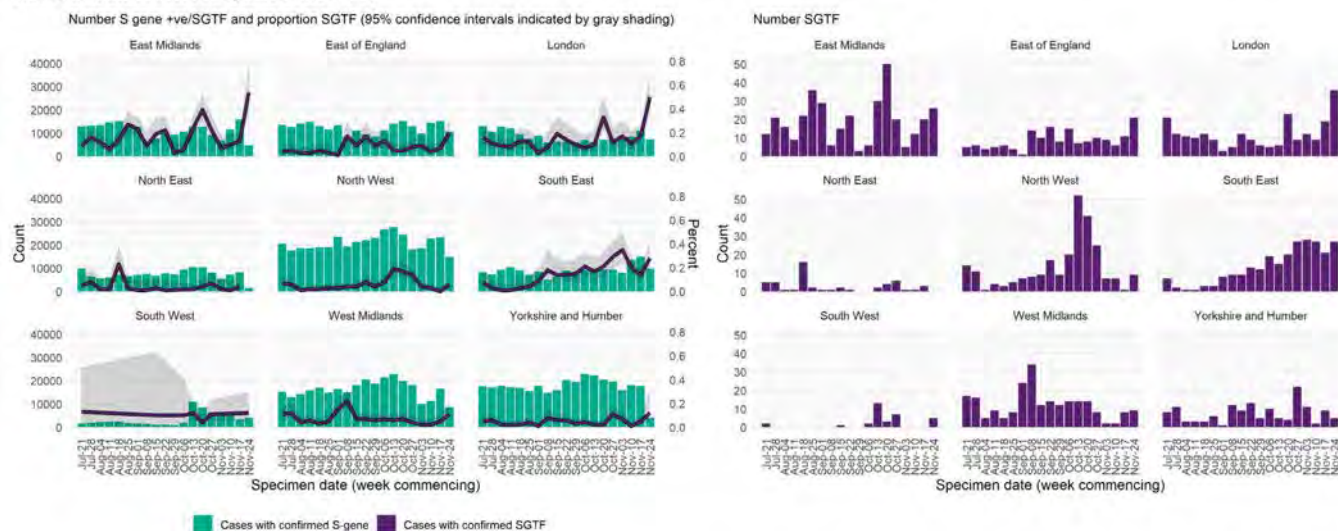


SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 30

Figure 10. Weekly COVID-19 cases with detectable S gene or SGTF among those tested in TaqPath Labs, by region of residence as of 30 November 2021 (21 July 2021 to 29 November 2021)

(Find accessible data used in this graph in [underlying data](#).)

Weekly COVID-19 cases with detectable S gene or SGTF among those tested in TaqPath Labs, by region of residence
2021-07-21 to 2021-11-29. Data updated on 2021-11-30



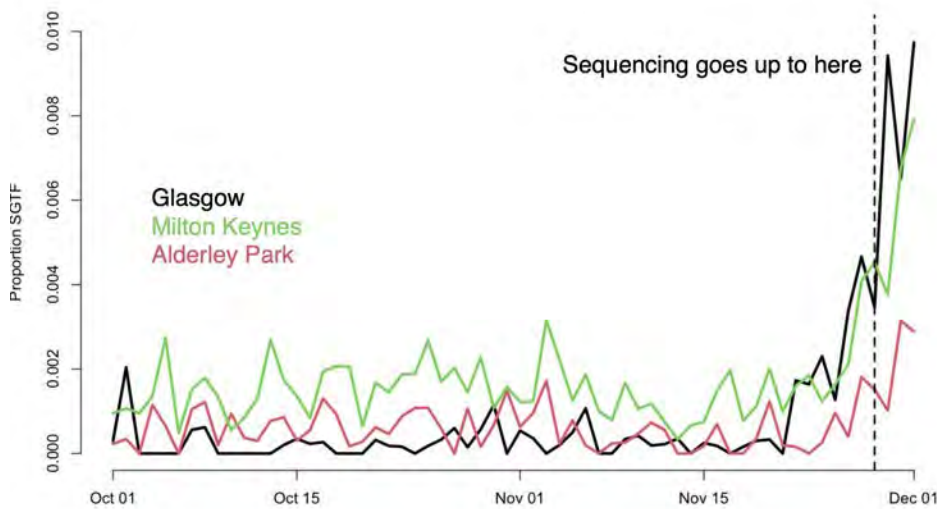
A detectable S gene is a proxy for Delta since April 2021. SGTF was a surveillance proxy for VOC-20DEC-01 however has largely consisted of Delta since August 2021. Local trends in these data may be affected by decisions to direct the processing of samples via a TaqPath laboratory. Only tests carried out with the TaqPath PCR assay and with confirmed SGTF or S gene results included, from Newcastle, Alderley Park, Milton Keynes and Glasgow Lighthouse Labs. SGTF refers to non-detectable S gene and <=30 CT values for N and ORF1ab genes. Detectable S-gene refers to <=30 CT values for S, N, and ORF1ab genes. Produced by Outbreak Surveillance Team, UKHSA.

SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 30

Figure 11 shows the proportion of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) positive tests with SGTF as tested in Alderley Park, Glasgow and Milton Keynes. The vertical dashed line shows date of most recent Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) sequences – samples to the right of this line are currently being sequenced.

Figure 11. Timing of SGTF and sequencing data: proportion of positive Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) tests with SGTF tested in selected lighthouse laboratories as of 1 December 2021

Supplementary data are not available for this figure.

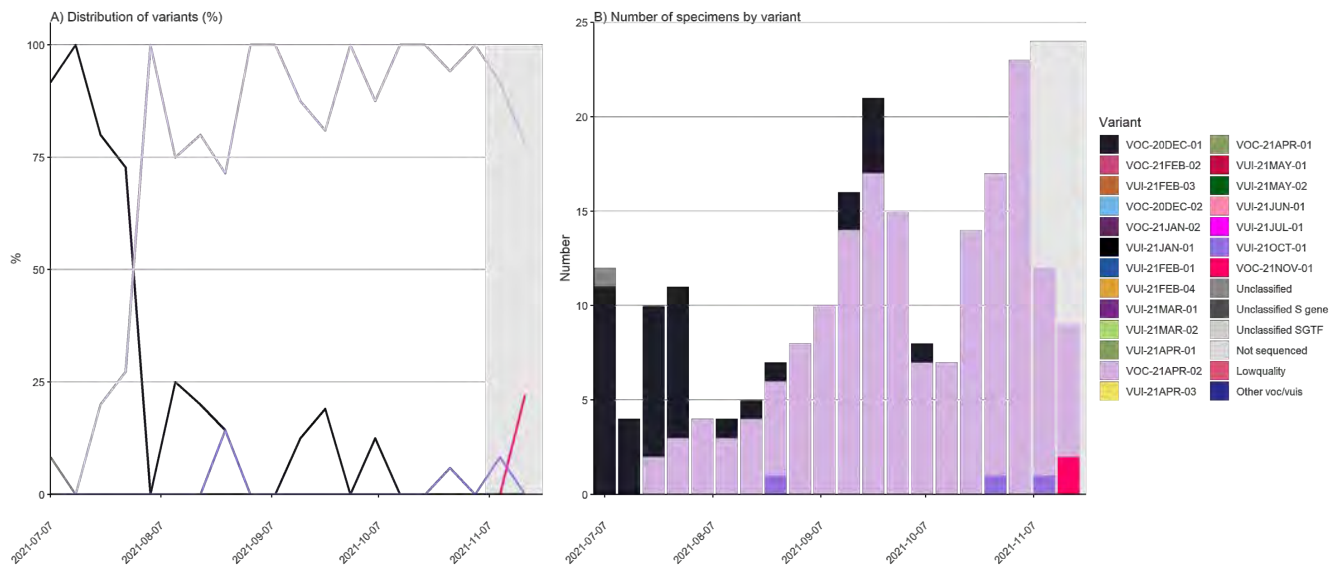


SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 30

Figure 12. Number and distribution of variants per week among sequenced SGTF specimens as of 30 November 2021 (6 January 2021 to 24 November 2021)

(Find accessible data used in this graph in [underlying data](#).)

Specimen dates between 2021-07-07 and 2021-11-24. Data as of 2021-11-30. Weeks with latest 14 days of data shaded in gray due to associated reporting delay.

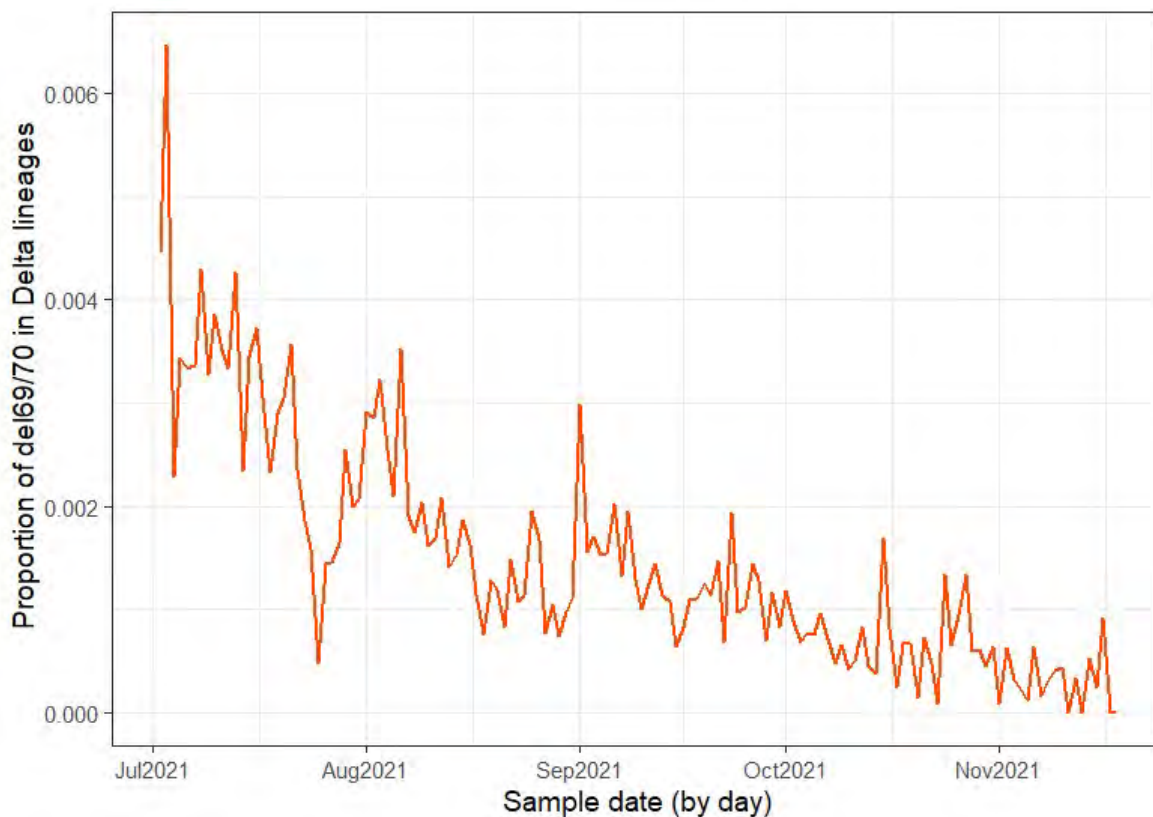


Source: SGSS and COG-UK sequencing data, restricted to sequenced positive S-gene positive tests from Newcastle, Alderley Park, Glasgow, and Milton Keynes Lighthouse Laboratories.

Figure 13 shows the proportion of sequenced Delta genomes (B1.617.2 and all AY sublineages) with a deletion at Spike 69/70. For the time period shown (1 July to end of November), 0.15% of sequenced Delta genomes had the deletion. Over the last 8 weeks (6 October onwards), only 0.056% of sequenced Delta genomes had the deletion.

Figure 13. Proportion of sequenced Delta lineages with a deletion in Spike at amino acid positions 69/70

Supplementary data are not available for this figure



Growth modelling

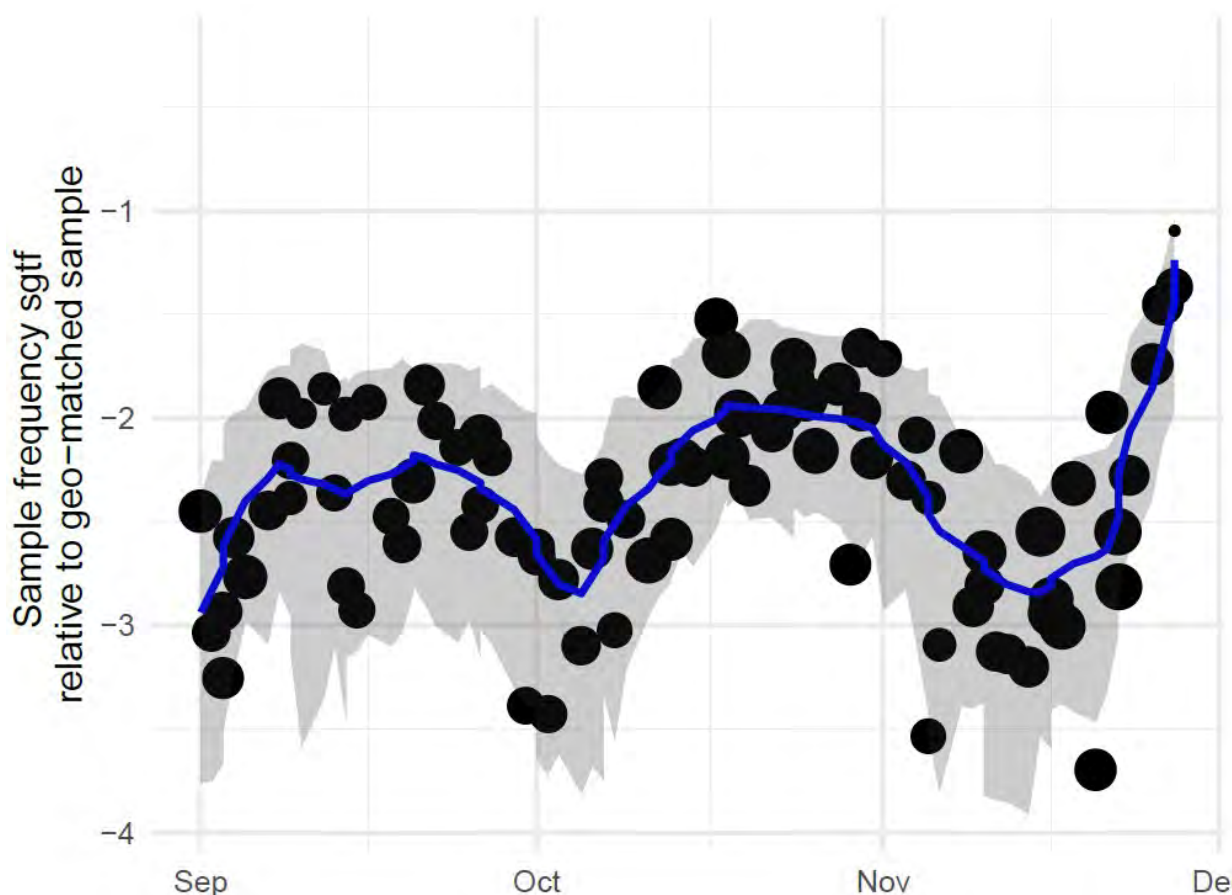
Logistic growth rates for the number of SGTF for the country as a whole and for each UK region are shown in Figures 14, 15 and 16. Growth rates are computed relative to the number of S gene positive cases circulating in the same region (geo-matched sample). Sample inclusion criteria are: 1) A non-traveller as determined by matching each case against passenger locator forms and managed quarantine service test codes 2) Collected from Pillar 2 testing. The growth rate is estimated by logistic regression of the number of SGTF on time of sample collection. A growth rate of 0 would indicate parity with S gene positive cases. Based

on a logistic growth model, the country-wide analysis yields a growth rate of 141% per week for SGTF in the most recent week.

The sample frequency of SGTF cases across the UK has increased above its usual range in the last week.

Figure 14. Sample frequency of SGTF cases as compared to S gene positive cases

Supplementary data is not available for this figure.



The frequency of SGTF cases and the logistic growth rate of SGTF cases changes over time but the change in the last week is pronounced, with a growth rate of 141%. Logistic growth rate is a metric for showing if SGTF is growing compared to S gene target positive (SGTP) variants circulating at the same time in the same place. It is calculated using cases which are not in travellers, as far as can be ascertained. If SGTF and SGTP variants were growing at the same rate, the LGR would be 0. The finding of 141% indicates that SGTF is growing faster,

and can be considered a strong early signal. However, the number cannot be interpreted as a change in transmissibility or an increase in the absolute number of cases of the variant.

Figure 15. Estimated logistic growth rate for SGTF cases per week over the last 12 weeks

Supplementary data is not available for this figure.

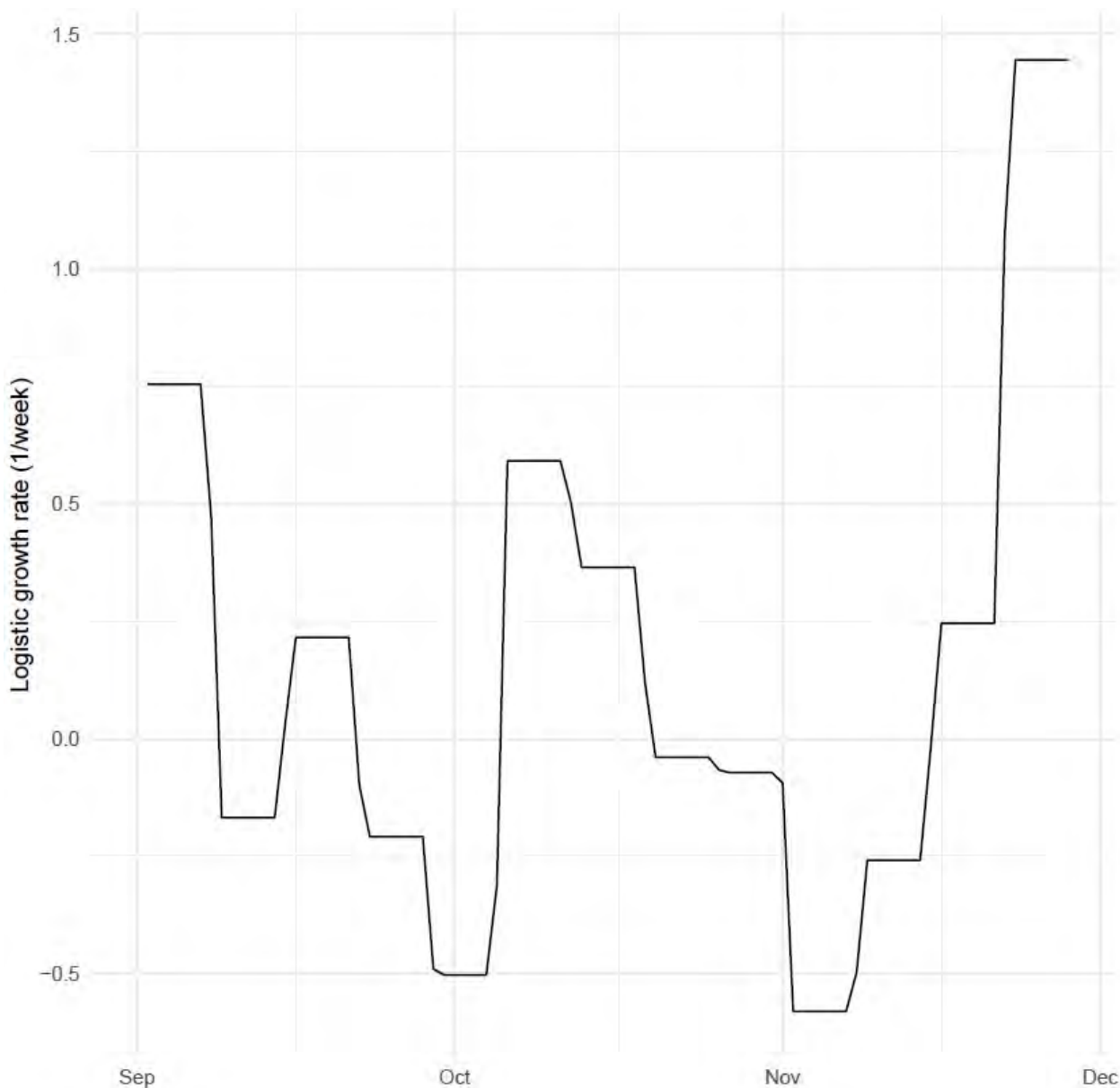
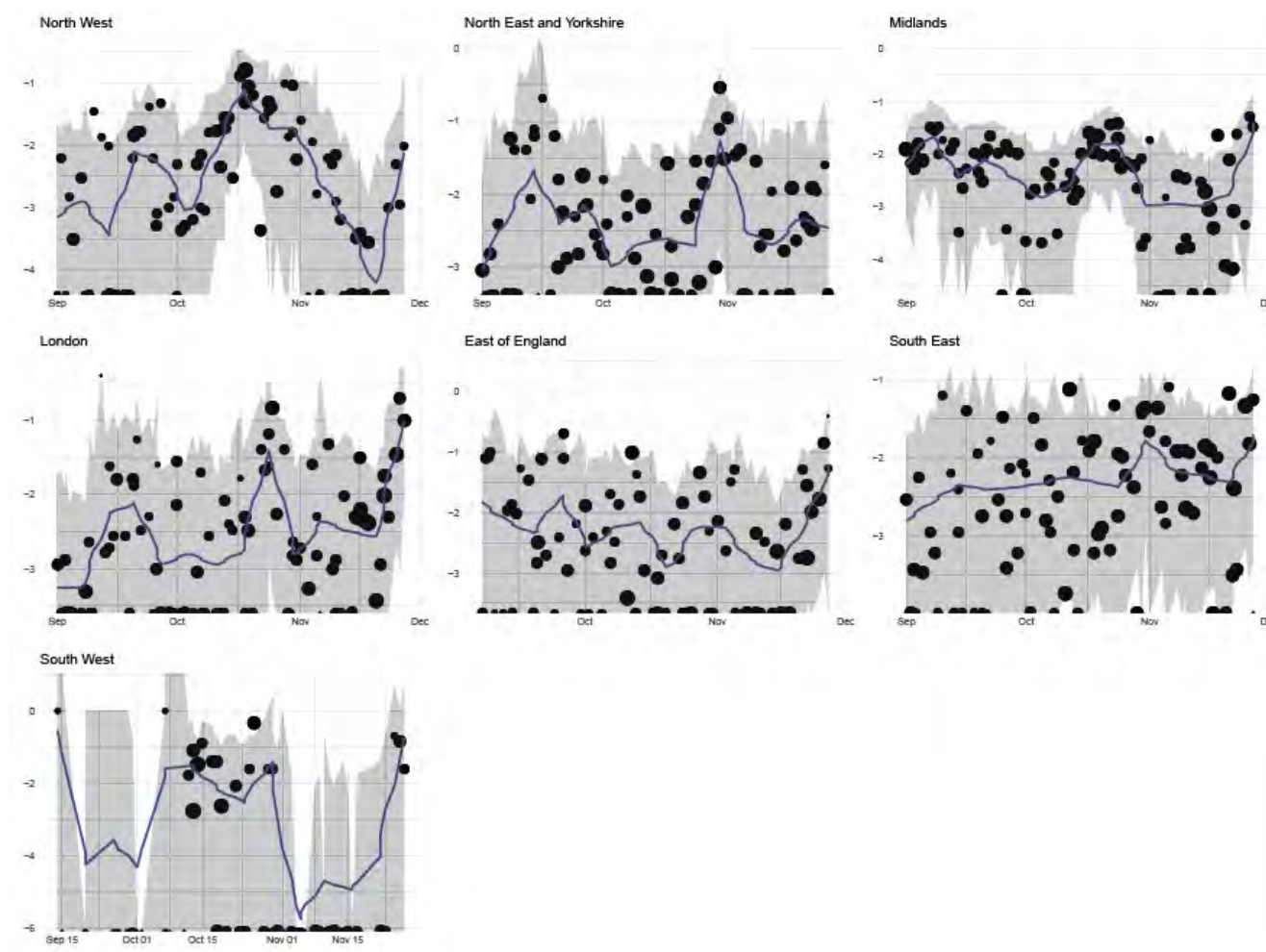


Figure 16. Sample frequency of SGTF cases as compared to geography-matched sample of S gene positive cases for each UK region

Supplementary data is not available for this figure.

In contrast to previous briefings, data from the East and West Midlands, and from the North East and Yorkshire, respectively, has been amalgamated because SGTF numbers were low.



2.5 Wastewater investigation

Environmental monitoring of wastewater samples for the presence of SARS-CoV-2 variants is being undertaken across England and is in early stages of validation as a surveillance system. Wastewater is monitored for SARS-CoV-2 RNA at over 450 sites including sewage treatment works and local sewer networks (Figure 17). Sampling is undertaken multiple times per week. This sampling framework is estimated to cover approximately 70% of the English population. It is possible to look for mutations from variants in the wastewater, but detection of variants can be transient and the correlation between population prevalence and wastewater variant detection has not been established. Wastewater is currently considered as supplementary data in variant monitoring and is unvalidated as an independent variant surveillance system.

The wastewater routine analysis is to look for the presence of pre-defined sets of single nucleotide polymorphisms (SNPs) that identify known variants of concern, variants under investigation, and signals in monitoring. For the detection of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) in wastewater, the following definition is based on the detection of a number of SNPs from the list in the official definition is noted below. No distinction is made between SNPs which can be used to define wastewater detections.

Confirmed – ≥ 16 of 22 signature SNPs detected, ≥ 9 of 20 unique SNPs detected and co-occurrence detected on at least 7. If ≥ 16 signature SNPs and ≥ 9 unique SNPs are present, but those co-occurring are not covered, confirmed presence can also be assigned.

Possible – ≥ 10 of 22 signature SNPs detected and ≥ 6 of 20 unique SNPs detected. If < 10 signature SNPs and ≥ 6 unique SNPs are detected, but ≥ 9 SNPs are not covered possible presence can be assigned if those not covered are present across 2 dates from the same site, but in the same sequencing run.

Not detected - < 7 of 22 signature SNPs detected.

Applying this definition, wastewater samples collected from sites across England between 1 and 21 November have been re-analysed. There was no robust evidence for the presence of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) in these samples. Wastewater samples will continue to be sequenced and results reported to public health teams.

Figure 17. Existing wastewater monitoring coverage across England

Supplementary data is not available for this figure.

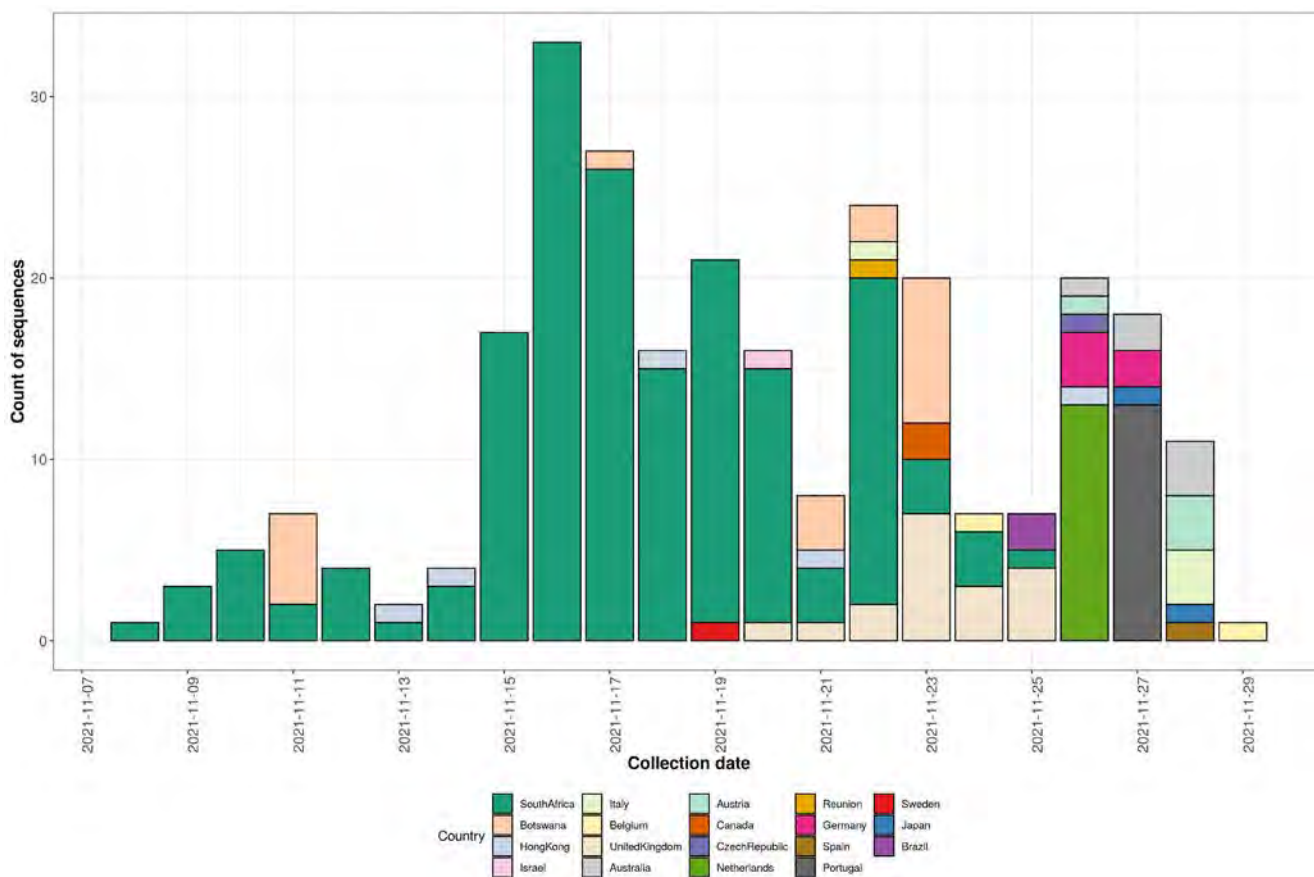


2.6 International epidemiology

As of 1 December 2021, 272 sequences on GISAID meet the pangolin B.1.1.529 definition for the Omicron variant, from 19 countries including the United Kingdom as shown in (Figure 18). The first upload was by Hong Kong on the 22 November 2021 with a collection date of 13 November 2021. The earliest known sequence (based on collection date) was uploaded by South Africa with a collection date of 8 November 2021.

Figure 18. Count of Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) classified sequences by date of collection uploaded to GISAID as of 1 December 2021

(Find accessible data used in this graph in [underlying data.](#))



Sources and acknowledgments

Data sources

Data used in this briefing is derived from the COG-UK and UKHSA genomic programme data set, the UKHSA Second Generation Surveillance System (SGSS), the Secondary Uses Service (SUS) data set, Emergency Care Data Set (ECDS), and the UKHSA Case and Incident Management System (CIMS). Data on international cases is derived from reports in [GISAID](#).

Repository of human and machine-readable genomic case definitions

Genomic definitions for all VOC and VUI are provided in order to facilitate standardised VOC and VUI calling across sequencing sites and bioinformatics pipelines and are the same definitions used internally at UKHSA. Definition files are provided in YAML format so are compatible with a range of computational platforms. The repository will be regularly updated. The genomic and biological profiles of VOC and VUI are also detailed on first description in prior technical [briefings](#).

Variant Technical Group

Authors of this report

UKHSA Genomics Cell

UKHSA Outbreak Surveillance Team

UKHSA Epidemiology Cell

UKHSA Contact Tracing Data Team

UKHSA International Cell

UKHSA Environmental Monitoring for Health Protection Team

Contributions from the Variant Technical Group Members

Variant Technical Group members and contributors

The UK Health Security Agency Variant Technical Group includes members and contributors from the following organisations: UKHSA, Public Health Wales, Public Health Scotland,

Public Health Agency Northern Ireland, the Department of Health and Social Care, Imperial College London, London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of Birmingham, University of Cambridge (including the MRC Biostatistics Unit), University of Edinburgh, University of Liverpool, the Wellcome Sanger Institute, Genotype to Phenotype Consortium, SPI-M.

Acknowledgements

The authors are grateful to those teams and groups providing data for these analyses including: the Lighthouse Laboratories, NHS, COG-UK, the Wellcome Sanger Institute, Health Protection Data Science teams, and the Genotype to Phenotype Consortium.

Santé publique France, dans le cadre de ses missions de surveillance, de vigilance et d'alerte dans les domaines de la santé publique, analyse les données de la grippe issues de son réseau de partenaires et publie les indicateurs résultant de l'analyse de ces données dans ce bulletin mis en ligne chaque semaine sur son site internet.

Santé publique France s'appuie sur un réseau d'acteurs pour assurer la surveillance de la grippe :
médecins libéraux,
urgentistes,
laboratoires,
réanimateurs
et épidémiologistes



INSTITUT PASTEUR

CNR Virus des infections respiratoires



Institut national de la statistique
et des études économiques
Mesurer pour comprendre



Introduction

En France, la grippe survient sous la forme d'épidémies saisonnières entre le mois de décembre et avril et touche en moyenne 2,5 millions de personnes chaque année. Cependant, l'ampleur et l'impact sur le système de santé et la société de ces épidémies hivernales sont très variables d'une année à l'autre et imprévisibles. La surveillance de la grippe a pour objectif principal le suivi de la dynamique de l'épidémie et l'estimation de la morbidité et de la mortalité dues aux virus grippaux. Lors de la saison 2019-2020, cette surveillance a débuté comme habituellement début octobre 2019 (semaine 40) et s'est poursuivie jusqu'à mi-mars 2020 (semaine 11). Elle a été interrompue en raison de la situation sanitaire exceptionnelle, afin d'être adaptée au suivi épidémiologique et virologique de la circulation du SARS-CoV-2. La surveillance de la grippe prenant habituellement fin mi-avril (semaine 15), le bilan de l'épidémie de grippe 2019-2020 présenté ici couvre une période incomplète.

Points clés

Saison grippale 2019-2020 impactée par la pandémie de COVID-19

- ▶ 9 semaines d'épidémie (semaine 03-2020 à semaine 11-2020)
- ▶ 1,25 million de consultations pour syndrome grippal durant l'épidémie
- ▶ Co-circulation des virus A(H1N1)pdm09 et B/Victoria
- ▶ Près de 60 000 passages aux urgences pour grippe dont 6 000 hospitalisations (10%) durant l'épidémie
- ▶ 860 cas graves admis en réanimation signalés (début de la surveillance en semaine 45-2019)
- ▶ 3 700 décès attribuables à la grippe durant l'épidémie
- ▶ Couverture vaccinale de 47,8% chez les personnes à risque

Méthodes

La surveillance de la grippe coordonnée par Santé Publique France repose sur un large réseau de partenaires et inclut l'activité de soins liés à la grippe en médecine ambulatoire (réseau Sentinelles – Inserm – Sorbonne Université, SOS Médecins) et hospitalière (réseau OSCOUR®, surveillance des cas graves admis en réanimation) ainsi que la surveillance de la circulation virale assurée par le Centre National de Référence (CNR) des virus des infections respiratoires (dont la grippe). La surveillance des cas graves de grippe admis en réanimation, repose sur un réseau sentinelle de 194 services de réanimation participants (surveillance non exhaustive) depuis la saison 2018-2019. La surveillance de la grippe comprend également une estimation de l'impact de la grippe sur la mortalité.

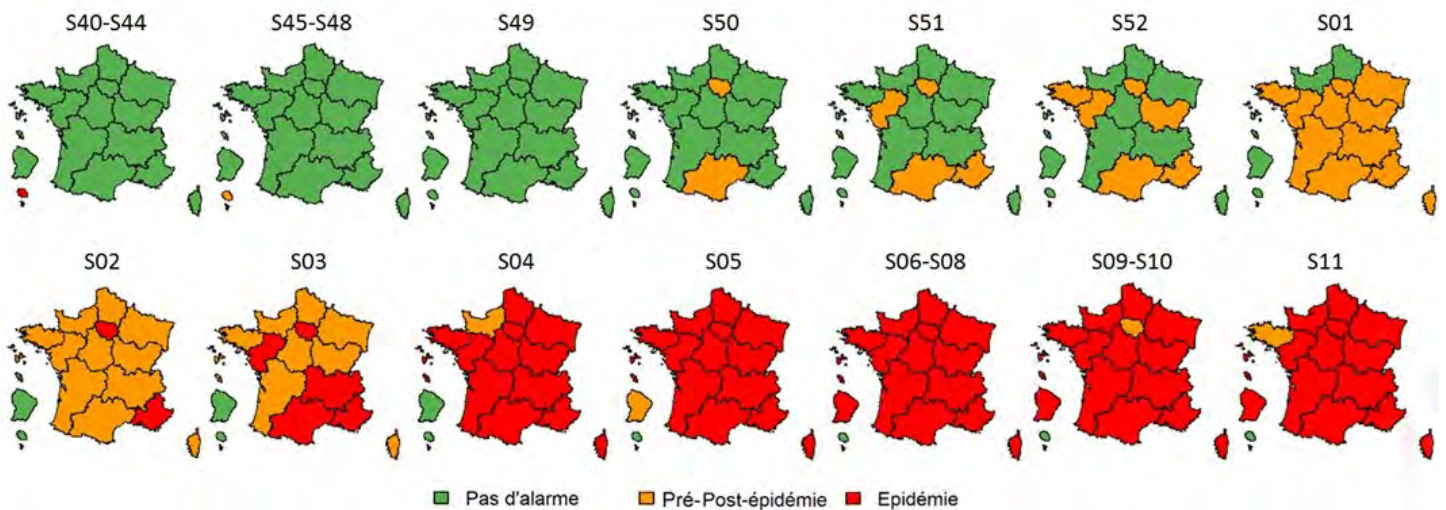
Depuis la saison 2015-2016, le Module d'Analyse des données SurSaUD® et Sentinelles (MASS) développé par Santé publique France (<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.32.30593>) permet d'établir pour chaque région des seuils épidémiques statistiques à partir des données historiques régionales de trois sources de données épidémiologiques (réseau Sentinelles, Oscour® et SOS Médecins) et selon trois méthodes de modélisation différentes. Les cellules régionales de Santé publique France valident ou non les résultats de cette analyse statistique chaque semaine, pendant la période de surveillance de la grippe, en prenant également en compte d'autres données de surveillance complémentaires, telles que les données virologiques. La détermination de la période épidémique repose sur la combinaison des résultats issus de MASS et de l'expertise des cellules régionales de Santé publique France.

L'ensemble des informations sur le dispositif de surveillance de la grippe est disponible sur la page dédiée du site de Santé publique France : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/articles/le-dispositif-de-surveillance-de-la-grippe>.

Résultats

L'épidémie de grippe a débuté en Ile-de-France et en Provence-Alpes-Côte d'Azur en semaine 02-2020 (du 6 au 12 janvier 2020) et s'est étendue en trois semaines à l'ensemble de la métropole (Figure 1). A l'échelle métropolitaine, l'épidémie de grippe a débuté en semaine 03-2020 (du 13 au 19 janvier 2020). Il est difficile de formellement identifier la date de fin de l'épidémie pour la saison 2019-2020 car le suivi des indicateurs de la surveillance de la grippe saisonnière a été perturbé par l'épidémie de COVID-19 et une surveillance populationnelle spécifique de la COVID-19 s'est substituée à la surveillance de la grippe avant la fin de la période habituelle de surveillance (semaine 15), à partir de la semaine 12 (du 16 au 22 mars 2020). Toutefois, l'analyse des données de surveillance disponibles suggère que l'épidémie de grippe 2019-2020 s'est terminée en semaine 12-2020. En semaine 11, toutes les régions métropolitaines sauf une (la Bretagne) était encore en épidémie (Figure 1). L'ensemble des régions présentait des indicateurs de surveillance de la grippe en phase descendante depuis la semaine 08-2020, avec un pic épidémique observé entre la semaine 05-2020 (Ile-de-France) et les semaines 07 et 08-2020 dans la majorité des régions.

Figure 1 : Evolution hebdomadaire des niveaux d'alerte en région, semaine 40-2019 - semaine 11-2020

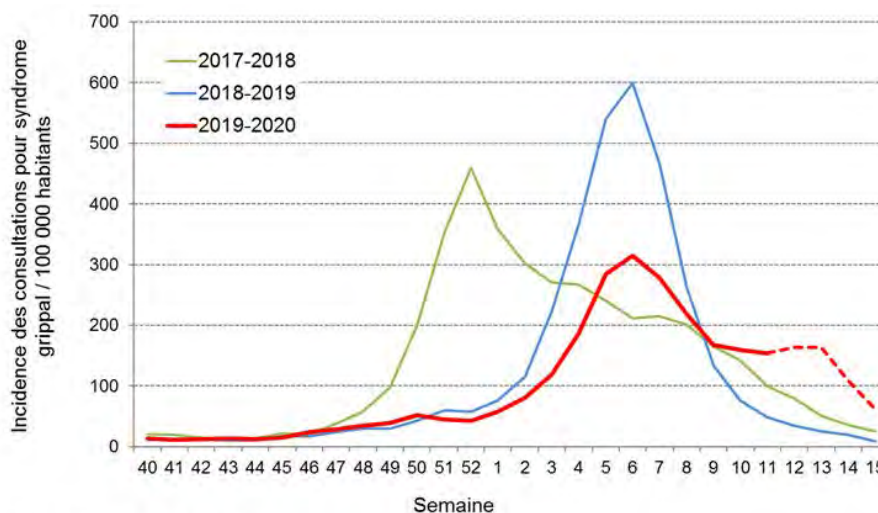


Surveillance en médecine de ville

Au cours de la période épidémique (semaine 03-2020 – semaine 11-2020), le réseau Sentinelles a estimé le nombre de consultations pour syndrome grippal à environ 1,25 million. Cette estimation d'incidence cumulée est inférieure à celle observée l'année précédente (1,8 million de consultations de médecine générale pour syndrome grippal en 2018-2019) et correspond à une épidémie de faible intensité. Selon les données du réseau Sentinelles, le pic d'activité en médecine de ville a été observé en semaine 06-2020 avec un taux de consultations pour syndrome grippal de 314 pour 100 000 habitants (Intervalle de confiance à 95% (IC95%) : [297-331]) au niveau de la métropole. Le taux d'incidence au pic se situe très en-dessous des valeurs observées les années précédentes (599/100 000 habitants en 2018-2019 et 459/100 000 habitants en 2017-2018) (Figure 2).

A partir de la semaine 12-2020, une nouvelle définition de cas a été utilisée par le réseau Sentinelles pour la surveillance afin d'adapter la surveillance effectuée en médecine de ville à l'épidémie de COVID-19. Le réseau Sentinelles a estimé rétrospectivement le taux d'incidence des syndromes grippaux à partir des consultations pour infection respiratoire aiguë (IRA), de la semaine 12-2020 à la semaine 15-2020, basé sur l'indication des médecins généralistes d'une correspondance avec la définition du réseau Sentinelles (fièvre supérieure à 39°C, d'apparition brutale, accompagnée de myalgies et de signes respiratoires) (Figure 2). Ces données, estimées par une méthodologie différente de celle utilisée pour les données historiques et jusqu'en semaine 11-2020, sont à interpréter avec précaution.

Figure 2: Evolution du taux d'incidence des consultations en médecine de ville pour syndrome grippal (réseau Sentinelles)*



Source: Réseau Sentinelles

* La partie en pointillé de la courbe 2019-2020 indique la période à partir de laquelle la définition de cas utilisée dans le cadre de cette surveillance a changé en raison de l'épidémie de COVID-19, passant d'un syndrome grippal (semaine 40-2019 – semaine 11-2020) à une infection respiratoire aiguë (semaine 12-2020 à semaine 15-2020). Le taux d'incidence des consultations pour syndrome grippal a été estimé rétrospectivement pour les semaines 12 à 15. Ces données doivent être interprétées avec précaution.

La proportion de syndromes grippaux parmi les actes codés par SOS Médecins a atteint son maximum (16%) en semaine 07-2020. Le nombre maximal d'actes rapportés pour grippe a été atteint en semaine 06-2020 et était de 14 485. Ce nombre était de 21 483 pendant la semaine du pic au cours de la saison 2018-2019 (semaine 06-2019).

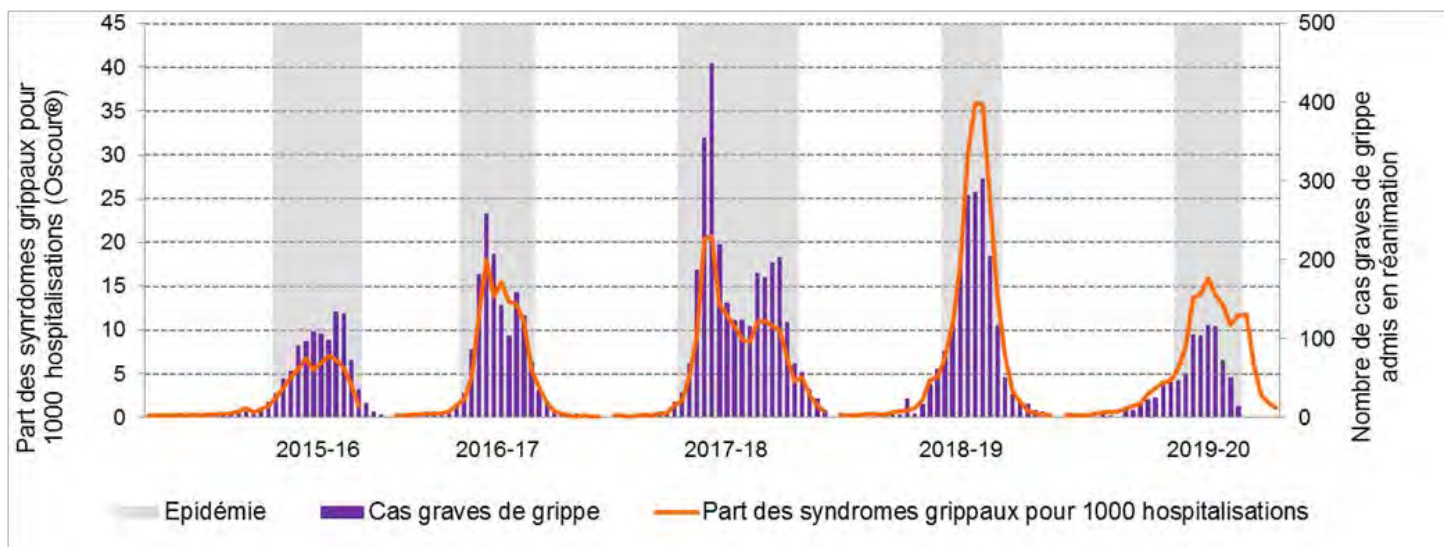
Surveillance des passages aux urgences et hospitalisations pour syndrome grippal (OSCOUR®)

Pendant l'épidémie de grippe (semaine 03-2020 à semaine 11-2020), le réseau OSCOUR® a rapporté 59 476 passages aux urgences pour syndrome grippal, soit 22/1 000 passages aux urgences sur la période épidémique. La part des syndromes grippaux parmi les passages aux urgences a atteint son pic en semaine 06-2020 avec un taux de 28/1 000 passages. Parmi ces passages, 54% concernaient les moins de 15 ans, 39% les 15-64 ans et 7% les personnes âgées de 65 ans et plus.

Parmi les passages aux urgences pour syndrome grippal, 6 164 (10%) ont donné lieu à une hospitalisation. Cette proportion est inférieure à celle observée les années précédentes (16% en 2018-2019 et 13% en 2017-2018). La part des personnes âgées de 65 ans et plus parmi les hospitalisations était de 36%, proportion bien inférieure à celles observées au cours des 3 dernières épidémies (62% en 2018-2019, 53% en 2017-18 et 69% en 2016-2017). En revanche, la part des classes d'âge 0-14 ans (34%) et 15-64 ans (30%) parmi les hospitalisations était plus élevée par rapport à celle observée au cours des précédentes épidémies (18% et 20% en 2018-2019 et 24% et 23% en 2017-2018, respectivement).

La part des hospitalisations pour syndrome grippal parmi l'ensemble des hospitalisations à la suite d'un passage aux urgences survenues au cours de l'épidémie était de 12/1 000 hospitalisations tous âges confondus (16/1 000 hospitalisations en semaine 07-2020, au moment du pic), valeur inférieure à celle observée au cours de l'épidémie 2018-2019, qui était particulièrement élevée (22/1 000 hospitalisations) (Figure 3). La part des syndromes grippaux parmi les hospitalisations a été la plus importante chez les enfants de moins de 5 ans (49/1 000 hospitalisations, versus 38/1 000 hospitalisations en 2018-2019). Cette proportion était bien moins élevée chez les 65 ans et plus (7/1 000 hospitalisations) que lors de l'épidémie 2018-2019 (27/1 000 hospitalisations).

Figure 3 : Evolution de la part des syndromes grippaux sur 1 000 hospitalisations et nombre de signalements hebdomadaire de cas graves de grippe admis en réanimation rapportés par les services de réanimation sentinelles (saisons 2015-2016 à 2019-2020)



Surveillance sentinelle des cas graves de grippe admis en réanimation

Pendant la période de surveillance 2019-2020 (semaine 45-2019 – semaine 11-2020), 860 cas graves de grippe ont été rapportés par 148 services participant au réseau des services de réanimation sentinelles (au nombre de 194 en France métropolitaine). Au total, 677 cas ont été rapportés durant la période épidémique (semaines 03 à 11-2020), ce qui est bien inférieur par rapport aux deux épidémies précédentes (1 590 cas en 2018-2019 et 2 770 cas en 2017-2018, à nombre constant de services participant à la surveillance). Le pic d'admissions a été observé en semaine 07-2020 durant laquelle 117 admissions ont été signalées (Figure 3). Ce nombre est également inférieur à ce qui a été rapporté les années précédentes au moment du pic (303 admissions en semaine 07-2019 et 447 admissions en semaine 01-2018). L'interruption prématurée de la période de surveillance a cependant probablement conduit à sous-estimer le nombre de cas graves de grippe rapportés cette saison.

L'âge moyen des patients était de 51 ans, cette valeur était inférieure à celles observées les années précédentes (60 ans en 2018-2019 et 66 ans en 2016-2017). Seuls 37% des patients admis en réanimation étaient âgés de plus de 65 ans (plus de la moitié lors de la saison 2018-2019). Parmi l'ensemble des cas signalés 16% étaient des patients de moins de 18 ans.

La majorité des cas (74%) présentait au moins un facteur de risque de grippe sévère : l'âge au-delà de 65 ans (l'ensemble des 263 patients parmi les 315 patients âgés de plus de 65 ans pour qui l'information sur les comorbidités était disponible, présentait au moins une comorbidité sous-jacente), la présence d'une ou plusieurs pathologie(s) chronique(s) chez des sujets de moins de 65 ans (58% des cas) ou une grossesse (1%). Les comorbidités les plus fréquemment rapportées étaient les pathologies pulmonaires (32% parmi l'ensemble des patients), les pathologies cardiaques (18%), le diabète (13%) et une immunodéficience (11%). Parmi les 137 cas âgés de moins de 18 ans, les comorbidités les plus fréquemment rapportées étaient les pathologies pulmonaires (11%) et les pathologies neuromusculaires (10%).

Parmi les patients éligibles à la vaccination antigrippale pour lesquels le statut vaccinal était connu, 31% étaient vaccinés (152/490).

Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) était rapporté chez 40% des patients (versus 45% en 2018-2019 et 59% en 2016-2017) et 6% ont nécessité une oxygénation par membrane extracorporelle.

Parmi l'ensemble des cas signalés pour lesquels l'évolution était connue, 90 décès ont été rapportés, dont 12 parmi les mineurs (7 présentaient une ou plusieurs comorbidités), 37 parmi les personnes âgées de 18 à 44 ans et 41 parmi les personnes âgées de 65 ans ou plus. Aucun décès n'a été observé chez les cas graves âgés de 45 à 64 ans.

Le type de virus grippal était précisé pour 851 patients : 705 (83%) étaient infectés par un virus de type A (25% de A(H1N1)pdm09, 3% de A(H3N2), 71% de virus de type A non sous-typés), 138 (16%) étaient infectés par un virus de type B et 8 patients (1%) présentaient une co-infection par des virus de types A et B. Un virus de type B était plus fréquemment retrouvé parmi les patients âgés de moins de 18 ans (40%).

Surveillance virologique

Pendant la saison 2019-2020, une co-circulation des virus de type A et de type B a été observée, avec une nette prédominance du sous-type A(H1N1)pdm09 et du lignage B/Victoria. La répartition de ces différents types de virus est restée relativement stable au cours de la période de surveillance.

En médecine de ville, 2 355 prélèvements réalisés chez des patients consultant pour un syndrome grippal ont été analysés entre la semaine 40-2019 et la semaine 11-2020, parmi lesquels 1 136 (48%) ont été testés positifs pour la grippe. Cinquante-quatre pour cent correspondaient à un virus de type A (dont 78% de A(H1N1)pdm09 et 22% de A(H3N2)) et 46% à un virus de type B (95% de B/Victoria, 2% de B/Yamagata et 3% de B sans lignage connu) (Figure 4). Le taux de positivité maximal a été atteint en semaines 06 et 07-2020, avec 71% des prélèvements analysés positifs pour un virus grippal, puis a diminué jusqu'à 46% en semaine 11-2020 (Figure 5). A partir de la semaine 12-2020, la surveillance virologique des syndromes grippaux en médecine de ville a évolué vers une surveillance des infections respiratoires aiguës, afin de s'adapter à la pandémie de COVID-19. Parmi les prélèvements effectués dans le cadre de ce nouveau protocole de surveillance, le taux de positivité pour un virus grippal a poursuivi sa diminution, avec 19% en semaine 12-2020 et 3% en semaine 15-2020.

En milieu hospitalier, parmi les 156 862 prélèvements analysés pendant la période de surveillance, 16 603 prélèvements ont été testés positifs pour la grippe, avec 61% de virus de type A et 39% de virus de type B. Seuls 26% des virus de type A ont été sous-typés. En effet, les laboratoires hospitaliers utilisent des kits qui ne permettent généralement pas de déterminer le sous-type des virus de type A, ni le lignage des virus de type B. Parmi les virus de type A sous-typés, 80% appartenaient au sous-type A(H1N1)pdm09 et 20% au sous-type A(H3N2). Le taux de positivité maximal a également été atteint en semaines 06 et 07-2020, avec 24% des prélèvements analysés positifs pour la grippe (Figure 5).

Figure 4 : Evolution du taux de positivité hebdomadaire pour les virus grippaux des prélèvements effectués par les médecins Sentinelles, et nombre de prélèvements positifs pour un virus grippal en fonction des types et sous-types durant la campagne de surveillance virologique des syndromes grippaux, saison hivernale 2019-2020, en France métropolitaine (source : réseau Sentinelles)

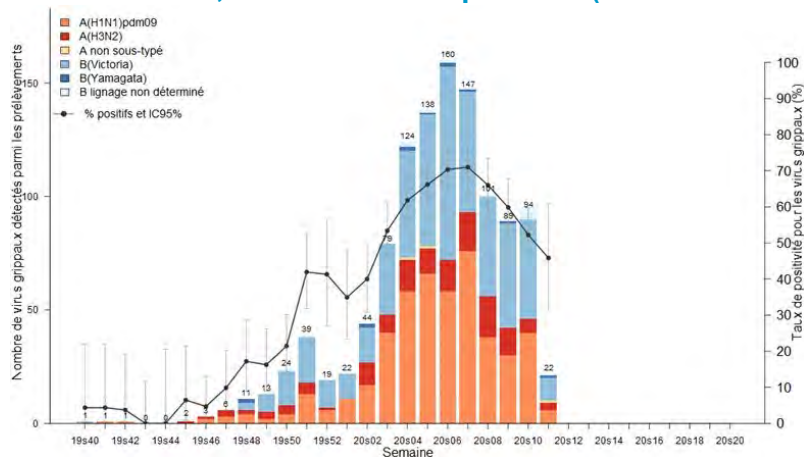
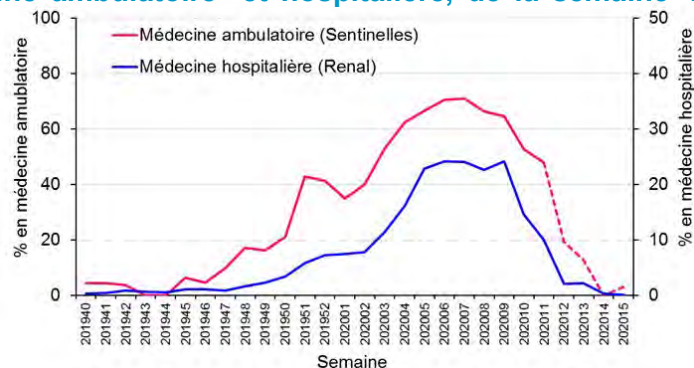


Figure 5 : Proportion hebdomadaire de prélèvements positifs pour la grippe en France métropolitaine en médecine ambulatoire* et hospitalière, de la semaine 40-2019 à la semaine 15-2020

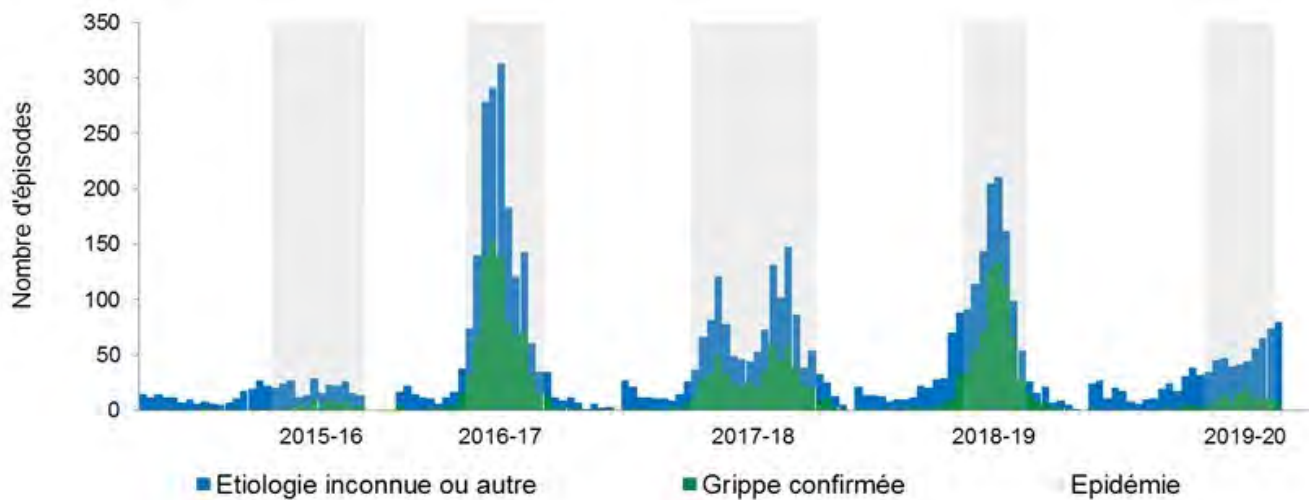


* La partie de la courbe en pointillé indique la période à partir de laquelle la définition de cas utilisée dans le cadre de cette surveillance a changé en raison de l'épidémie de COVID-19, passant d'un syndrome grippal (semaine 40-2019 – semaine 11-2020) à une infection respiratoire aiguë (semaine 12-2020 à semaine 15-2020). Ces données sont donc à interpréter avec précaution.

Surveillance des épisodes d'infections respiratoires aiguës (IRA) en collectivités de personnes âgées

Pendant la période de surveillance effective 2019-2020 (semaine 40-2019 – semaine 11-2020), 734 épisodes d'IRA survenus en collectivités de personnes âgées ont été signalés à Santé publique France (1 537 épisodes rapportés en 2018-2019 et 1 903 en 2016-2017), dont 446 (61%) ont débuté pendant l'épidémie de grippe. Le nombre hebdomadaire d'épisodes a connu une augmentation constante et progressive de la semaine 46-2019 à la semaine 11-2020 sans que l'on observe de pic (Figure 6). Ainsi, le nombre hebdomadaire d'épisodes maximal a été observé en semaine 11-2020 et était de 74. Ce nombre est néanmoins très en-dessous de celui observé pendant la saison précédente (212 épisodes rapportés en semaine 06-2019). Une synthèse finale n'a pu être réalisée que pour 363 épisodes signalés (42%).

Figure 6 : Évolution hebdomadaire du nombre d'épisodes de cas groupés d'infection respiratoire aiguë (IRA) en collectivités de personnes âgées par semaine de début de l'épisode, semaines 40-2015 à 12-2020, France métropolitaine



Pour les 363 épisodes clôturés, le taux d'attaque moyen d'IRA par épisode était de 15% parmi les résidents et de 3% parmi les personnels, valeurs inférieures à celles observées précédemment (le taux d'attaque était de 25% parmi les résidents en 2018-2019 et 2017-2018 et de 28% en 2016-2017, et de 6% parmi les personnels au cours des trois dernières saisons). Le taux d'hospitalisation était de 2% parmi les résidents, inférieur à ce qui a été observé les années précédentes (6-9%). La létalité était de 2% parmi les résidents et la durée moyenne des épisodes était de 14 jours, ces indicateurs étaient comparables à ceux habituellement retrouvés. La couverture vaccinale antigrippale médiane parmi les résidents était de 90% (intervalle interquartile (IIQ) [83-95], donnée disponible pour 301 épisodes clôturés). Parmi les personnels, la couverture vaccinale médiane était de 32% (IIQ [19-55], donnée disponible pour 280 épisodes clôturés). L'étiologie a été recherchée pour 58% des épisodes clôturés (209 épisodes). Parmi les épisodes avec recherche étiologique, 63 épisodes (17%) étaient en lien avec la grippe (dont 28 épisodes dus à un virus de type A, 3 épisodes dus à un virus de type B, 2 épisodes rapportant les deux types de virus et 30 épisodes sans précision sur le type de virus). Des mesures de contrôle ont été mises en place dans la quasi-totalité (97%) des épisodes signalés. La mise en œuvre d'une chimioprophylaxie antivirale a été rapportée pour 47 épisodes (13% des épisodes clôturés), dont 36 parmi les 63 épisodes avec une étiologie grippale confirmée.

Surveillance de la mortalité attribuable à la grippe

La mortalité toutes causes est estimée à partir du modèle EuroMomo (<https://www.santepubliquefrance.fr/surveillance-syndromique-sursaud-R/projet-europeen-euromomo>) développé et harmonisé à l'échelle européenne. En France, les données de mortalité alimentant le modèle sont les données d'état-civil issues de 3 000 communes (77 % de la mortalité nationale) transmises en routine par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) à Santé publique France. Le modèle EuroMomo permet le suivi en continu de l'évolution de la mortalité par rapport à un niveau de mortalité attendue estimé à partir des données historiques et prenant en compte les évolutions démographiques. Toutefois, le modèle EuroMomo ne permet pas d'identifier les causes à l'origine d'un excès de mortalité. Ainsi, un modèle spécifique a été développé par Santé publique France afin d'estimer la contribution de l'épidémie de grippe saisonnière à l'excès de mortalité observé lorsqu'un tel excès est observé.

Au cours de l'épidémie de grippe 2019-2020 (semaines 03-2020 à 11-2020), il n'a été observé d'excès de mortalité toutes causes qu'en semaine 11 (+6,8% d'excès) (source : modèle EuroMomo). Même si les virus grippaux circulaient encore de façon importante en France à ce moment-là, il est probable que cet excès de mortalité soit en grande partie lié à l'impact de la circulation croissante du SARS-CoV-2 en France début mars 2020. Toutefois, d'après le modèle développé par Santé publique France pour estimer le nombre de décès attribuables à la grippe, la grippe aurait causé 3 680 décès tous âges confondus (IC 95% : [2 743-4 617]) lors de l'épidémie 2019-2020, dont 76% survenus chez des personnes âgées de 75 ans ou plus. Ce chiffre est bien inférieur au nombre moyen de décès liés à la grippe chaque année en France depuis 2011-2012 (environ 9 000 décès). Il faut noter que les estimations d'excès de mortalité toutes causes et de décès liés à la grippe reposent sur deux modèles mathématiques différents et présentent chacun des limites inhérentes aux sources de données et à la méthodologie sur laquelle ils se basent. Ces limites expliquent probablement en partie le fait que malgré l'excès de mortalité toutes causes très limité observé au cours de l'épidémie de grippe (et probablement davantage lié au COVID-19 qu'à la grippe), Santé publique France estime que la grippe a causé près de 3 700 décès pendant cette période, deux observations apparemment discordantes. Il est probable que les décès liés à la grippe soient survenus tout au long de la période épidémique (qui a duré 9 semaines), avec des nombres de décès hebdomadaires trop bas pour causer un excès significatif de mortalité toutes causes, tous âges confondus.

Épidémie en Outre-mer

Aux Antilles, l'épidémie de grippe a débuté en semaine 52-2019 à Saint-Barthélemy, en semaine 03-2020 en Guadeloupe et à Saint-Martin et en semaine 04-2020 en Martinique. En semaine 12-2020, au moment du confinement généralisé de la population suite à l'épidémie de COVID-19, les indicateurs de la surveillance de la grippe se situaient à des niveaux encore élevés sauf à Saint-Barthélemy où l'épidémie s'est terminée en semaine 10-2020. Pendant la période de surveillance des cas graves admis en réanimation (semaine 45-2019 – semaine 15-2020), 10 cas ont été admis en Guadeloupe, 14 en Martinique et 2 à Saint-Martin. Parmi l'ensemble de ces cas, 12 sont décédés dont 3 en Guadeloupe, 8 en Martinique et 1 à Saint-Martin. Un virus de type A a été identifié pour l'ensemble de ces cas.

En Guyane, l'épidémie a débuté plus tardivement, en semaine 06-2020. En semaine 11-2020, l'épidémie de grippe était toujours en cours. Des virus A(H1N1)pdm09 et B/Victoria ont été identifiés au cours de l'épidémie.

À la Réunion, l'épidémie de grippe saisonnière a démarré en semaine 36-2019 et s'est terminée en semaine 44-2019. Durant l'épidémie, 51 cas graves ont été admis en réanimation. Le virus A(H1N1)pdm09 était largement prédominant.

À Mayotte, une première recrudescence des syndromes grippaux a été observée de la semaine 45-2019 à la semaine 03-2020 avec l'identification de virus de type B et 3 admissions en réanimation pour grippe grave rapportées. L'épidémie de grippe a démarré par la suite à partir de la semaine 07-2020 et est entrée dans une phase descendante à partir de la semaine 10-2020. Des virus de type A(H1N1)pdm09 ont été identifiés.

Couverture vaccinale

La couverture vaccinale antigrippale des personnes pour qui la vaccination est recommandée, et destinataires d'un bon de prise en charge adressée par l'Assurance maladie, a été estimée à 47,8% pour la France entière à partir de l'analyse de la base DCIR du SNDS. Ce chiffre témoigne d'une légère progression par rapport à la couverture vaccinale de la saison 2018-2019 (46,8%). Elle a été estimée à 52% chez les personnes âgées de 65 ans et plus et à 31% chez les personnes âgées de moins de 65 ans pour qui la vaccination est recommandée, en raison de la présence d'une ou plusieurs comorbidités.

Discussion et perspectives

La saison hivernale 2019-2020 a été marquée par l'arrivée de la pandémie de COVID-19 en France (métropolitaine et DROM) à partir du mois de mars, soit un peu avant la fin habituelle de la période de surveillance de la grippe. La surveillance de l'épidémie de COVID-19 visait dans un premier temps la détection de la totalité des cas d'infection, puis au fur et à mesure de sa progression, s'est graduellement étendue à une surveillance populationnelle. Elle s'est appuyée sur les différents systèmes de surveillance de la grippe et s'est substituée à celle-ci à partir de la semaine 12-2020. En conséquence, le recueil des indicateurs de surveillance de la grippe saisonnière n'a pu être poursuivi jusqu'à la fin de la période habituelle de surveillance (semaine 15-2020).

Toutefois, les données virologiques recueillies après l'interruption de la surveillance en semaine 11-2020 montraient une chute importante, entre les semaines 11 et 12-2020, du taux de positivité pour la grippe parmi les prélèvements provenant de la médecine de ville, témoignant de la fin de la circulation épidémique des virus grippaux, dans le contexte de la mise en place du confinement. D'après les données de surveillance syndromique (taux de consultation pour syndrome grippal en médecine générale, passages aux urgences pour syndrome grippal), l'épidémie de grippe 2019-2020 a duré 9 semaines, soit deux semaines de moins que la durée moyenne des épidémies de grippe depuis la saison 2010-2011 en France (minimum : 8 semaines, maximum : 16 semaines). Elle fait donc partie des épidémies les plus courtes depuis 2010.

Un pic épidémique a été observé dans la majorité des régions métropolitaines entre les semaines 05 et 08-2020. Une stagnation ou une légère ré-augmentation des indicateurs de la surveillance de l'activité grippale a été observée par la suite dans certaines régions, d'abord en médecine de ville (réseau Sentinelles et SOS Médecins) puis en milieu hospitalier (OSCOUR®). Ce phénomène inhabituel est probablement imputable en partie à un début de circulation du SARS-CoV-2 et/ou à une augmentation du recours aux soins en cas de syndrome grippal, dans le contexte de la pandémie. Le réseau Sentinelles a effectué un travail de correction des taux d'incidence des consultations pour syndrome grippal de façon rétrospective pour les semaines de février à mars afin de prendre en compte l'excès de cas de syndrome grippal signalés en lien avec l'épidémie de COVID-19 (<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.14.2000326>). Les données corrigées montrent une évolution des indicateurs de surveillance des syndromes grippaux lors des semaines 09 à 11-2020 reflétant en partie la circulation du SARS-CoV-2, dans le contexte d'un taux de positivité pour la grippe encore élevé, parmi les prélèvements en médecine de ville.

L'épidémie de grippe 2019-2020, contrairement aux deux dernières saisons, s'est traduite par un impact modéré à la fois en médecine de ville et en milieu hospitalier (passages aux urgences, hospitalisations et admissions en réanimation), et faible en termes de mortalité (http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/28/pdf/2019_28_1.pdf et http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/34/pdf/2018_34_1.pdf). En effet, les épidémies 2017-2018 et 2018-2019 avaient été marquées par un impact de la grippe plus important en termes d'hospitalisations et de mortalité.

Le nombre de signalements des cas groupés d'IRA en collectivités de personnes âgées a été particulièrement bas au cours de la saison 2019-2020. Il est à noter que les modalités de signalement des cas groupés d'IRA ont été modifiées à compter du mois d'octobre 2019. Le signalement, qui s'effectuait par le biais d'un formulaire « papier », s'effectue désormais en ligne sur le portail des signalements du ministère de la santé. Or la dynamique des signalements des cas groupés d'IRA n'a pas suivi la dynamique de l'épidémie de grippe observée via les autres sources de données. Pendant la période de surveillance, il n'a

pas été observé de pic pour les signalements des cas groupés d'IRA mais une augmentation constante du nombre de signalements hebdomadaires. Cela témoigne probablement d'une montée en charge du dispositif de signalement. Il est par conséquent possible que le nombre de cas groupés d'IRA soit sous-estimé pour la saison 2019-2020. Par ailleurs, l'étiologie de l'épisode n'est pas renseignée pour la plupart des signalements reçus, mais il est très probable que l'augmentation des signalements observée à partir du mois de mars soit liée à la progression de l'épidémie de COVID-19 et non à la circulation des virus grippaux.

L'épidémie de grippe 2019-2020 a été marquée par un faible impact en termes de mortalité : il n'a été observé qu'un léger excès de mortalité toutes causes lors de la dernière semaine de l'épidémie (semaine 11-2020), probablement davantage lié à l'épidémie croissante de COVID-19 qu'à la grippe. Par ailleurs, Santé publique France estime que près de 3 700 décès ont été attribuables à la grippe au cours de cette période, chiffre bien inférieur à la moyenne française (environ 9 000 décès par épidémie de grippe depuis 2011-2012). Les caractéristiques des virus grippaux qui ont circulé en France au cours de la saison 2019-2020 peuvent au moins en partie expliquer l'impact modéré de l'épidémie de grippe en termes d'hospitalisations et d'épisodes de cas groupés d'infection respiratoire aiguë en collectivités de personnes âgées et faible en termes de mortalité. En effet, une co-circulation des virus A(H1N1)pdm09 et B/Victoria a été observée, et peu de virus A(H3N2) ont été détectés. Il est à noter que les épidémies de grippe durant lesquelles le virus A(H3N2) circule sont généralement associées à un impact marqué chez les personnes âgées de 65 ans ou plus. Or, les personnes âgées, lorsqu'elles sont touchées, sont celles qui contribuent le plus lourdement à la morbidité sévère et la mortalité liées à la grippe saisonnière. En 2019-2020, l'épidémie de grippe a particulièrement touché les enfants et les jeunes adultes, mais les personnes âgées semblent avoir été relativement épargnées en termes d'hospitalisations et de décès.

A l'heure actuelle, peu de données sont disponibles sur les potentielles interactions du SARS-CoV-2 avec les autres virus respiratoires, dont les virus de la grippe. Les données épidémiologiques disponibles montrent des niveaux de circulation des virus grippaux exceptionnellement bas dans les pays de la zone tempérée de l'hémisphère sud et de la zone tropicale en comparaison avec les années précédentes. Aucune épidémie de grippe n'a ainsi été détectée au cours de l'hiver austral. Il est très probable que les mesures de contrôle de la pandémie de COVID-19 prises par l'ensemble des pays (gestes barrières, mesures de distanciation physique, port du masque, fermeture des écoles, voire confinement de la population, etc.) soient à l'origine de cette situation inédite, sans que l'on puisse toutefois exclure des phénomènes d'interférence virale qui empêcheraient ou limiteraient fortement une circulation concomitante du SARS-CoV-2 et des virus respiratoires saisonniers, comme la grippe. Une grande incertitude demeure quant à ce qui pourrait se passer au cours de la saison hivernale 2020-2021, dans un contexte de recrudescence importante de la circulation du SARS-CoV-2 en Europe. Si, au vu des données épidémiologiques actuelles, la survenue concomitante de deux vagues épidémiques SARS-CoV-2 et grippe semble peu probable, la possibilité de deux épidémies consécutives et non totalement distinctes est à considérer. Il sera donc crucial de pouvoir suivre la dynamique de circulation de ces virus tout au long de la période hivernale. Ainsi, la surveillance de la grippe saisonnière 2020-2021 sera partie intégrante d'un dispositif de surveillance plus élargi des « infections respiratoires aiguës » (IRA) visant à évaluer les fardeaux respectifs liés à ces virus, en particulier le SARS-CoV-2, les virus de la grippe et le virus respiratoire syncytial (VRS). Il sera également particulièrement important de renforcer la couverture vaccinale antigrippale chez les personnes à risque de complications liées à la grippe et les professionnels de santé lors de la campagne de vaccination 2020-2021, afin de limiter autant que possible l'impact qu'une circulation de la grippe cet hiver engendrerait en termes d'hospitalisation et de mortalité, mais également sur l'offre de soins, qui pourrait se conjuguer avec celui de la COVID-19.

Directrice de publication
Geneviève Chêne

Rédactrice en chef
Sibylle Bernard-Stoecklin

Comité de rédaction
Yu Jin Jung
Christine Campèse
Daniel Lévy-Bruhl
Yann Savitch

Contact presse
Vanessa Lemoine
Tél : 33 (0)1 55 12 53 36
presse@santepubliquefrance.fr

Diffusion
Santé publique France
12 rue du Val d'Osne
94415 Saint-Maurice cedex
Tél : 33 (0)1 41 79 67 00
www.santepubliquefrance.fr

Date de publication
13 octobre 2020

[WORLD](#) / [COUNTRIES](#) / FRANCE

Last updated: January 04, 2022, 13:17 GMT



Coronavirus Cases:

10,317,819

Deaths:

124,212

Recovered:

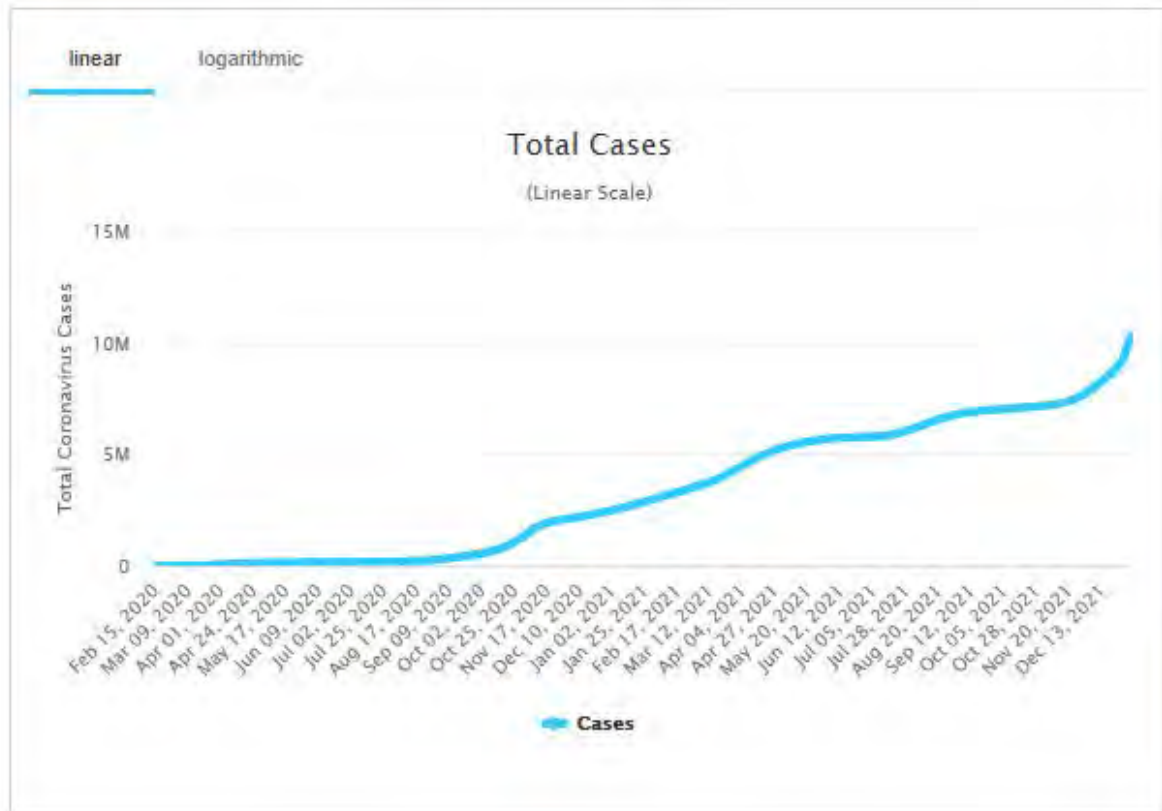
5,162,757

Projections

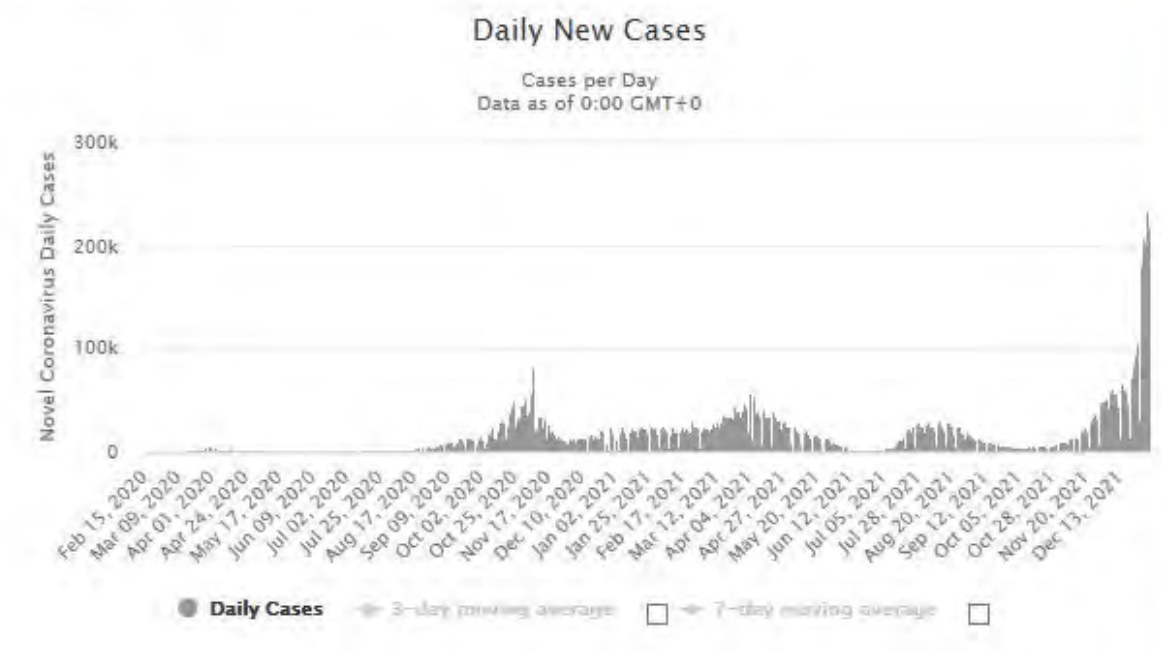


[Learn more about Worldometer's COVID-19 data](#)

Total Coronavirus Cases in France



Daily New Cases in France



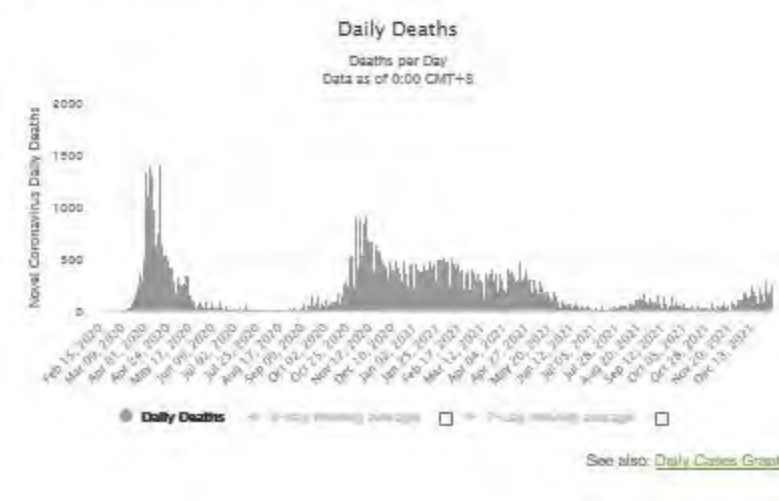
Active Cases in France



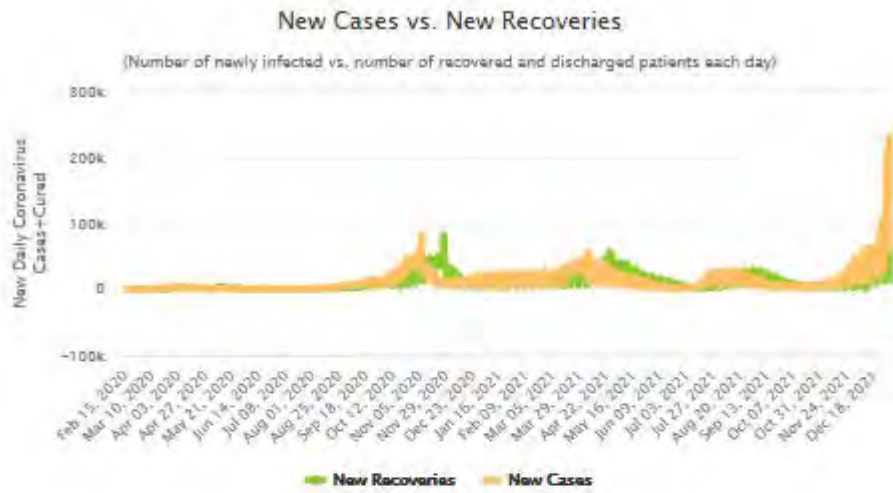
Total Coronavirus Deaths in France



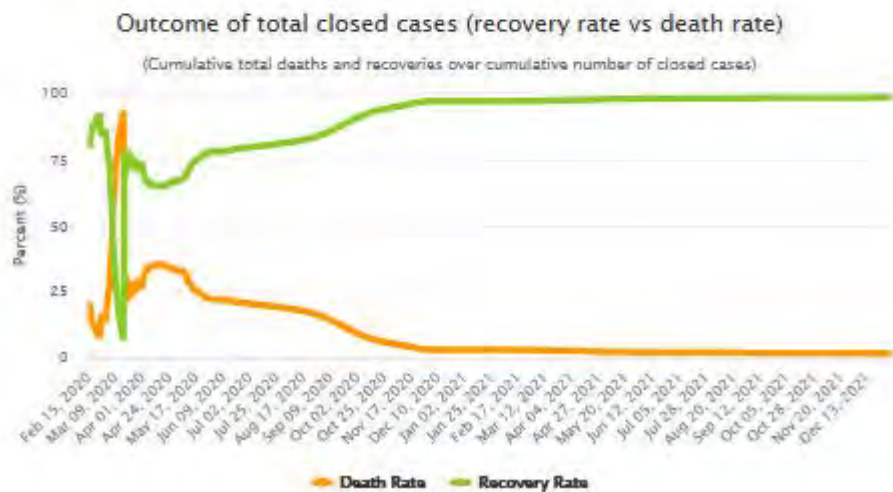
Daily New Deaths in France



Newly Infected vs. Newly Recovered in France



Outcome of Cases (Recovery or Death) in France





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 March 2018
EMA/CAT/80183/2014
Committee for Advanced Therapies (CAT)

Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products

Draft agreed by CAT drafting group	April 2014
Draft agreed by BWP and SWP	May 2014
Draft agreed by guideline consistency group	February 2015
Adoption by CAT	February 2015
Adoption by CHMP for release for consultation	March 2015
End of consultation (deadline for comments)	31 August 2015
Draft agreed by CAT drafting group	July 2017
Draft agreed by BWP	July 2017
Draft agreed by SWP	October 2017
Draft agreed by guideline consistency group	February 2018
Adoption by CAT	February 2018
Adoption by CHMP	March 2018

This guideline replaces the note for guidance on quality, non-clinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (CPMP/BWP/3088/99)

Keywords	<i>Gene therapy medicinal products, advanced therapy medicinal products, quality, non-clinical, clinical.</i>
-----------------	---



Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products

Table of contents

Executive summary	5
1. Background.....	6
2. Scope	7
3. Legal basis	7
4. Quality	8
4.1 General Information on the GTMP	8
4.1.1 Vector Design.....	8
4.1.2 Development genetics	9
4.2 Drug Substance.....	11
4.2.1 Manufacture.....	11
4.2.1.1 <i>Description of manufacturing process and process controls</i>	11
4.2.2 Control of materials	12
4.2.2.1 <i>Starting materials</i>	12
4.2.2.2 <i>Raw materials</i>	14
4.2.3 Characterisation of the drug substance.....	15
4.2.3.1 <i>Elucidation of structure and other characteristics</i>	15
4.2.3.2 <i>Biological activity</i>	16
4.2.3.3 <i>Impurities</i>	16
4.2.4 Specifications for the drug substance	17
4.3 Drug Product.....	19
4.3.1 Description of the product and pharmaceutical development	19
4.3.2 Manufacturing of the Drug product and process controls.....	19
4.3.3 Excipients.....	19
4.3.4 Characterisation for the Drug Product.....	20
4.3.5 Drug Product specification	20
4.4 Process development and process validation for drug substance and drug product... 20	
4.5 Analytical Method, Validation and Reference Standards for drug substance and drug product.....	21
4.6 Stability for drug substance and drug product	22
4.7 Adventitious agent safety evaluation	22
4.7.1 Non-viral adventitious agents.....	22
4.7.2 Viral and non-conventional adventitious agents	23
5. Non-Clinical development	23
5.1 Introduction.....	23
5.1.1 General principles.....	23

5.1.2	Characterisation	24
5.1.3	Methods of analysis	24
5.2	Animal species/model selection	25
5.3	Pharmacology	26
5.3.1	Primary pharmacodynamic.....	26
5.3.2	Safety pharmacology	27
5.4	Pharmacokinetics.....	28
5.4.1	Biodistribution studies	28
5.4.2	Shedding.....	30
5.4.3	Other pharmacokinetic studies	30
5.5	Toxicology	30
5.5.1	Toxicity study design	31
5.5.2	Genotoxicity.....	31
5.5.2.1	Insertional mutagenesis	31
5.5.2.2	Vector-Specific Considerations	32
5.5.3	Tumourigenicity.....	33
5.5.4	Other toxicity studies	33
5.5.5	Reproductive and developmental toxicity	34
5.5.6	Local tolerance	34
5.6	Drug interactions	34
6.	Clinical Development.....	35
6.1	General Considerations.....	35
6.2	Pharmacokinetic studies	36
6.2.1	Shedding studies	36
6.2.2	Biodistribution studies	37
6.2.3	Pharmacokinetic studies of the transgene product (e.g. expressed proteins or genomic signatures).....	37
6.3	Pharmacodynamic studies.....	37
6.4	Dose selection and schedule.....	38
6.5	Immunogenicity	38
6.6	Efficacy	38
6.7	Clinical safety	39
6.8	Pharmacovigilance and Risk Management Plan	40
7.	DEFINITIONS - GLOSSARY	41
8.	REFERENCES	43

ABBREVIATIONS

AAV	Adeno Associated Virus
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
CTD	Common Technical Dossier
DP	Drug product
DS	Drug substance
DNA	Deoxyribonucleic acid
GMO	Genetically modified organisms
GTMP	Gene Therapy Medicinal Products
ICH	International Council for Harmonisation
MAA	Marketing Authorisation Application
MCB	Master Cell Bank
NAT	Nucleic acid amplification technique
PCR	Polymerase Chain Reaction
Ph.Eur.	European Pharmacopoeia
RCV	Replication Competent Viruses
RNA	Ribonucleic acid
TSE	Transmissible Spongiform Encephalopathy
WCB	Working Cell Bank

Executive summary

This guideline is a revision of the Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical aspects of gene transfer medicinal products (CPMP/BWP/3088/99), which was published in 2001. It defines scientific principles and provides guidance for the development and evaluation of Gene Therapy Medicinal Products (GTMPs) intended for use in humans and presented for Marketing Authorisation Application (MAA). Its focus is on the quality, safety and efficacy requirements of GTMPs.

The revision addresses the issues identified from marketing authorisations, scientific advice and clinical experience with GTMPs. The revised guideline also takes in account the legal and technical requirements as laid down respectively in Regulation (EC) No 1394/2007 on Advanced Therapy Medicinal Products and the Commission Directive 2009/120/EC amending Annex I Part IV of Directive 2001/83/EC. As a consequence of the new GTMP definition, this revision does no longer include guidance for DNA vaccines (against infectious diseases)¹. Also, guidance for genetically modified cells is no longer included in the revised guideline².

The quality section addresses mainly the specific requirements for the development and manufacture of a GTMP. In this revision, this has been completely reworked to give guidance on design, manufacture, characterisation and testing of a wider spectrum of delivery vectors (novel viral vectors, non-viral and bacterial vectors). This section has also been formatted using the CTD headings, aiming to provide clear instructions to the applicants how to structure the MAA for their product.

The non-clinical section addresses the non-clinical studies required to support a marketing authorisation application. Non-clinical studies should aim to generate information to select the dose for the clinical trials and to support the route of administration and the application schedule. They should also demonstrate that the observed effects are attributable to the GTMP. The non-clinical section provides extended guidance on the selection and development of non-clinical *in vitro* and *in vivo* (animal) models.

The clinical section addresses the requirements for studying, as far as possible, the pharmacological properties of the GTMP itself and the transgene product. The requirements for efficacy studies emphasise that the same principles apply as for the clinical development of any other medicinal product, especially those of current guidelines relating to specific therapeutic areas. The clinical section further addresses the safety evaluation of the product as well as the principles for follow up and the pharmacovigilance requirements. In the revision, the guidance on pharmacological, efficacy and safety studies has been updated, e.g. amending the requirements for biodistribution and shedding studies of the vector, introduction of specific requirements for pharmacokinetics studies of the transgene product, expanding the requirements for efficacy studies and focusing on clinical safety endpoints rather than description of the vector biology leading to safety concerns.

¹ A dedicated guideline for viral vectored vaccines has been developed (CHMP/VWP/141697/2009)

² A guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells is available (CHMP/GTWP/671639/2008)

1. Background

Gene therapy medicinal products (GTMPs) generally consist of a vector or delivery formulation/system containing a genetic construct engineered to express a specific transgene ('therapeutic sequence')³ for the regulation, repair, replacement, addition or deletion of a genetic sequence. The active substance is the nucleic acid sequence(s), or genetically modified microorganism(s), virus(es) or cells. The active substance may be composed of multiple elements. By using such gene therapy constructs, *in vivo* genetic regulation or genetic modification of somatic cells can be achieved. Vectors used in GTMPs can be engineered to target specific tissues or cells or to ensure the safety of the GTMP (deletion of genes associated with virulence, pathogenicity, immunotoxicity or replication-competence).

This guideline addresses the requirement for a marketing authorisation application (MAA) of non-cell based GTMPs, which fall broadly into 3 groups:

- Viral vectors;
- DNA vectors e.g. plasmid DNA, Chromosome-based vectors, e.g. iBAC, S/MAR and transposon vectors;
- Bacterial vectors e.g. modified *Lactococcus* sp, *Listeria* sp and *Streptococcus* sp.

Whatever the grouping system, all these active substance(s) are of biological origin.

By far the most common vector systems used for gene therapy to date have been viral vectors and plasmid DNA vectors. Viral vectors may be replication defective, replication competent or replication-conditional, each type requiring specific consideration with regard to design and safety. Plasmid DNA vectors may be administered either in a simple salt solution (referred to as "naked" DNA) or may be complexed with a carrier or in a delivery formulation.

The same vectors can be used as starting materials for the manufacture of genetically modified cells. In that situation, full information on the vector should be provided and the information should be presented accordingly in the Module 3 (in the section Control of Materials).

Historically many gene therapy approaches have been based on expression of a transgene encoding a functional protein (i.e. the transgene product). Newer tools include directly acting nucleic acid sequences such as microRNA, RNAi via short hairpin RNAs (shRNA), molecular scissor and gene editing approaches such as CRISPR-Cas, Zinc finger nucleases (ZFNs) or TALENs. These may affect repair, addition or deletion of a genetic sequence via gene silencing, exon skipping, gene regulation, gene knockdown and nucleotide changes. The term 'therapeutic sequence' is used in this guideline to reflect the diversity of these approaches and refers to any nucleic acids sequences that may be used in gene therapy.

It is recognised that this is an area under constant development and this guidance should be applicable to any novel product as appropriate.

³ Throughout this guideline, **transgene** is used when referring to the therapeutic sequence and **transgene product** when referring to the product transcribed from the therapeutic sequence.

2. Scope

This guideline outlines requirements for a MAA^{4 5}. A separate guidance for investigational Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) will be made available.

This guideline is applicable to GTMPs containing recombinant nucleic acid sequences (e.g. DNA vectors) or genetically modified micro-organisms or viruses. This may include gene editing tools, listed above if they contain recombinant elements, e.g. delivery vectors.

This guideline does not address the requirement for the Environmental Risk Assessment (ERA) for genetically modified organisms. Applicants should consult the specific guidelines related to ERA (see section 8).

This guideline does not apply to medicinal products containing genetically modified cells (allogeneic or autologous somatic cells modified *ex vivo* or *in vitro* with a gene therapy vector prior to administration to the human subject) as they are covered in the guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (EMA/CAT/GTWP/671639/2008). However, the principles outlined here apply to the vectors used in the modification of such cells.

Some gene editing approaches may lie outside the definition of a GTMP. Despite this, many of the considerations regarding design and safety presented in this guideline might still be relevant to the resulting medicinal products. The same applies to chemically synthesised therapeutic sequences.

3. Legal basis

ATMPs, as established by Regulation (EC) 1394/2007, include gene therapy medicinal products, somatic cell therapy, tissue engineered medicinal products and combined ATMPs for human use.

Part IV of the Annex I to Directive 2001/83/EC, as amended by Commission Directive 2009/120/EC includes the definition of a GTMP, the technical requirements for GTMPs and the definitions of starting materials and introduces the principle of risk-based approach that may be applied to determine the extent of quality, non-clinical and clinical data to be included in the MAA.

This guideline should be read in conjunction with all relevant European guidelines, reflection papers, and International Conference of Harmonisation (ICH) guidelines applicable to GTMPs and European Pharmacopoeia (Ph.Eur.) requirements. References to the relevant guidelines and reflection papers are made within the relevant sections of this document and are listed in section 8.

⁴ For the MAA the data must be presented in accordance with the standard Common Technical Document (CTD). The data submitted in Module 3 (Quality development) should be consistent with and complement other parts of the dossier, in particular Module 1.6.2 (GMO Environmental Risk Assessments), Module 2.2 (Risk-based Approach), and 4 (Non-clinical data).

⁵ This guideline follows the CTD headings whenever possible.

4. Quality

For any GTMP MAA, the dossier must be divided into a Drug Substance (DS) and a Drug Product (DP) sections, even though the manufacturing process for GTMPs may not conform to the traditional drug substance/drug product format. A pragmatic approach can be taken, keeping the DP section short, e.g. consisting only of the formulation step.

4.1 General Information on the GTMP

The name proposed for the DS, and whether it is descriptive of the substance should be explained; an INN (WHO International Non-proprietary Name), if available, should be provided. The trade name proposed for the drug product should be stated.

A full description of the GTMP should be given. The clinical indication for the product and the *in vivo* mode of action should be stated: in this context an explanation of the design of the vector should be given along with an outline of the role of individual components and the therapeutic sequence(s). Diagrams should be used to illustrate the description as necessary. The therapeutic sequence(s), junction regions and regulatory elements should be provided.

Any component which has been added to ensure delivery, regulation, expression or safety of the GTMP construct should be described.

4.1.1 Vector Design

The choice of a vector system will depend in part on the proposed clinical indication, mechanism of action, method of administration and frequency of administration (i.e. potential need for retreatment). Consideration should further be given to the selectivity and transduction/transfection efficiency of the vector for the target cells, and the expression and functional activity of the therapeutic sequence(s).

Factors to consider in the development of a successful gene therapy include: vector uptake by the target cells, transport and uncoating, vector or sequence persistence, sustained transcription/expression of the transgene, tissue-specific transcription or expression, pre-existing or induced immunity to vectors and protein expressed from the transgene, and scalability of the vector system.

For products based on viral or bacterial vectors, considerations should be given to:

- i) Pathogenicity and virulence in man and in other animal species of the parental organism and the vector components and, the deletion of virulent determinants where appropriate;
- ii) The minimisation of non-essential accessory vector components or engineering of viral proteins to render, where necessary, the viral vector replication defective;
- iii) The use of production and packaging cell lines with no or minimal sequence homology with the vector.
- iv) The minimisation of vector sequence homology with any human pathogens or endogenous viruses, thus reducing the risk of generating a novel infectious agent or Replication Competent Virus (RCV).
- v) Tissue tropism;

- vi) Transduction efficiency in the target cell population or cell type, e.g. whether the cells are dividing or terminally differentiated or are expressing the appropriate viral receptor for internalisation;
- vii) The presence and persistence of the viral gene sequence(s) important for anti-viral chemotherapy of the wild type virus;
- viii) The tissue specificity of replication;
- ix) Germline transmission.

For integrating vectors, consideration should be given to the risk of insertional mutagenesis (see: *Reflection paper on clinical risks deriving from insertional mutagenesis*). For replication deficient viral vectors, demonstration of replication incompetence begins with a clearly documented strategy to render the viral vector replication incompetent. The possibility of any recombination events leading to RCV or replication via *trans* regulation should be discussed. The absence of RCV is then tested on the drug substance, intermediates where appropriate, as well as any packaging/producer cell lines. Screening for RCVs should be in accordance with Pharmacopoeial recommendations, using a suitably sensitive detector cell line and appropriate passage numbers. Based on the application of the risk-based approach, e.g. taking into consideration the experience with the same cell line and vector, the applicant can justify the stage of production at which RCV testing will be performed.

For RCV vectors or replication-conditional viral vectors, a clear rationale for the construct and the individual genetic elements that control replication should be provided with regard to its safe use for the proposed clinical indications. Consideration should be given to the following factors with regard to the acceptability of using a RCV as a GTMP:

- i) That replication competence is required for the efficacy of the medicinal product;
- ii) That the vector does not contain any element(s) known to induce oncogenicity/tumourigenicity in humans;
- iii) That if the parental viral strain is a known pathogen, the infectivity, virulence and pathogenicity of the RCV should be determined after the desired genetic manipulations and justified for the safety of its use;
- iv) The tissue specificity of replication.

For viral vectors which are selected on the basis of their organ/tissue tropism, evidence should be provided on the selective transduction/expression of the inserted gene or an appropriate reporter gene at the desired site. This should inform the design and development of biodistribution studies (see also non-clinical sections 5.2 and 5.4.1).

4.1.2 Development genetics

For all vectors, documentation of the origin, history and biological characteristics of the parental virus or bacterium should be provided. If historic information about the vector origin is limited, an understanding of the potential implications of the gaps in knowledge should be provided, for example via a risk assessment.

- All the genetic elements of the GTMP should be described including those aimed at therapy, delivery, safety, control and production and the rationale for their inclusion should be given.

- For plasmid DNA (including plasmids delivered via bacterial vectors and plasmid used to generate RNAs): the plasmid backbone, transgene and selection gene and any other regulatory sequences should be described and the full nucleotide sequence should be provided.
- For viral vectors: elements to be described include, but are not limited to, the virus backbone, transgene and regulatory sequences. The entire genome should be sequenced at a level comparable to a production batch unless otherwise justified.
- For bacteria: if applicable, details of plasmid origin, identification and isolation as well as the nucleotide sequences and functions (including regulative and coding capacity) should be given. The origin and key feature of the genome of the bacteria should be described. Full sequencing of the bacterial genome is not required, however, sequences for engineered regions of the genome may need to be provided.

Additional requirements can be found in the general chapter of the Ph.Eur. 5.14 Gene transfer medicinal products for human use.

Inclusion in the therapeutic sequence of any intended modification(s) to wild-type sequences, e.g. codon optimisation, site-specific mutations, deletions and rearrangements should also be detailed. Where applicable, sequence deviations from the published databases should be highlighted and discussed. For a therapeutic sequence which incorporates transcriptional elements to control the expression of a transgene, e.g. in a temporal or tissue-specific manner, summary evidence should be provided to demonstrate such specificity from a product characterisation and control viewpoint.

DNA elements used for selection should be justified. The use of antibiotic resistance genes in final GTMP should be avoided if possible and where not possible, justified.

It is essential to purify and characterise the genetic material as thoroughly as possible before batch analysis and use. The likelihood of any cross-contamination e.g. by recombination with endogenous sequences in the cell substrate used during construction or production should be evaluated. Contamination of the final GTMP with sequences present during manufacture, e.g. read-through from production vectors should be considered. Steps should be taken in design and construction to minimize or eliminate such events.

Data on the control and stability of the vector and the therapeutic sequence(s) during development and in production should be provided. The degree of fidelity of the replication systems should be ensured as far as possible and described in order to ensure integrity and homogeneity of the amplified nucleic acids. Evidence should be obtained to demonstrate that the correct sequence has been made and that this has been stably maintained during any amplification so that the therapeutic sequence remains unmodified

Cells used in amplification of the genetic material should be fully characterised; the history of the cell line, its identification, characteristics and potential viral contaminants should be described. Special attention should be given to the possibility of contamination with other cells, bacteria, viruses or extraneous genetic sequences. Appropriate process validation studies will contribute to demonstration of genetic stability during production.

Full details of the construction of any packaging/producer cell line or helper virus should be provided. Details should include the origin, identity and biological characteristics of the packaging cell line or helper virus together with details of the presence or absence of endogenous viral particles or sequences. If historic information about the cell line origin is limited, an understanding of the potential implications of the gaps in knowledge should be gained, for example via a risk assessment.

Where, during development, changes to the design of the vector are made to obtain new improved product characteristics, principles outlined in the *Reflection paper on changes during development of gene therapy medicinal products* and *ICH guideline Q5E* should be taken into consideration.

4.2 Drug Substance

4.2.1 Manufacture

Vectors should be produced from well characterised bacterial or virus seeds and/or cell banks. Master and working seed/cell banks should be established, and subjected to an appropriate quality control strategy (see 4.2.2.1). Appropriate control of the risk of contamination with adventitious agents is essential to ensure microbiological safety of the product.

Production may involve the establishment of working virus seeds before inoculation of the production cell culture or may involve the use of DNA plasmids to transfect the production cell culture in addition to or instead of infection with a virus. The number of passages between the working seed/cell lot and vector production should not exceed that used for production of the vector used in clinical studies, unless otherwise justified.

Different substrates used for production might include primary cells, diploid cells, and/or continuous cell lines. The rationale for the use of a particular substrate should be provided. Where genetically engineered cells are used for production, principles outlined in *ICH guideline Q5D* should be applied.

An effective purification process should be in place to reduce or eliminate impurities to acceptable levels (see 4.2.3.3). Contamination of the final GTMP with manufacture derived sequences, such as read-through from production vector or contamination with helper sequences should always be considered. Ideally steps should be taken in production to minimise or eliminate these.

In some cases, there may be minimal downstream processing of viral vectors. In such cases, the absence of purification steps to reduce product and process related impurities will need to be robustly justified based on technical considerations, product quality and clinical safety and efficacy. The use of purification steps is encouraged for all gene therapy vectors.

Substances such as diluents or stabilisers or any other excipients added during preparation of the final vector or final product should be shown not to impair the efficacy and safety of the vector in the concentrations employed.

4.2.1.1 Description of manufacturing process and process controls

A clear definition of DS should be provided. A flow diagram should be provided to illustrate the manufacturing route from the bacterial seed, virus seeds and/or cell banks or sources of nucleic acids up to drug substance. The diagram should include all steps (i.e. unit operations) of the manufacture of the purified drug substance, including inoculation, fermentation/culture, harvesting, clarification, pooling, purification and concentration.

It is imperative that process parameters and control procedures are implemented that ensure an acceptable level of consistency of production conditions and of the expected product, at least within the parameters of the clinically tested batches. Unintended variability, for example in culture conditions or inoculation steps during production may cause alteration to the product, reduce the yield of product and/or result in quantitative and qualitative differences in the quality of the DS or the impurities present.

For the process description, information should be included on individual process steps, for example scale, culture media, additives and major equipment. For each stage of the DS manufacturing process, all relevant information (such as DNA and virus concentrations, cell densities, cultivation times, holding times, process intermediates and temperatures as appropriate) should be provided. Critical steps and critical intermediates should be identified and acceptance criteria should be set and justified.

For non-replication competent viral vectors and conditionally replicating virus vectors, information should be provided on process parameters, and controls and testing conducted to prevent infection/contamination of the packaging cell line by wild-type, helper or hybrid viruses which might lead to the formation of replication competent recombinant viruses during production. For non-replication competent viral vectors, the absence of RCV should be demonstrated with an assay of suitable sensitivity.

The manufacturing process must be set up to minimise the risk of microbiological contamination.

To ensure the control and consistency of the drug substance process and product at the end of harvest, analytical and control parameters should be developed and established. These may include, but are not limited to, the following: number of passages, growth rates and viability, bioburden and endotoxin, identity (desired transgene and vector), purity and yield. If testing is made more sensitive by initial partial processing (e.g. unprocessed bulk may be toxic in test cell cultures, whereas partially processed bulk may not be toxic) then this should be explained in the MAA. Sensitive molecular methods may be used as alternatives to test for the presence of specific extraneous viral sequences.

For viral vectors, titre and particle to infectivity ratio should be determined on harvests and minimum acceptable titres should be established. Tests for replication competent viruses may be necessary for certain replication-defective or conditionally replicating viral vectors. For products containing replication-deficient viruses, a test to detect replication competent viruses in supernatant fluids of producing cells and in the viral fraction at appropriate stages of production is essential.

A clear definition of a batch of drug substance should be provided, including details on batch size and scale of production. An explanation of the batch numbering system, including information regarding any pooling of harvests or intermediates should be provided.

Where nucleic acid constructs are complexed with polycations, proteins, polymers or are linked to carriers, details of the production process, parameters and controls for all components of the final gene therapy vector should be provided (see 4.2.2.1).

4.2.2 Control of materials

4.2.2.1 Starting materials

All starting materials⁶ used for manufacture of the active substance should be listed and information on the source, quality and control of these materials must be provided. The establishment of bacterial/cell/virus seed or bank(s) is expected for starting materials which are bankable. The source and history of the cells or bacterial or virus seeds used for generation of the respective banks should be described and genetic stability of the parent material demonstrated.

All starting materials, including master and working cell banks and viral seeds should be appropriately characterised and monitored (e.g. according to the concepts outlined in *ICH guideline Q5D*). Evidence

⁶ For more information what constitutes a starting material for a GTMP, see Annex to directive 2009/120/EC, Part IV, 3.2.: Specific requirements for gene therapy medicinal products

of freedom from contamination with adventitious agents is essential. For all starting materials, the absence of microbial/viral and fungal contaminants should be ensured through testing after expansion to the limit of *in vitro* cultivation used for production (see *ICH guidelines Q5A, Ph.Eur. 5.14* and cross-reference to *Ph.Eur. 5.2.3* and *Ph.Eur. 2.6.16*).

Where materials of ruminant origin are used in preparation of the master and working seeds or cell banks, compliance with relevant Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) note for guidance is required. The guideline on the use of bovine serum should also be consulted, where appropriate.

Applicants should also have regard to the guideline on the use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products where applicable.

Where applicable, genetic stability of the starting materials should be demonstrated at the beginning and the end of the culturing process.

The following sections provide an indication of the tests expected to be conducted on different types of starting material but do not provide an exhaustive list as the tests required will be essentially product- and production process-specific:

i) Virus seed banks

Control of virus seed banks should include identity (genetic and immunological), virus concentration and infectious titre, virus genome integrity, expression of the therapeutic sequences, biological activity of therapeutic sequence or the derived product (protein or RNA), sterility (bacterial, and fungal), absence of mycoplasmas and spiroplasmas (in case insect cells are used during virus seed production), absence of adventitious/contaminating virus and absence of replication competent virus (where the product is replication deficient or replication conditional), inter-vial homogeneity and other relevant characteristics of the virus seed bank. Complete sequence of the therapeutic and the regulatory elements and, where feasible, the complete sequence of the virus in the seed bank should be confirmed as part of the characterisation (see *Ph.Eur. 5.14* and *Ph.Eur. 2.6.16*).

ii) Eukaryotic Cell Banks

Testing conducted on producer/packaging cell lines (organised in a cell bank system described above) should include identity, purity, cell number, viability, strain characterization, genotyping/phenotyping, and if appropriate verification of the plasmid/transgenic/helper sequence structure (e.g. restriction analysis or sequencing), genetic stability, copy number, identity and integrity of the introduced sequences.

Testing of the producer/packaging cell bank for presence of adventitious viruses should be conducted according to the principles of *ICH guideline Q5A*, and *Ph.Eur. 5.2.3* and *5.1.7* should be followed as indicated in *Ph.Eur. 5.14*. Tests for contaminating and endogenous viruses, including wild-type forms of any viral vectors used, should be included if appropriate. The absence of bacterial and fungal contamination, as well as mycoplasma and spiroplasma (insect cells), should be determined.

For the packaging cell lines, detailed descriptions of their design, construction, production and the banking system used should be provided.

iii) RNA or DNA Vectors and plasmids

Testing of RNA and DNA vectors, plasmids or artificial chromosome DNA should include tests for genetic identity and integrity including confirmation of the therapeutic sequence and regulatory/controlling sequences, freedom from extraneous agents, sterility and endotoxin levels. The presence/absence of specific features such as CpG sequences should be confirmed by suitable methods.

iv) Bacterial cell banks

Bacterial cell banks should be tested for phenotypic and genomic identity. The presence/absence of inserted/deleted sequences necessary for the safe use of the GTMP should be confirmed. The immunological identity including the genetically modified components should be determined, for instance by serotyping. Absence of contaminating bacteria, contaminating plasmids and contaminating bacteriophage particles that can infect the bacterial producer strain, fungal sterility, and inter vial homogeneity of cell bank stocks should be assured. For transformed bacterial cell banks testing should include presence of plasmid or genome sequences containing the therapeutic sequence and associated regulatory/control elements, plasmid copy number and ratio of cells with/without plasmids. The principle described in *ICH guideline Q5D on derivation and characterisation of cell substrates* should also be considered.

v) Complexing materials

Complexing materials (such as nanoparticles or lipids) used during the manufacturing of the drug substance are considered as starting materials and have to be qualified for their intended purpose. The quality and purity of the complexing materials is essential for the later quality of the GTMP, therefore the appropriate characterisation and specification of the complexing material(s) is considered vital as well as the in process controls described above. The level of information to be provided will depend on nature of the complexing material and resulting DS. Use of multiple sources (e. g. animal, plant, synthetic sources) or suppliers for the complexing materials would require that information be provided for each, along with additional characterisation and comparability studies to demonstrate equivalence of batches (physico-chemical and purity profile and complexing performances) manufactured with each source or supplier.

4.2.2.2 Raw materials⁷

A complete description, including source, characteristics and testing of all materials used during manufacture should be provided. Data should be provided to demonstrate that all materials used during production are of suitable quality and consistent between batches and/or between suppliers, in case multiple sourcing is envisaged for some of them. Reference is given to the general chapter of the Ph. Eur. on raw materials of biological origin for the production of cell-based and gene therapy medicinal products (*Ph.Eur. 5.2.12*). Information should be provided on the residual level of raw materials (or significant components of raw materials such as helper virus/packaging sequences or media) in the final GTMP, and an assessment of the significance of these residuals should be made.

For the helper viruses, detailed descriptions of their design, construction, production and the banking system used should be provided, with the same level of detail and amount of confirmatory data, as is required for the starting materials addressed in 4.2.2.1.

All raw materials consisting of animal tissue or fluids or containing product of animal origin or materials which have come in contact during production with materials of human or animal origin should comply with the relevant *TSE note for guidance* and with viral safety and microbial safety requirements (e.g. *Ph.Eur. 5.1.7 and 5.2.12*). Penicillin, all other β -lactam antibiotics and streptomycin should neither be used during production nor added to the final product as they are known to provoke sensitivity in certain individuals. This would also apply to other toxic reagents such as ethidium bromide.

⁷ The Annex I to Directive 2001/83, Part IV, defines the raw materials for ATMPs as follows: Materials used during the manufacture of the active substance (e.g. culture media, growth factors) and that are not intended to form part of the active substance shall be considered as raw materials.

4.2.3 Characterisation of the drug substance

Characterisation studies should be conducted throughout the development process, resulting in a comprehensive picture and knowledge of the GTMP, which takes the individual components (including starting materials, intermediates, drug substance and drug product) into full consideration. Characterisation of the vector should include all components, but in particular those present in the final product to be administered. Characterisation data could encompass data obtained throughout the development and/or manufacturing process. Clear identification of the batches (development, pilot, full scale) used for characterization studies should be made. Batches used for setting specification should be based on manufacturing experience during clinical development (see 4.2.4).

An extensive characterisation of the DS should be established in terms of genotypic and phenotypic identity, purity, biological potency/therapeutic sequence activity, infectivity/transduction efficiency and suitability for the intended use, unless otherwise justified.

Characterisation studies should use a range of orthogonal state-of-the-art techniques including molecular, biological and immunological tests. The methods used should be described.

4.2.3.1 *Elucidation of structure and other characteristics*

The data confirming the sequence of the therapeutic gene and genetic elements required for selectivity/regulation/control of the therapeutic sequence should be provided. Mapping data, e.g. via restriction endonucleases, should be provided to complement sequence data and transcription/translation elements and open reading frames analysed. It should be demonstrated that there is no inclusion of known oncogenic/tumourigenic sequences. Tests should be included to show integrity and homogeneity of the recombinant viral genome or plasmid and the genetic stability of the vector and therapeutic sequence. Phenotypic identity and analysis of the therapeutic sequences and selectivity/regulatory elements delivered by the vector should be included.

Physicochemical characteristics such as refractive index, particle or molecular size average and distribution, and aggregation levels should be determined in characterization studies.

For viral vectors the tissue tropism, infectivity (in a variety of cell cultures), virulence, replication capacity, ratio of infectious to non-infectious particles, and immunological characteristics where appropriate should be documented. Mean particle size and aggregates should be analysed. For viral vectors, insertion sites should be determined where appropriate and the potential for insertional mutagenesis established and associated risks fully evaluated.

For plasmids, the transfection efficiency and copy number should be demonstrated in the relevant cell type(s) and the different plasmid forms should be identified and quantified. The ratio of circular to linear forms, the locations of replication origins, and, if relevant to the design of the product, the presence or absence of CpG sequences should be demonstrated.

For a complexed nucleic acid vector, the characteristics of the vector, the complexing components and the resulting complexed nucleic acid sequence should be investigated. This includes the structure of the complex and the interaction between the vehicle(s) (see 4.2.2) and the negatively charged DNA. The properties of the complexing/delivery systems should be adequately characterised and include: form, particle size distribution, surface charge, stability under a given condition or in a particular biological environment such as the one expected for the transfection step, and distribution of nucleic acid within the complexing structure. Suitable tests should be included to establish, for example, that complexed nucleic acid has the desired biochemical and biological characteristics required for its intended use.

For bacterial vectors, the sequence data of the therapeutic and genetic elements required for selectivity/regulation/control of the therapeutic sequence should be provided. Mapping data, e.g. using restriction endonucleases, should be provided to complement sequence data and transcription/translation elements and open reading frames analysed. The presence/absence of inserted/deleted sequences necessary for the safe use of the GTMP should be confirmed. It should be demonstrated that there is no inclusion of known oncogenic/tumourigenic sequences. The integrity and homogeneity of the recombinant bacterial genome or plasmid and the genetic stability of the bacterial vector and therapeutic sequence should be investigated. For transformed bacteria, testing should include the presence and the sequences of plasmid and associated regulatory/control elements, plasmid copy number and ratio of bacteria with/without plasmids. Phenotypic identity, immunological identity (including the genetically modified bacterial components) and analysis of the therapeutic sequences and selectivity/regulatory elements delivered by the bacterial vector should be included. The absence of contaminating bacteria and bacteriophages, fungal sterility, and inter vial homogeneity of cell bank stocks should be assured.

4.2.3.2 Biological activity

The intended action of regulating, repairing, replacing, adding or deleting a genetic sequence should be demonstrated. The *in vitro* biological activity of all transgene(s) and any other expressed sequences should be determined. The level of transgene expression, associated biological activity, and factors associated with the proposed mechanism of action of the vector/delivery system including maintenance of the therapeutic sequence in the target cell should be analysed. Any selectivity claimed for the host range and tropism of a viral vector or selectivity of delivery of complexed nucleic acid should be demonstrated, as should selectivity of transgene expression where it is claimed (see also section 5.3.1).

4.2.3.3 Impurities

Potential impurities in the DS and/or DP will be influenced by the nature of the product and the choice of production/manufacturing process. These include host cell proteins, host cell DNA, helper viruses/sequences, packaging viruses or sequences, residues of biological materials introduced during productions such as bovine serum or albumin, antibiotics, leachables from equipment, endotoxins, replication competent vector, and any proteins co-expressed with the transgene. Additional impurities needing consideration may include hybrid viruses in the case of virus vector production, lipids and polysaccharides in the case of production systems which involve bacterial fermentations, and RNA and chromosomal DNA in the case of plasmid purification.

Product-related impurities, such as vectors with deleted, rearranged, hybrid or mutated sequences should be identified and their levels quantified. The possibilities for co-packaged extraneous DNA sequences being present in the vector should be explored. Reference should be made to potential degradation during the manufacturing process affecting key properties of the vector such as infectivity/non-infectious forms, plasmid forms with reduced transduction efficacy, or degradation of nucleic acid complexes through, for example, oxidation or depolymerisation. In the case of vectors designed to be replication deficient or conditionally replicating, the absence of replication competent vector should be demonstrated and/or conditional replication demonstrated.

Process-related impurities include residues of starting materials (residual DNA and residual host cell protein from each cell bank), raw materials (culture reagents, purification reagents and equipment materials, helper viruses and helper virus nucleic acid used in production), adventitious agents (see section 4.7) and leachables and extractables from the process.

In the case of complexed nucleic acids, by-products/impurities arising from the formation of the complex during production should be addressed with respect to their impact on safety and performance of the complex when administered to the patients.

The characterisation data generated should serve as input into the specification setting for drug substance and drug product along with data from batch analysis (see 4.2.4). In the case of drug substances which are combined with materials acting as carriers or supports the characterisation studies should be repeated for the substance in the combined state. The nature and strength of the combination involved should be explored in the studies.

4.2.4 Specifications for the drug substance

The criteria for acceptance or rejection of a production batch must be provided. DS specifications should be given and justified according to principles outlined in *ICH guideline Q6B*.

A specification table (including parameters, methods and specifications or criteria for acceptance) should be provided. The specifications for the drug substance should normally encompass tests for identity, purity, content, activity, sterility, endotoxin level and mycoplasma. Tests indicated in relevant sections of *Ph.Eur. 5.14* should be considered in the specifications or any departure or omission justified. The analytical methods should be relevant and techniques validated.

The following sections provide an indication of the tests expected to be included in the set of specifications but do not provide an exhaustive list as the tests required will be essentially product- and production process-specific (see *ICH guideline Q6B, Ph.Eur. 5.14 and Ph. Eur. 2.6.16*).

- Identity and integrity

The genetic identity and integrity of the drug substance should be assured using tests that identify both the therapeutic sequence and the vector. Such tests might include DNA sequencing or restriction enzyme mapping and immunological assays.

The identity of the drug substance may also be confirmed through infection/transduction assays and detection of expression/activity of the therapeutic sequence(s) (see potency assay section). This identity test is especially important for complexed nucleic acid sequences.

- Content

The quantity of the drug substance should be established. For viral vectors, infectious titre should be quantified; the number of particles (infectious/non-infectious, empty/genome containing) should also be determined. Particle to infectivity ratio should be included to define the content of the drug substance. For plasmids and other forms of nucleic acids, the quantity or concentration of nucleic acid should be established.

- Potency Assay

A suitable measure of the potency of the DS should be established. At least one biological potency specification should be established, the attribute(s) reflecting the physiological mode of action and / or the pharmacological effects of the GTMP.

The potency assay should normally encompass an evaluation of the efficiency of gene transfer (infectivity/transduction/delivery) and the level of expression of the therapeutic sequence or its direct activity. Where possible the potency assay should include a measure of the functional activity of the therapeutic sequence or the product of it. This functional test may be supplemented with immunochemical methods to determine the integrity and quantity of an expressed protein product if

appropriate. For release testing simpler surrogate assays (e.g. based on nucleic acid amplification) may be acceptable, provided a correlation to the more functional test or the clinical outcome has been established in bridging studies.

In vitro biological potency tests should be developed. If not feasible, biological potency tests in animal tissues maintained *ex vivo* or in whole animals can be considered. Transgenic animals or animals with transplanted human tissues or systems, e.g. a suitable xenograft model, may be suitable for this purpose. In order to reduce the use of animals in accordance with the 3R principles a validated *in vitro* method is generally preferred over animal testing wherever possible (Directive 2010/63/EU).

Suitable ways for expressing potency of DS (vectors) in reference to an appropriately qualified reference material should be established (including a range and specifications) whenever possible.

- Product-Related Impurities

The presence of product-related impurities such as non-functional forms of the vector, or the presence of co-packaged unwanted genetic sequences should be included in the specification and acceptance limits set to exclude or limit these impurities as appropriate and justified.

For viral vectors, empty particle number, aggregates and replication competent vectors should be controlled. For plasmid DNA limits for different forms of plasmid should be included. Other impurities may need to be considered. Impurity limits should be justified with respect to clinical safety.

- Process-Related Impurities

Specifications should be set for materials used in vector production, unless process validation data have been provided to demonstrate that such residues are consistently reduced to acceptable levels.

For the release specifications, tests should be developed and relevant (upper) limits set to monitor the residual levels of contaminants of cellular origin, e.g. host cell protein (including helper virus protein) or DNA from the bacterial or packaging cell line, as well as raw materials that may have been used during the production process such as benzonase or resins. Other process-related impurities may include: nucleic acids derived from bacteria used for the production of plasmid DNA, extraneous nucleic acids in vector preparations, helper viruses or other impurities such as residual animal serum proteins (e.g. BSA) used in production.

If tumourigenic / immortalised cell lines are used during production the total residual DNA level should be strictly controlled and kept at a minimum unless otherwise justified. Reference is made to the *CPMP Position Statement on DNA and Host Cell Proteins (HCP) Impurities, Routine Testing versus Validation Studies* and the *Ph.Eur. 5.2.3*.

Impurity limits should be justified with respect to clinical safety and efficacy.

- Extraneous agents

Tests for extraneous agents should be included to ensure the safety of the vector. For replication-deficient or conditionally-replicating viral vectors, a test for replication competent virus should be included. In the case of vectors which are potentially hazardous to patients' health in their replication competent forms, such as members of the *Retroviridae*, absence of replication competence should be demonstrated using a validated assay. In other justified cases, it may be acceptable to release vector lots with an upper limit for replication competent vector. In these cases the justification for the limit should include qualification on the basis of non-clinical and/or clinical data for batches with similar levels.

- Physicochemical properties.

Limits should be applied to measurement of pH and any other relative physicochemical properties such as opalescence, refractive index. Particle number, molecular size average and size distribution should be controlled, as appropriate.

- Pharmacopoeial tests

Depending on the nature of the drug substance, other pharmacopoeial tests will apply for release; this includes sterility testing and bioburden which should be done in accordance with Ph.Eur. requirements.

4.3 Drug Product

Most of the considerations made for DS are applicable to the DP and will not be repeated in this section. However, some specific considerations apply to the DP and the relevant information will need to be included in the CTD.

4.3.1 Description of the product and pharmaceutical development

Definition of the DP and its qualitative and quantitative formulation should be provided along with the trade name proposed. The description should take into account the origin, identification, physico-chemical and functional characterisation studies, and the expected function of all components in the final product.

4.3.2 Manufacturing of the Drug product and process controls

A clear description of the DP manufacturing process and the in-process controls should be provided. A flow diagram should be provided to illustrate the manufacturing route from the purified drug substance up to the final drug product in its primary packaging. The diagram should include all steps (i.e., unit operations) including formulation, filtration, filling and where relevant any further freeze-drying or freezing steps. For each stage of DP manufacturing process, all relevant information, in terms of holding times, temperatures or any parameter relevant for the final quality of the DP should be provided. Process intermediates should be defined. Process parameters and procedures should be defined to ensure consistency of production conditions.

The quality controls and critical manufacturing steps should be identified and the control strategy justified.

The manufacturing process must be set up to minimise the risk of microbiological contamination.

4.3.3 Excipients

Complexing materials for formulating the drug product are considered as excipients and have to be qualified for their intended purpose. The quality and purity of the complexing materials is essential for the later quality of the GTMP, therefore the appropriate characterisation and specification of the complexing material(s) are considered vital. Functionality-related characteristics as described in the *Ph.Eur. 5.15 Functionality-related characteristics of excipients* should be adequately addressed. The level of information to be provided will depend on the nature of the complexing material and resulting final product. The principles of the *Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product* should be considered unless justified. When multiple sources (e.g. animal, plant, synthetic sources) or suppliers for the complexing material are used, the requirement as in section 4.2.2.1 should be followed.

4.3.4 Characterisation for the Drug Product

Characterisation of the DP is normally not expected (see 4.2.3 Characterisation of Drug Substance).

The GTMP can be presented with medical devices. The compatibility of the GTMP with the medical device will have to be demonstrated. Reference is given to section 3.4 of Part IV of Annex I to Directive 2001/83/EC (Specific requirements for advanced therapy medicinal products containing devices).

4.3.5 Drug Product specification

Quality control tests should be performed at the DP level, unless appropriate justification can be provided based on release testing at the drug substance level. Tests on attributes which are specific to the formulated product in its final container and quality attributes which may have been impacted by the formulation steps should be included in the release testing.

Unless otherwise justified, the release specifications for each batch of DP are expected to embrace the following:

- The range of quality attributes listed under "Drug substance" above, including identity and potency. Tests for impurities and process-related impurities from the DS steps could be omitted based on relevant justification and validation data.
- Infectivity or transduction efficiency: *in vitro* infectivity or transduction efficiency of the DP in its final formulation should be included.
- Specification should be applied for appearance and physicochemical properties (e.g. pH and any other relative physicochemical properties such as opalescence, refractive index and osmolality, visible and subvisible particles) specific to the drug product.
- Sterility, endotoxin, particulate matter and other pharmacopoeial tests such as extractable volume or residual moisture should be included as appropriate.
- Where appropriate, and subject to a risk-based approach, replication competent virus acceptance criteria should be applied to ensure the safety of the DP.
- Assays for critical excipients, such as albumin or complexing materials used in the formulation (of either DS or DP) should be included, particularly where these ensure the expected bioactivity and/or maintain the stability of the final formulated vector.
- Specifications should also be set for materials used in the DP formulation and filling unless process validation data have been provided to demonstrate that such residues are consistently reduced to acceptable levels.
- Where the DP contains a device, specific release testing, including functional release tests (e.g. for syringes) may be required.

4.4 Process development and process validation for drug substance and drug product

Changes in the manufacturing process, such as scale-up of culture and/or purification often occur during development as product development progresses to full-scale commercial production. These changes are usually introduced before final validation of the process. This may have consequences for the quality of the product including effects on its biochemical and biological properties, and thus implications for control testing.

Approaches to determine the impact of any process change will vary, depending on whether this is at the DS or DP stage and with respect to the specific manufacturing process step concerned. It will also depend on the extent of the manufacturer's knowledge and experience with the process and development data gained. Appropriate, comparability studies according to the principles outlined in *ICH*

Guideline Q5E should be conducted in order to demonstrate comparability of the pre- and post-change product. The criteria for determining comparability of GTMP medicinal products after manufacturing changes should be justified.

For complexed nucleic acids, it is known that small changes to complexed products and the materials used can significantly influence their performance.

In vivo studies may be necessary to demonstrate that any process changes do not affect the safety and efficacy profile of the product when results from physicochemical and *in vitro* testing indicate a change in the properties of the product.

At the end of the process development and when the manufacturing process (for both DS and DP) is deemed finalised, the validation of the entire manufacturing process should be considered to show consistency of the production process using sufficient number of consecutive production runs representative of the commercial scale manufacturing process. The number of batches needed can depend on several factors including but not limited to: (1) the complexity of the process being validated; (2) the level of process variability; and (3) the amount of experimental data and/or process knowledge available on the specific process (further guidance can be found in ICH guideline Q11). Deviations from the validation protocol and acceptance criteria should be investigated.

In particular, the ability of the process to remove or inactivate any helper, hybrid or replication competent viruses generated or used during manufacture or components of the production system which may support their formation should be demonstrated where appropriate. If scaled down experiments are used, they should be fully described and justified and such scale-down models should be demonstrated to be representative of the full-scale commercial manufacturing process. If the product is subject to hold times during the manufacturing process, these must also be validated.

The validation section should include validation of shipping and transport and reconstitution.

4.5 Analytical Method, Validation and Reference Standards for drug substance and drug product

Details of all non-pharmacopoeial tests used for batch release of DS and DP should be provided, including their analytical performances within their designated use. Individual tests may serve more than one purpose (e.g. identity and potency). All analytical methods used for release of drug substance and drug product batches should be fully validated according to ICH guidelines and suitable for their purpose. For assays related to impurities which may affect the safety of the product, such as tests for toxic impurities and tests for replication competent viruses, it is essential to establish the suitability and the sensitivity of the tests. The limit of detection must be such that the test provides assurance of the safety of the vector product. Also, the appropriateness of the permissive cell type(s) used in the assays for replication competent virus should be established. Each reference material used in control tests should be described in full and demonstrated to be suitable for its intended purpose. A reference batch of vector of assigned potency should be established and where appropriate used to standardise the assays. The stability profile and relevant storage conditions of those reference batches should be established.

If the tests proposed for release of commercial batches are different as those used throughout clinical development, the differences should be discussed and justified, and comparison of the old and the new method should be performed to demonstrate equal performance of the methods.

4.6 Stability for drug substance and drug product

Stability protocols, stability data, justifications for the container-closure system used, and proposed shelf-lives and storage conditions, should be presented for the drug substance, drug product and any intermediate product stored during production (i.e. intermediates for which a holding time is scheduled on the production process scheme). The principles outlined in ICH stability guidelines (and particularly *ICH guideline Q5C*) should be followed. Real time stability studies should be undertaken, in particular for the DS and DP intended for marketing. However, it is acknowledged that accelerated stability studies (e.g. at elevated temperatures or under other stress conditions relevant for the product of interest) may provide complementary supporting evidence for the stability of the product and help to establish the stability profile. Forced degradation studies provide important information on degradation products and identify stability indicating tests.

In general, the shelf-life specifications should be derived from the release specifications, with additional emphasis on the stability-indicating features of tests used and tests/limits for degradation products. Vector integrity, biological potency (including transduction capacities) and strength are critical product attributes which should always be included in stability studies. In the case of products formulated with carrier or support materials, the stability of the complex formed with the drug substance should be studied. Where relevant, the in-use stability of the drug product (after reconstitution or after thawing) should be properly investigated including its compatibility with any diluents used in reconstitution and if appropriate, devices used for administration. The recommended in-use time period should be justified.

The impact of the transport conditions on the stability of DS or DP with a short term shelf life should be considered.

4.7 Adventitious agent safety evaluation

The risk of contamination of the drug substance or drug product with adventitious agents must be minimised by the control of starting and raw materials and excipients, facility controls and production controls and procedures.

It should be demonstrated that the production process consistently yields batches which are free from contaminating agents. Depending on the product, the potential contaminating agents to be considered may be of human, animal, arthropod and / or plant origin.

The adventitious agent safety information should be presented under respective non-viral and viral headings.

4.7.1 Non-viral adventitious agents

Gene therapy vectors other than bacterial vectors are required to be microbiologically sterile.

Since it may not be possible to apply direct sterilisation methods such as heat or irradiation, the microbiological sterility of gene therapy vectors should be ensured by the application of a combination of measures including the following:

- Selection and control of starting material (including seed and cell banks), reagent and excipients and equipment.
- Exclusion of ingress of extraneous material during the production process.
- In-process tests and controls focussing on limiting bioburden levels.
- The application of bioburden reduction process steps, and sterilisation by filtration.

The control of endotoxins and the presence of bacteria other than the strain required should also be addressed in this section.

4.7.2 Viral and non-conventional adventitious agents

The viral safety of each GTMP has to be ensured. Contamination with extraneous viruses and residues of viruses used during production, such as production and helper viruses needs to be excluded as far as possible. Bacteriophages are relevant contaminating viruses for vectors which are produced on bacterial substrates. Adherence to the *Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents* should be ensured if biological material from animal species susceptible for TSE is used in the production process.

Rigorous testing of seed and cell banks, intermediates and end products for the presence of adventitious virus needs to be conducted in accordance with principles outlined in *ICH guideline Q5A (R1)*. Where appropriate, viral clearance studies should be undertaken to determine reduction factors for the relevant step(s) of the production processes. In addition, raw materials of biological origin should be thoroughly tested or manufactured by a process validated for the removal of adventitious and endogenous viruses

Since the possibilities for applying virus clearance steps during production are limited for many types of GTMPs, the viral safety of these products should be ensured by applying a combination of measures including the following:

- Selection and control of starting materials (including seed and cell banks), raw materials and equipment.
- Application of measures which exclude ingress by extraneous material during production.
- Exclusion of extraneous agent ingress during the production process.
- Application of vector purification process steps which, where feasible, provide elimination/inactivation capacities vis-a-vis relevant viruses.

5. Non-Clinical development

5.1 Introduction

5.1.1 General principles

The aim of the non-clinical study programme during the development of GTMPs is to provide sufficient information for a proper benefit-risk assessment for the use of such products in human. This section provides considerations on this programme in order to support the MAA for GTMPs.

Features of GTMPs which are specific to this class of medicines and which impact on the requirements for the non-clinical development include the potential *in vivo* effects of the transgene or other recombinant nucleic acid sequences, the vector backbone (i.e. viral, bacterial or plasmid derived sequences) and the excipients including any carrier or support medical device employed.

The nature and extent of non-clinical development will be dependent on the nature of the GTMP and the availability of relevant models, the clinical use, the targeted clinical population, the intended route of administration, and the treatment regimen. The non-clinical development could be designed on basis of a risk-based approach. The non-clinical studies can be carried out as stand-alone or as combined studies. The selection of suitable control groups should be considered based on the established

knowledge about the vector. For example, studies may need to be conducted using the vector with no transgene or using empty vector or vector containing a non-function transgene as a control.

Generally, use of the same animal model in both toxicology investigations and pharmacokinetic studies is recommended, in particular when vector-related toxicity signals are observed. Consideration should be given to interim sacrifice groups if it is important to monitor any changes at the time of maximum inflammatory response (e.g. to an adenoviral vector) or when gene expression is maximal.

When a GTMP is combined with a medical device, the medical device should comply with the legislation applicable to medical devices. Depending on previous experience with delivery devices and/or excipients, non-clinical studies addressing their contribution to GTMP activity may be required.

Pivotal non-clinical safety studies should be carried out in conformity with the principles of GLP (see: [Question and Answer on the Good Laboratory Practices \(GLP\) in relation to ATMPs](#)).

5.1.2 Characterisation

The applicant should carefully consider the quality development before progressing with non-clinical development. Consideration should be given to adequately define the DP.

Products used in non-clinical studies should be sufficiently characterised to provide reassurance that the non-clinical studies have been conducted with material that is representative of the product to be administered to humans in clinical studies. The potential impact of any modifications to the manufacturing process and the test article during the development programme on extrapolation of the animal findings to human should be considered. Any modification of the nucleic acid sequence of the GTMP or any other sequence that might impact on the characteristics of the final DP may require additional safety evaluation; reference is also made to the *Reflection paper on design modifications of gene therapy medicinal products during development*. The scientific rationale for the chosen approach should be provided.

5.1.3 Methods of analysis

Methods of analysis used in the non-clinical programme should be technically validated with the test article in the appropriate matrix. Applicants should justify the selection of assays used for these studies and their specificity and sensitivity. The sensitivity limits of the chosen assay should be based on properly validated procedures.

When developing a method of analysis to be used in the non-clinical programme, considerations should be given to the procurement of the cells/tissue, and the quality and suitability of the sample preparation for the intended assay.

For example, in the case of nucleic acid amplification testing (NAT), as the specificity of NAT methods depends on the choice and design of the primers and probes as well as on the reaction conditions and the method of detection, the rationale for the selection of the primer and probe sequences should be carefully justified. Owing to its high sensitivity, NAT assays are prone to cross-contamination and false positive results unless proper precautions are taken. Details of assays used should also be discussed and the negative / positive controls used should be indicated.

When performing NAT-based assays to measure vector copy number for integrating vectors, the limits of detection and quantification should be expressed preferably as vector copy number/genome. For episomal vectors, the limits of detection and quantification should be expressed as copy number/ μ g host cell DNA analysed.

Advancing developments in *in-situ* nucleic acid amplification and hybridization techniques may allow localisation of vector DNA or transgene within cells or tissues.

5.2 *Animal species/model selection*

Non-clinical studies should be done with the most appropriate pharmacologically relevant *in vitro* and *in vivo* models available. The rationale for the non-clinical development and the criteria used to choose these models should be discussed and justified in the non-clinical overview. In case no appropriate animal models are available to address all aspects of non-clinical testing, based on a scientific justification, the applicant should either endeavour to develop such models or perform *in vitro* evaluations using systems appropriately reflecting the disease state.

The following aspects should be considered when selecting the animal model:

- The ability of the intended vector to transfect/transduce/infect and to replicate in the chosen animal species/models. For GTMPs based on a replication-deficient viral vector, the animal model should be sensitive to the viral infection. For GTMP based on replication competent virus or microorganism, the ability to replicate needs to be taken into consideration when selecting the animal model. For oncolytic viruses which are classified as GTMPs, it may be important to include a tumour-bearing human xenograft in immune deficient or immunocompromised animals or a syngeneic animal tumour model in order to assess the effects of viral replication in tumour cells in the non-clinical studies.
- The expression and tissue distribution of cellular receptors for a virus/virion/bacteria in the animal model that might affect the efficiency of the uptake by the host and the cellular and tissue sequestration of the vector. Depending on the type of gene therapy vector, tissue tropism may occur or be intended to occur via selective presence of the GTMP in tissues or organs, selective infection of cells/tissues or selective expression of the therapeutic gene(s). When selecting the animal model for such vectors, the comparability of the tissue tropism in the selected animal model and human should be discussed and justified. Specific guidance on tissue tropism is provided in the *Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues related to the development of recombinant adeno-associated viral vectors* and the *ICH considerations on oncolytic viruses*.
- The activity of regulatory elements and their control to drive tissue-specific expression and the expression level of the transgene.
- The biological response to the transgene product including its target expression, distribution, binding and occupancy, functional consequences, including cell signalling and also regulation of associated gene(s) if relevant.
- The immune status of the animal, its immune response and potential pre-existing immunity. The immune status and pre-existing immunity in humans should be taken into account when selecting the animal model. The persistence and clearance of administered nucleic acid will largely depend on immune surveillance; therefore the immune status of the animal model should mimic the patient's situation as closely as possible. The animals' immune reaction to the parental virus or bacteria used to derive the GTMP should be taken into consideration, if applicable and any potential impact on study outcomes or interpretation should be assessed. Effects of pre-existing immunity against the vector vehicle and/or vector gene products in the patient may be mimicked by pre-treatment of the animals with the vector.
- Presence of animal genes / gene products homologous to the therapeutic gene / transgene product. For example, a vector expressing a human cytokine would best be tested in an animal

species in which that cytokine binds to the corresponding cytokine receptor with affinity comparable to that seen for human receptors, and initiates a pharmacologic response comparable to that expected in humans.

- Transgenic animals are used to model various human diseases. Nevertheless the choice of transgenic animal model should be properly discussed.
- Metabolism and other pharmacokinetic aspects, if needed. Use of large or disease animal models may be considered in order to mimic particular clinical conditions or biodistribution of the GTMP depending on the nature of the product, its route of administration and, optionally, the delivery system employed (e.g. intra-cerebral administration).
- Consideration should be given to biological characteristics of the components of the product in the species being used, in relation to the dose administered together with the volume which can be safely administered to the test animals.
- The active and/or passive distribution of virus/vector in the model organism and the possibility of recombination of the GTMP (or parts of the GTMP) with endogenous viruses of the host.

In case a single animal model might not suffice to address relevant aspects, various different animal models should be employed in these studies.

The chosen animal model(s) may include wild-type, immunocompromised, knock-out, knock-in, humanised or transgenic animals.

The use of disease models or homologous models can be considered.

Small rodent animals including transgenic, knock-out, and natural disease models may represent relevant models, but limitations due to small size and brief life span should be considered. The number of animals used per dose level tested has a direct bearing on the ability to detect toxicity. A small sample size may lead to failure to observe toxic events due to low frequency, regardless of severity. The limitations that are imposed by sample size, as often is the case for non-human primate studies, may be in part compensated by increasing the frequency and duration of monitoring. Both genders should generally be used or justification given for specific omissions. To improve safety assessment, special consideration should be given to the size of the control groups especially when historical data is lacking or limited for the chosen animal model/species.

5.3 Pharmacology

5.3.1 Primary pharmacodynamic

Proof of concept studies

These studies should generate non-clinical evidence supporting the potential clinical effect or at least provide information on the related biological effect/molecular mechanism of action. This can be shown by *in vivo* studies and/or *in vitro* studies especially when relevant *in vivo* disease models are not available. *In vitro* and *in vivo* studies performed to unravel the mechanism of action relating to the proposed therapeutic use (i.e. pharmacodynamic “proof of concept” studies) should be performed using relevant animal species and models suitable to show that the nucleic acid sequence reaches its intended target (target organ or cells) and provides its intended function (level of expression and functional activity). It should be taken into consideration that counteractive mechanisms may exist in animals that could impair the function of the GTMP.

The use of homologous animal models to explore potential biological effects is encouraged if useful. Expression and, if intended, specific control of expression and production of the expected transgene product in the appropriate target organ should be demonstrated. If synthesis of an aberrant (unintended) gene product from the GTMP cannot be excluded by quality data, the presence, and if so, the biological consequences of the aberrant gene product formation should be investigated.

The duration of the transgene expression and the therapeutic effect associated with the nucleic acid sequence and the rationale for the proposed dosing regimen in the clinical studies should be described.

When the GTMP is intended to have a selective or target-restricted function, studies to confirm the specificity of this function in target cells and tissues should be performed.

In order to demonstrate the therapeutic effect and evaluate the level of gene expression and functional activity, it is recommended to select and test a relevant choice of markers for the disease and safety.

Moreover, it is expected to determine the best effective dose without toxic effects of the product which exerts the desired pharmacological activity in the most suitable animal model.

During insertion into the host chromatin, expression cassettes of integrating vectors (e.g. gamma retrovirus, lentivirus) will be present within a native chromatin environment and thus be subject to host epigenetic regulatory machinery. It has been shown for example that epigenetic modifications such as DNA methylation and histone modifications can negatively impact on the transgene expression profile by reorganizing local chromatin environment that ultimately leads to loss of therapeutic gene expression either via a complete gene silencing or position effect variegation. When designing such vectors, applicants should take into account that epigenetics could interfere with the efficacy and safety of the final GTMP. Therefore applicants are encouraged, where applicable, to investigate these issues further by performing *ex vivo* analysis of genomic distribution of integrating vectors which will provide crucial information about 'host-on-vector' influences based on the target cell genetic and epigenetic state during early development.

5.3.2 Safety pharmacology

Safety pharmacology studies may be required in order to investigate the potential undesirable pharmacodynamic effects of the GTMP (both the vector and the transgene) on vital physiological functions (central nervous system, cardiovascular system, respiratory system), and any other organ system based on the biodistribution of the product, in relation to exposure in the therapeutic range and above as recommended in *ICH guideline S7A*.

Appropriate safety pharmacology studies should be conducted or its absence justified and agreed by the Authorities. This will be on a case-by-case basis and dependent upon the intended route of administration to patients, the existing knowledge of the vector class and distribution, and the mechanism of action of the transgene product. A risk-based approach can be applied.

Safety pharmacology studies are generally performed by single dose administration, therefore safety pharmacology study endpoints should be where possible combined with toxicity and biodistribution studies (e.g. to investigate persistence).

However, when pharmacodynamic effects occur only late after treatment, or when results from repeat dose non-clinical studies or results from use in humans give rise to concerns about safety pharmacological effects, the duration of the safety pharmacology studies should be adjusted accordingly.

5.4 Pharmacokinetics

The standard absorption/distribution/metabolism and excretion studies for conventional medicinal products may not be relevant for GTMPs.

Pharmacokinetic studies should focus on the distribution, persistence, clearance and mobilization of the GTMP and should address the risk of germline transmission. Pharmacokinetic studies should be where possible combined with non-clinical safety studies.

Pharmacokinetic studies are based on the detection of the administered nucleic acid (vector and/or transgene) and should include all relevant organs and tissues, whether target or not. The pharmacokinetic behaviour of the expressed gene product should also be investigated with regard to duration and site of expression and/or release.

Investigations of shedding should be performed in accordance with the *ICH considerations on general principles to address virus and vector shedding* and the environmental risk assessment should be provided in the MAA (please refer to the *guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of GTMPs*) unless otherwise justified on the basis of the type of product concerned.

For pharmacokinetic studies only validated methods such as NAT assays should be used to investigate tissue distribution and persistence of the GTMP. Applicants should justify the selection of assays and their specificity and sensitivity.

5.4.1 Biodistribution studies

Biodistribution, persistence, and clearance of administered GTMP

The dosing used for biodistribution studies should mimic the clinical use with appropriate margins, e.g., 10-fold the clinical dose adjusted to the characteristics of the animal model used. The route of administration and the treatment regimen (frequency and duration) should be representative for the clinical use. In addition, evaluation of biodistribution of the GTMP after a single administration may add information on the clearance of the administered GTMP.

Under certain circumstances, the route of administration that gives the maximum systemic exposure of the GTMP may be included in the biodistribution studies as a worst case scenario.

The sampling time points and frequency should be chosen to allow determination of the maximum level of administered GTMP present at target and non-target sites and GTMP clearance over time. The observation period of the study should continue until there is no signal detection or until a long-term signal plateau phase is reached. All relevant organs and tissues should be harvested and investigated for presence and clearance of the administered GTMP.

If the administered nucleic acid is detected in unintended tissues/organs using a NAT-based assay, expression of the gene product as well as its duration and level of expression should be determined on a case-by-case basis using Reverse Transcriptase (RT)-PCR, immunological assays and/or assays to detect functional protein.

If the administered vector is replication competent, the detection of viral sequences in non-target sites by NAT techniques should be followed by appropriate quantitative infectivity assays in order to evaluate the infectious potential of the detected nucleic acid. The infectivity assay should be validated and justifications for the specificity and sensitivity of the assay should be provided. Biodistribution studies should be designed to cover a second viraemia as a result of replication of the vector/virus *in*

vivo. If the animal model used does not support *in vivo* replication of the vector/virus, replication could be mimicked by repeated administration of the GTMP.

Any specific characteristic of the GTMP with potential influence on biodistribution such as latency / reactivation or vector genome mobilisation has to be taken into consideration for the design of biodistribution studies.

Moreover, existing biodistribution data from the same vector but with a different transgene can be taken into account when determining the need for and extent of biodistribution studies.

Intended genomic integration

If the whole vector (e.g. retro/lentiviruses) or part of it (e.g. chimeric vectors with retroviral/lentiviral portions) is intended for integration in the host genome, this feature of the vector should be studied by integration studies (*ex vivo* tissue culture or *in vivo*). Integration studies should focus, at least, on the following issues, unless justified:

- Tissues/organs where the integration takes place. Not only the intended targets, but an analysis in all tissues where biodistribution has been observed should be considered.
- Copy number and localisation of the integrated vector copies in the host genome. Information should be provided regarding the frequency and localization of potential off-target integration events.
- Structural integrity of the integrated vector (in particular the transgene expression cassette of interest), to detect rearrangements/recombination events.
- Genomic stability of the integrated vector over time and persistency of the average vector copy number in the cells.
- On-target / off-target genomic integration and the likelihood of off-target integration in case targeted integration is anticipated.

Nucleic acids with integrating properties (e.g. as in the case of mobile elements or when a site-specific recombinase is used) should be treated as integrative vectors.

Suitable methods for determining vector presence and copy number of vector DNA in the genome may include NAT and sequencing assays. The basis for any integration assay used including its potential deficiencies should be described as well as the limits of sensitivity and the negative/positive controls used. In addition to investigating the potential for integration of the nucleic acid into the host cell genome, information on the potential for oncogenesis may also be obtained from *in vitro* studies using appropriate cell lines and/or primary target cells, if feasible, to investigate changes in cell morphology, function, and behaviour due to the integration events.

When dealing with non-integrating vectors and if there are signs of long term expression, applicants should investigate if unintended integration is occurring.

For some aspects of non-clinical testing of GTMPs a risk-based approach may be used. The approach taken to address genomic integration needs to be justified.

Risk of germline transmission

Administration of certain GTMPs to patients/subjects raises the possibility of vertical germline transmission of vector DNA, which needs to be investigated, unless otherwise justified, e.g. if the clinical indication and / or patient population indicate that such studies are not warranted.

The risk for germ line transmission should be addressed primarily at the biodistribution level (signal in gonads, signal in gametes, semen fractionation studies and integration analysis) according to the *guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors*.

5.4.2 Shedding

Shedding is defined as the dissemination of vector through secretions and/or excreta and should be addressed in animal models. While shedding should not be confused with biodistribution (i.e. spread within the body from the site of administration), it is advised to integrate shedding studies into the design of biodistribution studies or other non-clinical studies, when feasible.

The aim of shedding studies is to determine the secretion/excretion profile of the virus/vector. Information collected from non-clinical shedding studies can then be used to estimate the likelihood and extent of shedding in humans and to guide the design of clinical shedding studies.

If the shedding pattern is known, there is no need for additional non-clinical evaluation. This information would be sufficient to guide shedding studies in humans.

5.4.3 Other pharmacokinetic studies

The pharmacokinetic behaviour of any device or structural components of a GTMP should be investigated. For example, the distribution and clearance of material used to deliver non-viral or viral vectors (e.g. cationic lipid complexing material, materials for controlled vector release) should be studied. The impact of these components on temporal and spatial distribution of the vector should be analysed, if applicable.

5.5 Toxicology

Toxicity should be assessed for the whole GTMP (virus/vector particle/delivery system, nucleic acid sequences, etc.) and for the transgene product(s) in order to determine unwanted consequences of the distribution and persistence of the vector, its infection/transduction/transfection, the expression and biological activity of the therapeutic gene(s) and vector genes, if applicable, as well as immunogenicity or unwanted pharmacological effects. The extent of non-clinical safety assessment and the design of the safety studies should not only be based on the type of product, but should also depend on the tissue tropism/biodistribution and persistence of the GTMP. The possibility of re-assortment and/or recombination with wild type pathogens should be taken into consideration.

For toxicology studies appropriate dose level(s), route and methods of administration should be chosen to represent clinical use with appropriate safety margins.

The applicant should justify the choice of endpoints and biomarkers predictive of toxicity in the animal model used.

Depending on the nature of the GTMP, it should be considered to include additional groups that are treated with the route of administration that is considered as the worst case scenario (e.g. intravenous, representing the effect of widespread dissemination of the GTMP).

Applying a risk-based approach, the applicant should consider including endpoints addressing the safety profile of potential final medicinal product impurity(ies) (e.g. toxicological consequences of any unforeseen aberrant gene products and of vector-encoded proteins).

It is important to employ a safety margin in the animal.

5.5.1 Toxicity study design

For GTMPs intended for single administration, single dose toxicology studies with an appropriately extended post-dose observation period should be performed. Such studies should include endpoints covered by the *Guideline on repeated dose toxicity* such as necropsy, histopathology, clinical chemistry and haematology and the duration and reversibility of toxicity and should focus on endpoints relevant to the characteristics of the GTMP involved. Inclusion of interim groups to be evaluated at peak levels of biodistribution should be considered.

Single dose toxicity studies for GTMPs should not be designed as acute toxicity studies with an endpoint of lethality.

The rationale for dose selection and choice of animal model should be justified, as expected for conventional repeat-dose toxicity. It is recommended to include in the studies a satellite control group, to improve historical data set regarding the species used, if needed.

Repeated-dose toxicity studies should be provided when multiple dosing of human subjects is intended. The mode and schedule of administration should appropriately reflect the clinical dosing. For those cases where single dosing may result in prolonged function of the nucleic acid sequence and/or its product in humans, but not in the animal model, or in case replication kinetics of replicating vectors in animals are not reflecting the situation in humans, repeated dose toxicity studies should be considered to mimic the human situation.

The duration of the single dose and repeated dose studies may be longer than standard toxicity studies for other bio-pharmaceuticals, depending on the persistence of the GTMP, level and site of expression and the anticipated potential risks. A justification for the duration of the studies should be provided as well as the duration of the recovery phase investigations which should rely on the persistence of the vector and the transgene expression.

The use of one relevant species for the single and repeat dose toxicity studies may be sufficient unless specific safety concerns require the use of a second animal species.

5.5.2 Genotoxicity

Genotoxicity studies might be required depending on the nature of the GTMP. The objectives of such studies can be addressed by a 3 step approach as follows:

- 1) To investigate occurrences of genomic modification and detect any subsequent abnormal cell behaviour;
- 2) To evaluate toxicity issues due to insertional mutagenesis and investigate the mechanism driving these adverse toxicity effects. Toxicity issues due to off-target modifications when an on-target approach is intended should also be evaluated;
- 3) To identify/characterise genomic integration sites (IS) and evaluate possible cross-talk between the transgenic and neighbouring sequences.

5.5.2.1 *Insertional mutagenesis*

Genotoxicity issues, including insertional mutagenesis and consequent tumourigenicity should be evaluated carefully in relevant *in vitro/in vivo* models. If a positive finding occurs, additional testing will be needed to ensure the safety of the product.

In these studies, standard genotoxicity assays are generally not appropriate but may be required to address a concern about a specific impurity or a component of the delivery system, e.g. complexing material. Particularly, the use of some type of genotoxicity testing as outlined in *ICH guideline S2* may be necessary to rule out any possible genotoxic effect that might be attributed to elements present in the formulated final drug product.

Insertional mutagenesis by genomic integration of vector DNA can lead to several scenarios including altered expression of host genes (activation/inhibition), their inactivation (destruction of the open reading frame), activation/repression of neighbouring silent/active genes, and generation of a new entity encoding an active fusion protein. Insertional mutagenesis may have different outcomes. It may not impact cell growth or it may induce growth advantage or disadvantage.

Insertional mutagenesis could be addressed in *in vitro* and/or *in vivo* studies which should be designed to investigate any adverse effects induced by this genetic modification. Performing genotoxicity studies in established cell lines, primary cells, or animal models should be considered to be able to estimate the safety profile of any GTMP.

5.5.2.2 Vector-Specific Considerations

The potential for integration of the transgene expression cassette into the host genome should be investigated and discussed both where it is intended and inherent to the method of expression (e.g. when retroviral/lentiviral vectors are used) and in cases where integration is not intended (e.g. when adenoviral, adeno-associated viral or plasmid vectors are used).

Requirement for genotoxicity studies of GTMPs with host-DNA integrative capacity will depend on the way the final product will be delivered (local versus systemic), to which tissue/organ the GTMP will be targeted and the biological status of the cells to be targeted.

For GTMPs containing an active pharmaceutical ingredient that is not intended for integration, data from *in vivo* or *in vitro* studies that detect integration may still be required to rule out any possible safety concern. When expression of a therapeutic gene is lasting over a prolonged period of time, the persistence of the GTMP and likely the integration of the DNA vector into the genome should be carefully investigated. If integration is being confirmed, copy number determination, integration site identification, and any subsequent adverse biological effects and change in cell behaviour monitoring should be performed. Depending on the nature of the vector used, extended *in vitro* and *in vivo* assays addressing insertional oncogenesis may be warranted before first administration in human.

Bacteriophages and genetically modified microorganisms (e.g. *Lactobacillus*, *Salmonella*) can be considered out of the scope of genotoxicity studies because of the unlikelihood of safety issues raised by DNA transfer and integration into the host cell genome.

The inability to predict the genotoxic risk of a GTMP simply on the basis of the choice of vector and the total integration load in the cells arises from the lack of comprehensive understanding of all factors that determine whether a cell bearing a genotoxic insertion remains established *in vivo*, and whether its outgrowth eventually progresses to malignancy. The potential for vector integration into the human genome and the risks associated with it should always be taken into account.

Reference is made to the *reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis*.

5.5.3 Tumourigenicity

Standard lifetime rodent carcinogenicity studies are usually not required in the non-clinical development. However, depending on the type of product, the tumourigenic and oncogenic potential should be investigated in relevant *in vivo/in vitro* models for neoplasm signals, oncogene activation or cell proliferation index.

The decision whether the tumourigenic or oncogenic potential of a GTMP needs to be investigated should be guided by the Weight of Evidence approach according to the section of carcinogenicity in *ICH guideline S6* and should take into consideration the following outcomes:

1. Knowledge of intended drug target and pharmacologic pathway (e.g. issues with growth factor transgene product);
2. Target and pathway related mechanistic/pharmacologic and known secondary pharmacologic characteristics relevant for the outcome of tumourigenicity studies and the prediction of potential human oncogenes;
3. Potential genetic insertional mutagenesis study results;
4. Histopathologic evaluation of repeated dose toxicology studies such as histopathologic findings of particular interest including cellular hypertrophy, diffuse and/or focal cellular hyperplasia, persistent tissue injury and/or chronic inflammation, preneoplastic changes and tumours;
5. Evidence of hormonal perturbation;
6. Immune suppression: a causative factor for tumourigenesis in humans;
7. Special studies and endpoints: data from special staining techniques, new biomarkers, emerging technologies and alternative test systems can be submitted with scientific rationale to help explain or predict animal and/or human tumourigenic pathways and mechanisms when they would contribute meaningfully.

5.5.4 Other toxicity studies

Immunogenicity and immunotoxicity

Delivery of GTMPs can result in immune responses of the innate (systemic cytokine elevations, multi-organ inflammation) and adaptive immune system (antibodies against the vector and transgene product, cytotoxic lymphocytes raised against transfected/transduced/infected cells, cytokine-secreting T lymphocytes specific for the transgene product). Many parameters can significantly influence the innate and adaptive responses towards various GTMPs such as host-factors (prior exposure to virus and/or transgene product, status of the immune system), gene transfer protocols (type of the delivery system, route of transgene delivery and target tissue), transgene delivery vehicle (type of viral vector, serotype, vector dose and type of transgene promoter, presence of selection markers or suicide genes that could have an immunogenic potential) and the transgene product. These aspects should be considered by the applicant during the non-clinical development.

Special care should be addressed to complement activation and its consequences. Risk of cross-reactive or bystander autoimmune responses should be also considered. If repeat-dose administration can lead to complement activation, markers of complement activation should be investigated in animal and human sera.

5.5.5 Reproductive and developmental toxicity

The potential for reproductive/developmental toxicity needs to be addressed depending on the product type, mechanism of action, distribution and shedding profile and patient population. General principles to detect toxicity to reproduction are provided with ICH guidelines S5 (R2). If the risk for germ line transmission cannot be unequivocally determined according to principles as described in the *guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors*, then breeding studies should be performed in order to directly address whether the administered nucleic acid is being transmitted to the offspring. In addition, the time course of spermatogenesis and oocyte maturation, respectively, will have to be carefully considered when performing breeding studies.

Embryo-foetal and perinatal toxicity studies and germline transmission studies should be provided, unless otherwise duly justified on the basis of the type of product concerned.

Similarly, embryo-foetal and perinatal toxicity studies may be required if women of child-bearing potential are to be exposed to GTMPs, depending on the clinical use and clinical population in order to investigate the effect on the foetus such as placental transfer of cytokines produced locally.

In any case, flexibility needs to be applied to employ a scientifically valid testing strategy aiming clinically translatable results, in line with 3R principles. While recognising that for certain product types routine non-clinical studies on reproductive toxicity lack predictivity it is important for human risk assessment to address any limitations, uncertainties and data gaps of the testing program.

5.5.6 Local tolerance

Local tolerance studies may be relevant for some GTMPs, depending on their type, route and protocol of administration (e.g. intra-ocular, intramuscular, intravenous, intratumoural). If the proposed clinical formulation and route of administration have been examined in other animal studies, then separate local tolerance studies are not necessary. If needed, they can be addressed as part of the general toxicity study and follow the *guideline on non-clinical tolerance testing of medicinal products*.

5.6 Drug interactions

As for any other medicinal products, the effects of co-medication should be investigated on a case by case basis if they could affect transfection/transduction/infection, tropism and efficacy of the vector, therapeutic gene expression, biological activity of the expressed proteins and tissue distribution of the vector. For instance, clearance of the vector/virus may be altered under an immunosuppressive co-treatment and therefore this point has to be addressed. Moreover, effects of a GTMP including inflammation or cytokine release in liver may impact liver metabolism of co-administered pharmaceuticals. For example, this point would have to be addressed if an immunosuppressive co-treatment was expected to alter clearance of the vector/virus or if a GTMP which causes inflammation or cytokine release in the liver could affect the liver metabolism of co-administered pharmaceuticals.

6. Clinical Development

6.1 General Considerations

In general, for GTMPs the same principles as for any other medicinal products apply for the clinical development, especially current guidelines relating to specific therapeutic areas. Any deviation from existing guidelines needs to be justified. For new therapeutic indications/conditions where limited guidance exists, consultation of national regulatory authorities and/or EMA for scientific advice on the clinical development plan, including the confirmatory studies, is recommended.

The choice of the vector should be justified with regards to the tropism of the wild type virus/bacterium. The indication and the therapeutic concept as well as the target organ/cells will influence the choice of the vector.

In view of the complexity of gene therapy, the potential benefits and risks of such GTMP approach versus existing conventional treatments including consideration of the medical need should be discussed in the clinical overview (e.g. GTMP factor IX vs. plasma-derived or recombinant factor IX).

There may be situations where full compliance with this guideline is not possible. In such cases, proper justification is expected that includes, where feasible, alternative approaches for obtaining comparable information.

All studies should be adequately planned to allow assessment of the feasibility and risks of the gene therapy approach. In cases where randomised controlled clinical trials are not feasible, alternatives (e.g. well documented natural history data or using the patients as their own control) might be acceptable if appropriately justified and the caveats for using these alternatives should be discussed. The *ICH guideline E10* on choice of control groups in clinical trials should be consulted. The absence of control groups in the clinical design should be justified based on the objectives of the study, the disease and the GTMP under investigation.

Also, certain conditions targeted for treatment with a GTMP are extremely rare. In such cases, the *guideline on clinical trials in small populations* should be consulted. However it should be noted that the database on the recruited patients should be as complete as possible.

Applicants are advised to develop and validate (i.e. technical validation) methods for patient monitoring as early as possible during clinical development. In case surrogate parameters are used to monitor clinical efficacy (e.g. replaced level of secreted protein), they have to be proven clinically meaningful.

Long term monitoring of patients treated with a GTMP is of particular importance, given also the legal requirement of long term efficacy and safety follow up (according to Regulation (EC) No 1394/2007). Those long-term studies should be appropriately designed (e.g. sampling plan, sample treatment, analytical methods, endpoints) in order to maximise information output especially when invasive methods are used. This is of specific importance when the GTMP is intended to provide life-long persistence of biological activity and treatment effects (e.g. genetic disease, see *guideline on follow up of patients administered with GTMPs*).

Patient screening/eligibility

The immune status of the patient i.e. immunocompromised or immunocompetent, as well as pre-existing immunity against the vector should be determined before treatment.

Vulnerable populations

Vulnerable populations, like children and elderly, should be considered when developing a GTMP. For example, the immunogenicity of a viral vector may vary between children and adults, depending on pre-existing exposure to the virus. As GTMP development is indication and product-specific, no specific guidance can be given regarding the extent of data to be generated in children and elderly.

The target population might be vulnerable such as pregnant women, children, elderly and immunosuppressed. When the medicinal products are likely to be of significant clinical value in such populations and where appropriate animal models exist, robust evidence from the non-clinical development program should be available to support the safe use in the target population. The clinical development will have to take into account the epidemiology of the disease and specificities of the populations in the claimed indication.

In case a GTMP is specifically indicated for use in pregnant women i.e. applied during pregnancy, careful ante-natal monitoring of mother and foetus should be conducted. In addition, post-partum long term follow-up of the child and the mother should be performed.

For children, long-term effects of administration of the GTMP should be specifically considered and monitored adequately, as defined in Regulation (EC) 1901/2006 (Paediatric Regulation) and relevant paediatric guidelines. For the duration of long-term follow-up of paediatric patients treated with a GTMP, see section 6.8.

6.2 Pharmacokinetic studies

Classical pharmacokinetic studies based on absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) studies are usually not required for GTMPs. However on a case by case basis, pharmacokinetics studies need to be carried out depending on the specific GTMPs, e.g. if the gene product is a protein excreted in the blood circulation.

However, it is expected that the following studies will be carried out:

- (a) Usually, shedding studies are required to address the excretion of the GTMPs. Investigations of shedding and risk of transmission to third parties should be provided with the environmental risk assessment, unless otherwise justified in the application on the basis of the type of product concerned.
- (b) When possible, dissemination in the body including investigations on persistence, clearance and mobilisation of the gene therapy vector could be investigated. Biodistribution studies shall additionally address the risk of germline transmission.
- (c) Finally, pharmacokinetic studies of the medicinal product and the transgene product (e.g. expressed proteins).

For oncolytic viruses specific guidance is provided in *ICH considerations on oncolytic viruses*.

6.2.1 Shedding studies

Shedding studies to address the excretion of the GTMP should be performed. When shedding is observed, the potential for transmission to third parties needs to be investigated, if relevant (e.g. with replication competent vectors/oncolytic viruses) or a justification for not doing this should be provided. The *ICH considerations general principles to address virus and vector shedding* and the *guideline on environmental risk assessment* provide comprehensive recommendations for the design of shedding studies as well as the interpretation of clinical data in assessing the need for virus / vector

transmission studies. Those data also contribute to appropriate planning of the long term follow up program.

Apart from contraceptive measures requested for clinical trials (*CTFG Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials*), when there is a risk of shedding through the seminal fluid, at least two means of contraception – including barrier contraception should be recommended beyond one cycle of spermatogenesis after the last positive sperm sample.

6.2.2 Biodistribution studies

The cell tropism, the route of administration, the target organ/cells, the vector type, kinetics of viraemia, and the indication as well as the clinical feasibility and ethical acceptability should be taken into consideration when designing dissemination studies (e.g. choosing the target and non-target organs/cells/body fluids).

Also special attention should be paid when a GTMP will be applied under conditions in which impaired blood brain barrier integrity can be expected.

Invasive techniques (e.g. biopsies, fluid collection) may not always be feasible and ethically appropriate. Thus the use of other less invasive techniques (e.g. imaging techniques) might prove useful in some cases to study GTMP dissemination whenever possible.

Special attention should be paid to dissemination when using a replication competent GTMP. In such cases, the patients should be monitored for clinical signs of productive infection with replication competent vector or for signs of unwanted dissemination.

6.2.3 Pharmacokinetic studies of the transgene product (e.g. expressed proteins or genomic signatures).

If appropriate, conventional pharmacokinetic studies, including as a minimum determination of (plasma) concentration and half-life, should be performed for the therapeutic gene product (i.e. therapeutic protein); in some cases there might be a need to assess this also for other vector genes expressed *in vivo* as shown in non-clinical studies.

A correlation between the levels and duration of expression and clinical efficacy / safety should be investigated.

For gene expression products such as enzymes or prodrugs, differences in their kinetics and elimination depending on genetic polymorphism should be taken into consideration.

For the treatment of genetic diseases by gene correction/addition strategies, the therapeutic effects of the product on different causative gene mutations should be taken into consideration and investigated as justified. The potential interference of residual endogenous proteins with the therapeutic product should be addressed. For example, the presence of endogenous proteins coded by genes with hypomorphic or dominant negative mutations may interfere with the half-life and function of the protein product expressed from the delivered gene and thus respective effects should be carefully considered.

6.3 Pharmacodynamic studies

Pharmacodynamic (PD) studies are performed to study the function and/or expression of the therapeutic nucleic acid sequence. In most cases of GTMP, PD studies address the expression and

function of the gene expression product (e.g. as a protein or enzyme, including conversion of prodrugs by expressed enzymes or induction of immune response) while in other cases the effect of the vector itself is addressed (e.g. recombinant oncolytic virus).

The selected PD markers should be relevant to demonstrate therapeutic efficacy of the product and in cases where the PD effects are proposed as surrogate efficacy endpoints this needs to be justified. The proposed PD marker should be linked to clinical benefit.

6.4 Dose selection and schedule

In general, the dose response effect should be evaluated; reference is made to *ICH guideline E4 Dose response information to support drug registration*. The selection of the dose should be based on the findings obtained in the quality and the non-clinical development of the product and it should be linked with the potency of product.

When a classical dose finding is not possible, a minimal effective dose and a maximum tolerable dose may provide useful information on the relationship between exposure and effect. The proposed dose has to be justified by scientific data.

6.5 Immunogenicity

Prior infection/vaccination with related viruses may affect the safety and efficacy of the GTMP (e.g. adenoviruses, poxviruses (smallpox vaccine)), thus the pre-existing immunity to the vector itself should be determined prior to initiation of the therapy if a vector is chosen for which pre-existing immunity can be assumed. These data might also determine the need for immune suppression.

An immune response to the transgene product might eventually compromise the efficacy of the product and might have an impact on safety. Thus, evaluation of the immune response to the transgene product i.e. determination of antibodies against the expressed protein should also be part of the clinical development.

In case repeated administration of the GTMP is foreseen, early considerations of the most appropriated vector (sero)type should be conducted, as well as the need for immune suppression of the patients. A comprehensive evaluation of the immune response to the vector and the transgene product has to be performed. This might include the evaluation of the cellular and humoral immunity to the vector as well as to the transgene product (e.g. titre and avidity of antibodies and information on whether the antibodies are neutralising or not). The results should be documented in relation to the timing of the treatments and correlation of the immunogenicity results with concurrent safety and efficacy should be provided.

6.6 Efficacy

Existing guidelines for the specific therapeutic area (e.g. cancer, rare diseases) should be followed with regards to study design (e.g. choice of endpoints, choice of comparator, inclusion/exclusion criteria). Any major deviation(s) from these guidelines should be justified.

Ideally, randomised controlled and blinded confirmatory studies should be conducted. However this may not always be possible and other controls (i.e. historical controls, patient's own control) could be acceptable. The *guideline on clinical trials in small populations* provides guidance on the choice of control groups. The applicant has to justify the approach scientifically.

The efficacy studies should be designed to demonstrate efficacy in the target population, to support the proposed posology, and to evaluate the duration of the therapeutic effect of the GTMP.

Clinically meaningful endpoints which include previously validated or generally accepted surrogate endpoints (e.g. threshold of FIX or FVIII in case of haemophilia) are generally required to demonstrate efficacy. In certain situations the use of other endpoints is possible provided that there is a correlation between this endpoint and the clinical meaningful outcome. However a clinically meaningful endpoint has to be investigated in the long term follow up (see *guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products*).

Another important aspect is the timing of the efficacy assessment which may be different to conventional medicinal products and therefore the schedule of clinical evaluation should be planned accordingly.

If the intended outcome of the treatment is the long-term persistence and functionality of the transgene expression product (e.g. genetic diseases), this should be reflected with an adequate duration of follow-up. The design and duration of follow-up has to be specified also considering potential loss of efficacy and might be completed, post-marketing if justified.

6.7 Clinical safety

A safety database should be set up including any adverse events which are linked to the transgene product and/or to the vector or the transduction mechanism.

Risks of the administration procedure, e.g. invasive procedures to administer the GTMP (e.g. multiple injection, intra cerebral application), the use of general or regional anaesthesia or the use of immunosuppressive and chemotherapeutic therapy should be addressed.

Special consideration should be taken in the design of the clinical study and risk evaluation when Medical Devices (MD) are used for the delivery or implant of a GTMP. The medical device effect should be evaluated in the intended use of the GTMP. The use of the medical device with the GTMP should be adequately explained in the Product Information.

In case of an anticipated risk including events with a late onset (e.g. tumourigenicity), measures to detect the signal and to mitigate this risk should be implemented.

Particular attention should be paid to:

- Infusion-related reactions and cytokine release

Short term tolerability after administration of the GTMP such as infusion-related reactions including cytokine release to the vector itself or any compound of the product, should be considered.

- Infection and inflammatory responses

Re-assortment and/or recombination with wild-type pathogens, appearance of replication competent viruses, or the change of tropism might lead to infection or inflammatory response. The patients should be monitored carefully for signs and symptoms of infection.

- Immune mediated adverse effects

Immune response to the vector itself as well as to the transgene product might lead in some cases to clinical consequences. Applying an exogenous transgene product might result in break of tolerance to the endogenous protein counterpart if present.

- Over-expression

Over-expression of the transgene (e.g. coagulation factor VIII) might lead to severe clinical consequence. The level of transgene expression has to be monitored and if relevant the patient has to be monitored for clinical consequences.

- Malignancy

Several factors might contribute to tumour development in patients treated with a GTMP. These factors include product related factors (e.g. insertional mutagenesis, altered expression of host genes), the transgene products itself (e.g. growth factors) or factors linked to the treatment procedure such as immunosuppressant therapy or chemotherapy. If malignancy occurs after treatment, a potential link with the GTMP should be investigated taking into consideration both molecular and biological characteristics of the GTMP.

- Any unintended transduction of tissues

By its nature the vector might have a specific tissue/cell tropism. However unintended transduction of non-target tissues might occur. Information on the tissue specificity of the virus from which the vector is derived, the focusing on specific target according to the vector type as well as the biodistribution obtained with the actual GTMP, and the experience with similar GTMP products should be provided. In case non-target specific tropism occurs, appropriate monitoring for the clinical consequences of such non-target tissue transduction should be in place.

- Retention samples

In the conduct of clinical trials, samples of patients' sera and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) taken prior to treatment and at dedicated time points after treatment should be stored in order to allow for investigation of the potential for human infection with any adventitious agent transmitted by the GTMP. The duration of storage is depending on patient population/disease, GTMP being administered and the integrity of the stored materials. Consent forms should be prepared and samples storage should be carried out according current rules/guidelines on biobanking.

6.8 Pharmacovigilance and Risk Management Plan

The rules for pharmacovigilance (including immediate or periodic reporting) are described in the *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*.

For gene therapy medicinal products, the EU Risk Management Plan (RMP) requirements are described in *Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products*.

Lack of efficacy should be specifically followed in the long term follow-up of patients treated with GTMPs. Lack of efficacy can be due to various reasons, which are studied during the clinical development e.g. insufficient expression of the transgene, pre-existing immunity against the transgene product. In addition, the effect of the therapy may also decline over time e.g. due to a decline of transgene expression from the vector or a reduction of the number of vector-harboured cells.

7. DEFINITIONS - GLOSSARY

Acceptance Criteria:

Numerical limits, ranges, or other suitable measures for acceptance of the results of analytical procedures which the drug substance or drug product or materials at other stages of their manufacture should meet.

Bankable cells:

In the context of this note for guidance, cells after *in vitro* expansion can be stored by mean of cryopreservation and under such conditions, their biological characteristics are not significantly altered. Such cells are subject to full characterisation, quality control testing and storage for subsequent retrieval for manipulation, administration to the patients.

Biological Activity:

The specific ability or capacity of the product to achieve a defined biological effect. Potency is the quantitative measure of the biological activity.

Chimeric vector

Hybrid vector. In case of viral vectors, the chimeric vector has characteristics of more than one virus. In case of plasmid vectors, the chimeric vector contains a mixture of DNA sequences originating from different sources.

Complexing materials

A substance used to form a complex with DNA which facilitates transfer of that DNA into a cell (for example: calcium phosphate, lipids or proteins.)

Contaminants:

Any adventitiously introduced materials (e.g., chemical, biochemical, or microbial species) not intended to be part of the manufacturing process of the drug substance or drug product.

Degradation Products:

Variants resulting from changes in the desired product brought about over time and/or by the action of, e.g., light, temperature, pH, water, or by reaction with an excipient and/or the immediate container/closure system. Such changes may occur as a result of manufacture and/or storage e.g., deamidation, oxidation, aggregation, proteolysis). Degradation products may be either product-related substances, or product-related impurities.

Desired Product:

The gene therapy medicinal product includes viral vector, plasmid, cells, the expression construct as well as the encapsulating device or complexing materials.

This takes into account that any component or material used in gene transfer is pivotal to achieving the intended biological function of the gene therapy medicinal product.

Expression Construct (Expression Cassette):

Expression construct of the gene therapy medicinal product is that part which carries the gene(s) or nucleic acid sequences(s) meant to exert the desired clinical effect along with the requisite regulatory sequences for its expression.

Gene therapy medicinal product (GTMP):

A biological medicinal product which has the following characteristics:

(a) it contains an active substance which contains or consists of a recombinant nucleic acid used in or administered to human beings with a view to regulating, repairing, adding or deleting a genetic sequence;

(b) its therapeutic, prophylactic or diagnostic effect relates directly to the recombinant nucleic acid sequence it contains, or to the product of genetic expression of this sequence.

Gene therapy medicinal products shall not include vaccines against infectious diseases.

Hybrid vector:

See: Chimeric vector

Impurity:

Impurities can arise either from the process or from the product.

They can be variants of the desired product (e.g. replication competent virus, non-transduced cells) which do not have properties comparable to those of the desired product with respect to activity, efficacy and safety.

For process related impurities, they are those derived from the manufacturing process. They may be derived from cell substrates (e.g., host cell proteins, host cell DNA), cell culture (e.g., inducers, antibiotics, or media components), or downstream processing (e.g., processing reagents or column leachables).

ICH:

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

Mobilisation:

Capacity of a virus / viral sequence to escape from latency and its reactivation following inadvertent replication after complementation

Oncogenicity:

The cause of producing tumours.

Persistence:

Long-term detection of vector sequences or transgene product after administration of the GTMP

Plasmid:

Double-stranded circular DNA molecules capable of replicating in parallel with the chromosomal DNA.

Potency:

The measure of the biological activity using a suitably quantitative biological assay (also called potency assay or bioassay), based on the attribute of the product which is linked to the relevant biological properties.

3 R principles:

The guiding principles underpinning the humane use of animals in scientific research; adherence to these principles is mandated by Directive 2010/63/EU. Any researcher planning to use animals in their research must first show why there is no alternative and what will be done to minimise numbers and suffering:

Replace the use of animals with alternative techniques, or avoid the use of animals altogether.

Reduce the number of animals used to a minimum, to obtain information from fewer animals or more information from the same number of animals.

Refine the way experiments are carried out, to make sure animals suffer as little as possible.

Specification:

A specification is defined as a list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria which are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described. It establishes the set of criteria to which a drug substance, drug product or materials at other stages of its manufacture should conform to be considered acceptable for its intended use. "Conformance to specification" means that the drug substance and drug product, when tested according to the listed analytical procedures, will meet the acceptance criteria. Specifications are critical quality standards that are proposed and justified by the manufacturer and approved by regulatory authorities as conditions of approval.

Therapeutic Sequence:

Nucleic acid sequence responsible for the intended therapeutic effect of the GTMP.

Transgene:

Therapeutic sequence; nucleic acid sequence responsible for the intended therapeutic effect of the GTMP

Transgene product:

Therapeutic product (protein) expressed from the therapeutic sequence (transgene)

Tumourigenicity:

The capacity to induce tumours.

Vector:

An agent of transmission; for example a DNA vector is a molecule of DNA that transmits genetic information from one cell or organism to another.

8. REFERENCES

General references

- Guideline on the risk based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products (EMA/CAT/686637/2011)
- Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms (GMOs) (EMA/CHMP/BWP/473191/2006-corr)
- Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products (EMA/CHMP/GTWP/125491/2006)

Quality development

- Guideline on development and manufacture of lentiviral vectors (CHMP/BWP/2458/03)
- Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (CHMP/GTWP/671639/2008)
- Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01 rev.3)
- Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/457920/2012 rev.1)
- Guideline on the use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products (EMA/CHMP/BWP/814397/2011)
- Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product (EMA/CHMP/QWP/396951/2006)
- Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues related to the development of recombinant adeno-associated viral vectors (EMA/CHMP/GTWP/587488/2007 Rev.1)
- Reflection paper on design modifications of gene therapy medicinal products during development (EMA/CAT/GTWP/44236/2009)
- CHMP position statement on DNA and Host Cell Proteins (HCP) impurities, routine testing versus validation studies (CPMP/BWP/382/97)
- ICH considerations on oncolytic viruses (EMA/CHMP/ICH/607698/08)
- ICH considerations on general principles to address virus and vector shedding (CHMP/ICH/449035/09)
- ICH guideline Q5A(R1) on Quality of biotechnological products: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin (CPMP/ICH/295/95)
- ICH guideline Q5C on stability testing of biotechnological/biological products (CPMP/ICH/138/95)
- ICH guideline Q5D on derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products (CPMP/ICH/294/95)
- ICH guideline Q5E on Comparability of biotechnological/biological products (CPMP/ICH/5721/03)
- ICH guideline Q6B on Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products (CPMP/ICH/365/96)
- ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/ biological entities) (EMA/CHMP/ICH/425213/2011)
- Ph.Eur chapter 2.6.16. Tests for extraneous agents in viral vaccines for human use (01/2011:20616)
- Ph.Eur. General chapter 5.1.7 on viral safety (01/2008:50107)

- Ph.Eur. General chapter 5.2.3 on Cell substrates for the production of vaccines for human use (01/2017:50203)
- Ph.Eur. General chapter 5.2.12. Raw materials of biological origin for the production of cell-based and gene therapy medicinal products (01/2017:50212)
- Ph.Eur. General chapter 5.14 on Gene transfer medicinal products for human use (01/2010:51400)
- Ph.Eur. General chapter 5.15. Functionality-related characteristics of excipients (07/2017:51500)

Non-clinical development

- Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors (EMA/273974/2005)
- Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of Gene Therapy medicinal products (EMA/CHMP/GTWP/125459/2006)
- Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials within investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07)
- Guideline on non-clinical tolerance testing of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/2145/00 Rev.1, Corr. 1)
- ICH guideline M3 (R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals (EMA/CPMP/ICH/286/1995)
- ICH guideline S2 (R1) on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use (EMA/CHMP/ICH/126642/2008)
- ICH guideline S5 (R2) on the detection of toxicity to reproduction from medical products and toxicity to male fertility (CPMP/ICH/386/95)
- ICH guideline S6 (R1) on Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (CHMP/ICH/731268/1998)
- ICH guideline S7A on Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (CPMP/ICH/539/00)
- ICH guideline S8 Immunogenicity studies for human pharmaceuticals (CHMP/167235/2004)
- Question and Answer on Good Laboratory Practice (GLP) principles in relation to ATMPs ([link](#))

Clinical development

- Guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products (EMA/CHMP/GTWP/60436/2007)
- Guideline on clinical trials in small populations (CHMP/EWP/83561/2005)
- Guideline on repeated dose toxicity (CPMP/SWP/1042/99 Rev1 Correction)
- Reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis (EMA/CAT/190186/2012).

- ICH guideline E4 on Dose response information to support drug registration (CPMP/ICH/378/95)
- ICH guideline E10 on choice of control groups in clinical trials (CPMP/ICH/364/96)
- Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials (Clinical trial Facilitation Group, September 2014) ([link](#))
- Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products (EMA/149995/2008)
- Guidelines on good pharmacovigilance practices ([GVP](#))



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19 April 2013
EMA/CAT/190186/2012
Committee for Advanced Therapies (CAT)

Reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis

Adopted by CAT	19 April 2013
----------------	---------------

Keywords	Gene therapy medicinal products, insertional mutagenesis, integration.
----------	--



Reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis

Table of contents

1. Introduction (background)	4
1.1. Insertional mutagenesis events leading to oncogenesis in clinical trials	4
1.2. Insertional activation, inactivation and clonal dominance.....	4
2. Discussion	6
2.1. When is there a risk for oncogenesis as a result of insertional mutagenesis?	6
2.2. Which factors contribute to the risk?	7
2.3. When are integration studies needed?.....	8
2.4. What information is expected from integration studies?.....	8
2.5 What is a desirable integration profile?.....	10
2.6 Which strategies may reduce the risk deriving from an insertional event?.....	11
2.7 Nonclinical models aimed at assessing the risk of insertional oncogenesis.....	11
3. Conclusions	13
4. References	14

Abbreviations

AAV	Adeno-associated vectors
ADA	Adenosine deaminase
CGD	Chronic granulomatous disease
CIS	Common insertion sites
GTMP	Gene therapy medicinal products
HSC	Hematopoietic stem cells
IVIM	<i>in vitro</i> immortalization assay
LAM-PCR	Linear amplification-mediated PCR
LTR	Long terminal repeat
MAA	Marketing authorisation application
PCR	Polymerase chain reaction
Q-PCR	Quantitative-PCR
SCID	Severe combined immunodeficiency
SFFV	Spleen focus forming virus
SIN	Self-inactivating
T-ALL	T-cell lymphoid leukemia
TALEN	Transcription activator-like effector nuclease
WAS	Wiskott-Aldrich Syndrome

1. Introduction (background)

Integrating vectors are considered the tools of choice by the scientific community when aiming at treating diseases that require life-long gene expression. These vectors insert permanently into the cell genome and once the cells replicate, the integrated sequences are transmitted to its progeny. Such vector-based gene therapy medicinal products (GTMP) have been widely used to treat monogenic disorders, cancer, and infectious diseases (1, 2). Integrating vectors are typically employed for *ex vivo* gene transfer in different cell types, such as hematopoietic stem cells (HSC), lymphocytes, and epidermal cells (3-12), although they are also used for *in vivo* approaches (13, 14).

Insertional mutagenesis leading to oncogenesis is a recognised safety concern of vector-based GTMP. For vectors that do not efficiently integrate, such as adeno-associated vectors (AAV), plasmids or retroviral vectors modified to avoid integrations, insertions into the genome represent unintended and potentially rare events and therefore insertional oncogenesis remains, theoretically, at low risk. Insertional mutagenesis is instead more probable when using integrating vectors such as gammaretroviruses, lentivirus and transposons, which are able to stably insert a therapeutic sequence into the host genome. Gene correction/gene replacement strategies aimed at targeting specific genomic sites (i.e., exploiting sequence-specific endonucleases like artificial zinc finger or TALEN nucleases) could reduce the risk derived from random or semirandom insertions (15). Although these gene correction/gene replacement strategies might show some off-target activity, the risk of insertional oncogenesis is conceivably the lowest with respect to conventional approaches with integrating vectors (16).

This reflection paper is aimed at discussing the factors contributing to genotoxicity of vector integration, the strategies to reduce the risk associated to insertional mutagenesis and the assays to evaluate vector oncogenesis at the pre-clinical and clinical level.

1.1. Insertional mutagenesis events leading to oncogenesis in clinical experience

Serious adverse events caused by insertional mutagenesis have been reported in 12 patients with primary immunodeficiencies treated with gene-corrected HSC transduced with gammaretroviral vectors. These serious adverse events included five cases of acute T-cell lymphoid leukemia (T-ALL) in two trials for X-linked severe combined immunodeficiency (SCID-X1 (4, 17) occurring between 2 and 5.7 years after treatment; four cases of ALL in Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS) (18, 19); and three cases of myelodysplasia in Chronic Granulomatous Disease (CGD) (20, 21). In all cases, transformed cell clones harbored vector insertions next to proto-oncogenes leading to their activation and that subsequently progressed into malignancy (22).

1.2. Insertional activation, inactivation and clonal dominance

The mechanisms of insertional mutagenesis by integrating vectors recapitulate those revealed by studies of gammaretrovirus-induced oncogenesis and exploited in oncogene capture screenings in mice (23). For SCID-X1, the aberrant proliferation was associated to transcriptional activation of the LMO2 proto-oncogene by viral enhancer/promoter sequences present in the vector Long Terminal Repeat (LTR). LMO2 is a transcription factor involved in hematopoietic differentiation, normally expressed in

HSCs and very early T cell precursors while is usually downregulated upon differentiation. LMO2 overexpression caused by chromosomal translocations in this locus has been causally implicated in T-cell lymphoid leukemia in humans.

In the case of CGD, an unexpected *in vivo* expansion of gene-corrected myeloid cells showing clusters of vector integrations in the MECOM (MDS-Evi1), PRDM16 and SETBP1 loci was observed. The investigators hypothesised that the overexpression of MECOM gene by insertional activation could have led to disruption of normal centrosome duplication resulting in genomic instability, monosomy 7 and clonal progression towards aberrant expansion and myelodysplasia. The strong enhancer/promoter activity of the Spleen Focus-Forming Virus (SFFV) Long Terminal Repeat (LTR) may have favored the transcriptional activation of MECOM oncogene to high levels able to trigger cell transformation, most likely through transcripts initiated from the vector LTR and spliced into the downstream exons of the MECOM gene. Because most retroviral genomes contain a strong splice donor site downstream to the 5' LTR, vector transcripts initiated at the LTR can be spliced to endogenous gene exons downstream the vector integration site, leading to both truncation and overexpression of its gene product, a major mechanism of proto-oncogene activation. These observations provide a strong rationale for the use of self-inactivating (SIN) LTR in vector design.

On the other hand, the detection of integrations nearby cancer genes does not necessarily associate to malignant clonal expansions. Indeed, in a gene therapy trial for the adenosine deaminase-severe combined immunodeficiency, patients' cells harboring integrations targeting LMO2 or MECOM did not aberrantly expand. Adenosine deaminase-severe combined immunodeficiency (ADA-SCID) constitutes to date an example of disease correction by gammaretroviral vector in absence of long-term vector-driven genotoxicity (5, 7)(21).

Although adverse events were restricted to some gammaretroviral-based clinical trials, in a beta-thalassemia patient treated by lentiviral vector-based gene therapy, the appearance of a self-limiting dominant clone in the myeloid compartment of a patient raised some concern (10). The investigators showed that a dominant clone harbored a vector integration within the *HMGA2* gene that generated by splicing the fusion of the third exon of *HMGA2* gene with the vector sequence. The resulting aberrant *HMGA2* mRNA displayed a higher stability, which in turn led to increased protein levels. It has been suggested that this aberrant *HMGA2* transcript is involved in the clonal dominance by conferring a homeostatic advantage to transduced cells (10). However, the subject showing *HMGA2* clonal expansion remained healthy for more than 4years in the absence of other abnormalities (24). A study in mice harboring a truncated form of *HMGA2* showed that overexpression of the transcript could result in benign hematopoietic stem/progenitor cell expansion (25). Following these observations, several groups have now shown that the generation of aberrant transcripts could indeed alter the cellular transcriptome, potentially leading to haplo insufficiency of a tumor suppressor gene (26-28). The clinical significance of these mutagenic events, however, remains uncertain.

2. Discussion

2.1. *When is there a risk for oncogenesis as a result of insertional mutagenesis?*

Although insertional mutagenesis is more probable with integrating vectors, the large majority of the molecular events are clinically silent. Because of the semirandom genome-wide integration of retroviral vectors, cells with potential at-risk vector insertions (i.e., near proto-oncogenes) should be rare among a population of transduced cells. Yet, as the total number of integrations and transduced cell infused increases, the presence of cells bearing at-risk insertions becomes more likely. It appears, however, that deregulation of cellular genes as caused by vector insertions alone is not sufficiently potent to induce alterations in the cellular program that favors self-renewal replication over proliferation in connection with differentiation or senescence. It must be noted indeed that in most genetic backgrounds, failsafe mechanisms intrinsic to the host cell efficiently prevent the insurgence of cell clones harboring integrations, conferring a selective advantage, and consequently reduce the risk of insertion-mediated oncogenesis.

Indeed, premalignant cell clones harboring genotoxic integrations acquired additional genetic mutations (monosomy of chromosome 7 in CGD clinical trial or CDKN2A loss or TCR- β to the STIL-TAL1 locus translocation in SCID-X1 clinical trial (29)) that facilitated the progression into full malignancy.

Overall, the following cases can be envisaged:

- a) Vector insertions which are biologically silent and do not interfere with host cell genome activity.
- b) Vector insertions which interfere with host cell transcription or post-transcriptional activity of neighboring genes but are biologically irrelevant.
- c) Vector insertions that interfere with host cell transcription or post-transcriptional activity of neighboring genes but are clinically irrelevant as they induce only transient clonal expansion or “benign” stable relative increase of a given clone, without abnormal proliferation.
- d) Insertions which interfere with host cell transcription or post-transcriptional activity of neighboring genes that, upon additional mutagenic events, lead to cellular transformation (e.g., myelodysplastic condition, leukemic proliferation, solid tumor).

The most concerning events are represented by dominant gain-of-function mutations leading to activation of proximal proto-oncogenes, which are mediated by enhancer/promoter elements in the vector and/or aberrant splicing from the vector transcript. Intragenic vector insertions could also lead to loss-of-function mutations in tumor suppressor genes by causing premature termination or aberrant splicing of the endogenous transcript, or induce chromatin remodeling. These mechanisms of insertional mutagenesis, however, would be of lesser concern because they usually require a second independent mutagenic event causing loss of heterozygosity at the targeted locus to reveal their oncogenic potential.

Necessary prerequisites for the definition of vector-driven aberrant clonal expansions are the following:

- a) the clone bears an at-risk vector insertion within a cancer-associated gene that may cause activation of its transforming potential; b) the vector-marked clone is long-lived; c) the clonal contribution is sufficiently high and increasing overtime at the expense of the other engrafted clones.

2.2. Which factors contribute to the risk?

Several factors are thought to be important in contributing to the risk of oncogenesis:

- a) Vector design (including backbone and regulatory elements)
- b) Insertion profile
- c) Vector dose
- d) Transgene product
- e) Target cell population/organ.

a) Vector design

A major feature contributing to the genotoxic risk of an integrating vector is the presence of active promoter (e.g. LTR) bearing strong enhancer and promoter sequences capable of *trans*-activating neighboring genes once the vector has inserted in the genome. Whereas SIN LTRs abrogate such risk, one should then consider the transactivation potential of enhancer/promoter sequences placed internally within the vector to drive transgene expression. Current knowledge would indicate that the choice of moderately active versus strong promoters further decreases the risk. The presence of splice donor/acceptor sites and polyadenylation signals within the vector, such as those present in integrating gene therapy vectors, may favor the generation of alternative transcripts potentially impacting the safety (26-28). The potential inherent genetic instability of a vector should also be taken in account for safety monitoring.

b) Insertion profile

The tendency of a vector to insert in specific genomic regions, such as near transcriptional start sites as observed with gammaretroviral vectors, could increase the probability of enhancing gene expression. On the other hand, the integration profile of lentiviral vectors appear to be safer after testing on *in vitro* and *in vivo* models for genotoxicity (30, 31). Depending on the locus targeted, the risk is expected to be reduced with vectors aimed at gene correction or gene replacement strategies in specific genomic sites mediated by sequence-specific endonucleases. However, careful evaluation of the specificity and "off target" activity of these vectors should be included in the risk evaluation.

c) Vector dose.

The risk of genotoxic events increases with the total number of integrations/transduced cells infused in a patient. The risk might be further increased if the number of vector integrations per cell also increases, but this correlation is at present unclear, at least as experienced from the range of vector copy number per genome encountered in current practice.

d) Transgene product

Another important point to consider is the transgene product, its mechanism of action and whether the product requires a regulated gene expression. The risk may be higher if products involved in regulation of cellular growth are expressed inappropriately (i.e., at levels higher than normal or lacking lineage restriction), accelerating the occurrence of additional mutations.

d) Target cell population/organs

These are also known contributing factors to the overall risk. In general the risk of oncogenic events appears inversely related to the maturity of cells/ tissues. For example, gammaretroviral vectors are known to induce oncogenic events in HSC but not in mature lymphocytes, likely because of the different genetic program of the two cells types (32). *In vivo* gene transfer into fetal tissues has been associated with a significant risk of oncogenesis as compared to their adult counterpart (33). The process of cell transformation may be also favored by a predisposition to acquire additional somatic or genetic mutations pre-existing before gene transfer. For *ex vivo* gene transfer, the conditions to which cells are exposed *in vitro* (e.g., duration of culture, exposure to growth factors), and *in vivo* following administration of genetically modified cells (e.g., "stressed" hematopoiesis), should be also considered. Finally, epigenetic factors (e.g. methylation status) in controlling the transcriptional activity of vector and transgene sequences could play a role in influencing the process of vector-induced oncogenesis.

2.3. When are integration studies needed?

Overall, if a particular vector system is deemed to have a capacity to permanently integrate into the host cell and to last for long time in treated individuals, it could by definition carry an intrinsic risk of generating insertional mutagenesis that should be evaluated in nonclinical and clinical integration studies. Several techniques are now available to characterise the genomic distribution according to which the vector integrates and study clonality at the molecular level, in both nonclinical and clinical samples. The need and extent of integration studies in patients should depend on scientific experience with a particular vector system and the results from previous nonclinical/clinical studies.

In the initial feasibility studies for a novel vector, insertional profiling can provide important information to understand the biology of the vector and improve its safety profile. For example, for nucleases-based or zinc finger-based vectors that are intended to target a specific site, integration studies are an essential tools to determine the specificity of insertions. In the context of nonclinical toxicology or biodistribution, insertion studies could increase the robustness of the models by providing analyses of the vector profile *in vivo* and the clonal repertoire of transduced cells. These studies are of interest for integrating vectors used both for *ex vivo* and *in vivo* approaches and should be performed in the relevant target tissues/organs. In the clinical setting, integration studies may be required for the monitoring of potential safety issues identified in nonclinical studies. Such studies could complement the overall safety monitoring of patients and aide the assessment as to whether or not a particular integration profile is more or less prone to cause adverse events. Retrieving integrations from tissues/organs after *in vivo* injection of vectors requires invasive procedures that could be combined to studies aimed at verifying vector persistence and transduction levels, when feasible and acceptable. In the case of adverse events, vector integration studies are important in determining the potential causative role of vector integration as well as in detecting minimal residual disease after treatment.

2.4. What information is expected from integration studies?

Methods to retrieve vector integrations should be firstly aimed at providing a representative sampling of the engrafted population of transduced cells and identify any relevant aberration in its clonal composition (such as dominance, expansion or enrichment of clones carrying integrations within a

specific subset of at-risk genes). More in-depth integration site analysis may be designed to quantify the contributions of individual vector-containing clones. Techniques such as linear-amplification-mediated polymerase chain reaction (LAM-PCR), in combination with high-throughput sequencing, are able to detect from hundreds to thousands of integration sites from a single sample depending on the abundance (integrated vector copies per cell) and clonality (different cell clones marked by distinctive vector integrations) in the tested genomic DNA. However, current techniques have still important limitations in terms of sensitivity, accurate quantification and data interpretation. Large-scale analyses of vector integration sites have been widely carried out through the use restriction enzymes to fragment the DNA of interest that may produce biases in the representation of specific PCR products with respect to others or hamper the retrieval of some integration events. To reduce the bias associated to enzyme restriction and improve accuracy of quantification, novel nonrestrictive assays for insertion retrieval have been generated and their efficiency is currently under evaluation.

The most relevant information deriving from safety assessment of nonclinical and clinical studies concerns:

- a) the presence of clusters of insertions *in vivo*, and
- b) the relative contribution of each integrant to the pool of transduced cells.

a) Common insertion sites (CIS). Insertional mutagenesis studies in mice use oncoretroviruses (34), transposons (35) and, more recently, modified lentiviral vectors (36, 37) to deregulate cancer genes and trigger oncogenesis *in vivo*. Cancer cells arising from these screenings harbor vector insertions recurrently clustered in specific regions called common insertion sites (CIS) nearby the gene culprit of oncogenesis. Similarly, in leukemic/myelodysplastic cells found in the blood of patients subjected to gammaretroviral gene therapy harbored CIS nearby *LMO2*, *MECOM*, *CCND2* and other cancer genes. Therefore, in certain conditions, CIS appear to be the heralds of insertional mutagenesis also in humans. However, the interpretation of data deriving from CIS from nonclinical and clinical samples should be considered with caution since CIS may not necessarily be enriched as the result of oncogenic selection but rather by a biased vector integration profile towards specific chromosomal regions. Comparative studies between vector distribution *in vitro* at the time of transduction and after *in vivo* engraftment of vector-positive cells are required to distinguish between these possibilities (22, 32, 38, 39). CIS analyses provide relevant information on the overall genotoxic risk of a vector throughout the study population but may not be currently used to predict oncogenesis for any given individual within the study

b) Clonal quantification of gene corrected cells. Molecular techniques such as LAM-PCR can provide an estimate quantitative assessment of clonal contribution of each gene corrected cells based on the number of sequence reads belonging to each vector-genome junction. However, the measurement of the frequency of each clone in the analyzed pool by integration site sequence counts remains influenced by technical constraints. The clonal diversity of gene corrected cells in a patient sample was initially estimated on the basis of the appearance of LAM-PCR products on electrophoreses gel. The presence of few bands was considered representative of an oligoclonal repertoire, while a smear of many bands would indicate a great number of different integration sites in the analyzed sample that could be then marked as polyclonal. After the introduction of high-throughput sequencing,

the relative number of reads obtained for each integrant has become a relevant information. For example, the sequence counts of vector-genome junctions correlated well with the dynamics of the leukemic clones bearing LMO2 integrations in the high-throughput analysis of samples from one *SCID-X1* gene therapy trial in patients before and after chemotherapeutic treatment. In addition, it was useful in determining the relative abundance of a clone carrying an insertion in the *HMGA2* locus in the β -thalassaemia patient treated. However, the LAM-PCR technique has specific technical biases linked to the use of restriction enzymes. In the absence of self-evident clonal expansions, discrepancies have been observed between insertion site frequency measured by sequencing and the results of specific quantitative PCR designed on the same vector-genome junctions. To avoid overestimation of clones in samples with low transduction or from rare cell populations, sequence counts of vector-genome junctions should also be taken into account for the frequency of transduced cells in the analyzed sample.

At current state, purely molecular data seem not to be sufficient; it is recommended to combine with data obtained through other assays (e.g., biological and immunological) and clinical observation. To follow up of patients at different time points after gene therapy, it is recommended to test the persistence and contribution of identical integration sites in a given lineage overtime.

The recent development of assays for insertion retrieval independent from restriction could reduce the factors that impair the quantification of integration sites. Once these and other new nonrestrictive platforms will be consolidated, they should provide the techniques of choice for future vector integration studies (22).

It is important that in these assays internal controls for the validation of the assays are implemented to assess the reproducibility, sensitivity and specificity of the methods (40). During validation, different sampling of cells at the same time point and repetition of deep sequencing should also be performed to assess the influences of the biases linked to sample preparation and sequencing procedures on resulting sequence reads. This assay could also help to estimate how close the assays are to cover the totality of integration sites present in each sample.

2.5 What is a desirable integration profile in patients treated with integrating-vector based GTMP?

The profile of a given vector reflects first the biological properties of the wild-type virus from which they have been derived. Gamma-retroviral vectors show a strong preference for promoter regions, lentiviral vectors integrate preferentially inside transcriptional units, whereas alpha-retroviruses may show a more random distribution. It should be considered that a proper comparison between *in vitro* and *in vivo* data from patients treated with genetically modified cells is essential to draw conclusions on vector integration profile in repopulating cells. In any case, integrating vectors are expected to hit all potentially dangerous loci in the human genome. In principle, a desirable integration profile in patients who received a GTMP should be highly polyclonal, although an oligoclonal pattern may occur following low transduction efficiency/engraftment. Mathematical models of hematopoiesis predict that oligoclonality could physiologically occur, particularly in the progenitor compartment, at longer follow-up in absence of any aberrant selection. Lack of persistent clonal expansion is considered a favourable factor, but a transient rise in clones may reflect different waves of stem cell activities or of immune

responses to pathogens.

2.6 Which strategies may reduce the risk deriving from an insertional event?

The choice of vector backbone influences the insertion profile, as seen comparing gamma-retroviral and lentiviral vectors, but also comparing different transposons with varied preferences for insertion (being the Sleeping Beauty the one that seems to have less bias in insertion preferences).

SIN gamma-retroviral and lentiviral constructs can reduce the probability of vector-mediated transactivation of neighboring genes by the elimination of the enhancer/promoter sequences from viral LTRs.

In the context of SIN vectors, the use of relatively weaker promoter/enhancer such as cellular regulatory elements is preferable to viral promoter/enhancers which have been described in preclinical models to substantially increase the risk of oncogenicity. This has to be considered in the context of the level of protein product required to achieve a sufficient therapeutic effect. Chromatin insulators are boundary elements that could prevent enhancer-promoter interactions, when placed between these elements, as well as protect transgene cassettes from silencing due to positional effects. Overall, it has been suggested that insulators could improve safety by blocking the interaction between an integrating vector and the target cell genome. However their efficacy could be limited in case of read-through transcription events generating aberrant fusion transcripts between vector and host genome and additional improvement in vector design could be required to deal with this issue. Removal of splicing acceptor/donor sites in the vectors should be considered to avoid aberrant splicing events with neighboring genomic regions upon integration. In spite of all the experience accumulated with these genetic elements, each viral vector with a particular choice of genetic elements should be carefully studied on its own right, as many factors and the different interactions between particular arrangements of these elements influence the overall genotoxic risk. Novel sequence-specific endonucleases (artificial zinc fingers nucleases, TALENs etc.) may provide a framework for gene transfer in predetermined sites (like AAVS1, CCR5) that can be used for site-specific gene correction or addition (15, 41). Such gene transfer in "safe harbors" or specific sites could significantly improve safety in therapeutic applications, but the potential risks associated with induction of DNA double strand breaks and repair as well as the genome-wide specificity of artificial endonucleases in target cells need to be investigated in depth.

2.7 Nonclinical models aimed at assessing the risk of insertional oncogenesis

Several nonclinical assays aiming at addressing safety issues of integrating vector-based GTMP have been developed (24).

The *in vitro* immortalization assay (IVIM), aimed at measuring the genotoxic potential of different vector constructs, is based on *in vitro* culture of murine bone marrow lineage depleted cells. The replating frequency of transduced cells is considered the parameter of transforming potential and is determined by limiting dilution cloning and normalised per vector copy number. The sensitivity of the technique is 1-2 mutants/10⁵ cells using a positive control vector with a strong viral LTR. In general, a weaker enhancer in the vector tends to reduce the fitness of the insertional mutants, possibly by lowering proto-oncogene upregulation levels. Limitations of this approach are that it only readouts few

types of genotoxic events at selected loci, is exclusively based on the use of murine cells and myeloid lineages and the culture conditions impacts on its reproducibility.

In vivo assays for tumorigenicity should be able to detect oncogenic events caused by integrating vector. Transplant of genetically modified hematopoietic progenitor or direct injection approaches of cells provide a potentially useful model. The use of wild-type mice as recipient of HSC transduced with the vector of interest has been explored as a common platform for different vectors and transgenes. However, the occurrence of leukemia/lymphoma has been reported to be low even with vectors known to be associated with development of leukemias in clinical studies, and easily confounded by the spontaneous rate of leukemia/lymphomagenesis observed with long-term follow-up of most mouse strains. Thus, the number of mice required to obtain predictive risk calculations would be very large and the studies require long times. Serial transplantations have been proposed to increase clonal selection in wild-type mice, but this could artificially stress hematopoiesis drifting the study from the actual gene therapy protocol. The evaluation of clonal skewing of integrants near genes involved in cell growth, proliferation and survival has been proposed as a surrogate marker of leukemogenesis, but its significance for determining the oncogenetic risk within a clinical trial is currently to be determined.

Genotoxicity studies performed in disease animal models are potentially more relevant since they offer the advantage of combining analyses of vector integration with the transgene effect and general disease background. In some cases, even assays on mice reproducing the disease environment were not predictive of vector driven tumorigenicity, as in preclinical studies for *SCID-X1* gene therapy. Additionally, experiments on disease mouse models share some of the above reported limitations with genotoxicity studies on normal mice.

Another option is represented by the use of tumor-prone mouse models carrying a background potentially pre-sensitized to the oncogenic activation by vector integration. These mice are suitable for both *in vivo* and *ex vivo* tumorigenicity studies and should allow a faster and significantly more consistent assessment of genotoxicity compared with normal mice or disease models. Indeed, in the context of tumor-prone *Cdkn2a*^{-/-} mice, SIN LTR and internal moderate promoter were shown to be superior in terms of safety with respect to other vector design. There are however some caveats linked to the use of these models (24). First, their inherent oncogenesis could mask the residual vector-driven genotoxicity associated to novel vector designs with a low tumorigenic potential. Additionally, the genetic and phenotypic background of this model is different from the one belonging to the disease for which the vector is designed. For example, these mice may differ from immunodeficient animal models in their ability to counteract vector-driven tumorigenesis through immune response. Crossing tumor-prone and disease mice could provide a further option for tumorigenicity studies combining acceleration of vector-driven oncogenesis with the infusion of transduced cells in the disease environment of interest. However, the interaction between the two genetic backgrounds is a long process and could generate a mouse strain with peculiar features that may hamper their use in gene therapy nonclinical studies.

Finally, differences in the genome, background and mechanisms of tumorigenicity of the various animal models should be considered when studying vector integrations in these models.

2.8 Clinical aspects

At present the available clinical and experimental data are limited to make meaningful prediction of the risk of insertional mutagenesis and oncogenesis. Employing the many available scientific tools as described above can help to make a risk assessment and ensure adequate risk-management and mitigation measures to be applied in clinical development of gene therapy. The reported cases indicate that it can take up to several years for tumors to develop. A long latency to tumor development also suggests a multistep progression to oncogenesis and highlights the fact that most genotoxic vector insertions actually predispose rather than directly cause tumor development.

Plans for long-term follow-up should be foreseen for all patients who receive vector-based gene therapy. Depending on the level of risk identified, the length of follow-up, frequency and intensity of clinical evaluation and associated laboratory investigations need to be planned both for clinical trials and at the postmarketing level. Investigators and applicants for MAA should be aware that the risk of oncogenesis, potential or real, will be weighed against the observed/perceived benefit attributable to the therapy. A decision on marketing authorization (and likely clinical trial authorisation, which is a national competent authority decision), will take into account the overall benefit-risk profile of the product for the sought indication.

3. Conclusions

Integrating vectors represent a promising tool for *ex vivo* or *in vivo* gene addition/correction for the treatment of inherited and acquired disorders. Risks associated to insertional genotoxicity should always be carefully taken into account and considered during the development of a gene therapy product. The overall evaluation should include factors which might favour the transition from a mutagenic to an oncogenic event, such as the vector insertion profile, the presence of elements favouring insertional activation or inactivation, the biology of the transgene, the specific target cell/tissue, and other predisposing factors should be taken in account.

Vector integration and clonality assays are important tools in the comprehensive safety evaluation of a product when performed in the context of nonclinical and clinical studies. The limitations of such studies should be considered in data interpretation until the assays are further refined and validated. The initial oncogenic events in clinical trials have prompted a rapid evolution of the technological platform, as novel vectors with potential safer profile have entered clinical applications and additional new approaches to mitigate the risk are currently being investigated.

In case of appearance, accurate follow-up of expanded clones in patients is necessary to exclude the generation of potential clonal aberrancies and malignancies.

As the experimental technology available to evaluate the risk of insertional mutagenesis/ oncogenesis is in evolution, it is not possible to provide a comprehensive list of investigations on which to base the clinical risk assessment. Scientific advice from regulatory authorities might be needed to take account of further scientific developments.

4. References

1. L. Naldini, Ex vivo gene transfer and correction for cell-based therapies. *Nat Rev Genet* **12**, 301 (2011).
2. J. J. Rossi, C. H. June, D. B. Kohn, Genetic therapies against HIV. *Nat Biotechnol* **25**, 1444 (Dec, 2007).
3. A. Aiuti *et al.*, Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* **360**, 447 (2009).
4. S. Hacein-Bey-Abina *et al.*, Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* **363**, 355 (2010).
5. H. B. Gaspar *et al.*, Hematopoietic stem cell gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency leads to long-term immunological recovery and metabolic correction. *Sci Transl Med* **3**, 97ra80 (2011).
6. K. Boztug *et al.*, Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *N.Engl. J. Med.* **363**, 1918 (2010).
7. F. Candotti *et al.*, Gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency: clinical comparison of retroviral vectors and treatment plans. *Blood* **120**, 3635 (Nov 1, 2012).
8. M. G. Ott *et al.*, Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. *Nat Med* **12**, 401 (Apr, 2006).
9. N. Cartier *et al.*, Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* **326**, 818 (2009).
10. M. Cavazzana-Calvo *et al.*, Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β -thalassaemia. *Nature* **467**, 318 (2010).
11. F. Mavilio *et al.*, Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med* **12**, 1397 (Dec, 2006).
12. F. Ciceri *et al.*, Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. *Lancet Oncol* **10**, 489 (May, 2009).
13. K. S. Balaggan, R. R. Ali, Ocular gene delivery using lentiviral vectors. *Gene Ther* **19**, 145 (Feb, 2012).
14. H. M. Guy, L. McCloskey, G. Lye, K. Mitrophanous, T. Mukhopadhyay, Characterization of Lentiviral Vector Production using Microwell Suspension Cultures of HEK293T-derived Producer Cells. *Hum Gene Ther Methods*, (Mar 6, 2013).
15. A. Lombardo *et al.*, Site-specific integration and tailoring of cassette design for sustainable gene transfer. *Nat Methods* **8**, 861 (2011).
16. R. Gabriel *et al.*, An unbiased genome-wide analysis of zinc-finger nuclease specificity. *Nat Biotechnol* **29**, 816 (Sep, 2011).
17. H. B. Gaspar *et al.*, Long-term persistence of a polyclonal T cell repertoire after gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *Sci Transl Med* **3**, 97ra79 (2011).
18. L. W. Seymour, A. J. Thrasher, Gene therapy matures in the clinic. *Nat Biotechnol* **30**, 588 (Jul, 2012).
19. M. Witzel *et al.*, Hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott Aldrich Syndrome (abstract). *J Clin Immunol* **32**, 9 (2012).
20. S. Stein *et al.*, Genomic instability and myelodysplasia with monosomy 7 consequent to EVI1 activation after gene therapy for chronic granulomatous disease. *Nat Med* **16**, 198 (2010).
21. A. Aiuti, R. Bacchetta, R. Seger, A. Villa, M. Cavazzana-Calvo, Gene therapy for primary immunodeficiencies: Part 2. *Curr Opin Immunol* **24**, 585 (2012).
22. L. Biasco, C. Baricordi, A. Aiuti, Retroviral Integrations in Gene Therapy Trials. *Mol Ther* **20**, 709 (2012).
23. A. G. Uren, J. Kool, A. Berns, M. van Lohuizen, Retroviral insertional mutagenesis: past, present and future. *Oncogene* **24**, 7656 (Nov 21, 2005).
24. J. Corrigan-Curay *et al.*, Challenges in vector and trial design using retroviral vectors for long-term gene correction in hematopoietic stem cell gene therapy. *Mol Ther* **20**, 1084 (2012).

25. K. Ikeda, P. J. Mason, M. Bessler, 3'UTR-truncated Hmga2 cDNA causes MPN-like hematopoiesis by conferring a clonal growth advantage at the level of HSC in mice. *Blood* **117**, 5860 (Jun 2, 2011).
26. D. Cesana *et al.*, Whole transcriptome characterization of aberrant splicing events induced by lentiviral vector integrations. *The Journal of clinical investigation* **122**, 1667 (May 1, 2012).
27. A. Moiani *et al.*, Lentiviral vector integration in the human genome induces alternative splicing and generates aberrant transcripts. *The Journal of clinical investigation* **122**, 1653 (May 1, 2012).
28. D. Heckl *et al.*, Lentiviral vector induced insertional haploinsufficiency of Ebf1 causes murine leukemia. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* **20**, 1187 (Jun, 2012).
29. S. J. Howe *et al.*, Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. *J Clin Invest* **118**, 3143 (2008).
30. D. Zychlinski *et al.*, Physiological promoters reduce the genotoxic risk of integrating gene vectors. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* **16**, 718 (Apr, 2008).
31. E. Montini *et al.*, Hematopoietic stem cell gene transfer in a tumor-prone mouse model uncovers low genotoxicity of lentiviral vector integration. *Nat Biotechnol* **24**, 687 (2006).
32. L. Biasco *et al.*, Integration profile of retroviral vector in gene therapy treated patients is cell-specific according to gene expression and chromatin conformation of target cell. *EMBO Mol Med* **3**, 89 (2011).
33. M. Themis *et al.*, Oncogenesis following delivery of a nonprimate lentiviral gene therapy vector to fetal and neonatal mice. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* **12**, 763 (Oct, 2005).
34. J. Kool, A. Berns, High-throughput insertional mutagenesis screens in mice to identify oncogenic networks. *Nat Rev Cancer* **9**, 389 (Jun, 2009).
35. N. G. Copeland, N. A. Jenkins, Harnessing transposons for cancer gene discovery. *Nat Rev Cancer* **10**, 696 (Oct, 2010).
36. M. Ranzani *et al.*, Lentiviral vector-based insertional mutagenesis identifies genes associated with liver cancer. *Nat Methods* **10**, 155 (Feb, 2013).
37. E. Montini *et al.*, The genotoxic potential of retroviral vectors is strongly modulated by vector design and integration site selection in a mouse model of HSC gene therapy. *The Journal of clinical investigation* **119**, 964 (Apr, 2009).
38. A. Biffi *et al.*, Lentiviral vector common integration sites in preclinical models and a clinical trial reflect a benign integration bias and not oncogenic selection. *Blood* **117**, 5332 (May 19, 2011).
39. A. P. Presson, N. Kim, Y. Xiaofei, I. S. Chen, S. Kim, Methodology and software to detect viral integration site hot-spots. *BMC Bioinformatics* **12**, 367 (2011).
40. C. Baum, U. Modlich, G. Gohring, B. Schlegelberger, Concise review: managing genotoxicity in the therapeutic modification of stem cells. *Stem Cells* **29**, 1479 (Oct, 2011).
41. C. Mussolino, T. Cathomen, RNA guides genome engineering. *Nat Biotechnol* **31**, 208 (Mar, 2013).

1 **SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome**

2 Liguo Zhang¹, Alexsia Richards¹, Andrew Khalil^{1, 2, 3}, Emile Wogram¹, Haiting Ma¹, Richard A.

3 Young^{1, 4}, Rudolf Jaenisch^{1, 4, #}

4

5 ¹Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA, USA.

6 ²John A. Paulson School of Engineering and Applied Sciences, Harvard University, Cambridge,

7 MA, USA.

8 ³Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering, Harvard University, Cambridge, MA,

9 USA.

10 ⁴Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA.

11 #Correspondence: jaenisch@wi.mit.edu

12

13

14 **Summary**

15

16 Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding and recurrence of PCR-positive tests have been

17 widely reported in patients after recovery, yet these patients most commonly are non-infectious¹⁻

18 ¹⁴. Here we investigated the possibility that SARS-CoV-2 RNAs can be reverse-transcribed and

19 integrated into the human genome and that transcription of the integrated sequences might

20 account for PCR-positive tests. In support of this hypothesis, we found chimeric transcripts

21 consisting of viral fused to cellular sequences in published data sets of SARS-CoV-2 infected

22 cultured cells and primary cells of patients, consistent with the transcription of viral sequences

23 integrated into the genome. To experimentally corroborate the possibility of viral retro-

24 integration, we describe evidence that SARS-CoV-2 RNAs can be reverse transcribed in human

25 cells by reverse transcriptase (RT) from LINE-1 elements or by HIV-1 RT, and that these DNA
26 sequences can be integrated into the cell genome and subsequently be transcribed. Human
27 endogenous LINE-1 expression was induced upon SARS-CoV-2 infection or by cytokine
28 exposure in cultured cells, suggesting a molecular mechanism for SARS-CoV-2 retro-integration
29 in patients. This novel feature of SARS-CoV-2 infection may explain why patients can continue
30 to produce viral RNA after recovery and suggests a new aspect of RNA virus replication.

31

32

33 **Introduction**

34

35 Continuous or recurrent positive SARS-CoV-2 PCR tests have been reported in patients
36 weeks or months after recovery from an initial infection¹⁻¹⁴. Although *bona fide* re-infection of
37 SARS-CoV-2 after recovery has been reported lately¹⁵, cohort-based studies with strict
38 quarantine on subjects recovered from COVID-19 suggested “re-positive” cases were not caused
39 by re-infection^{16,17}. Furthermore, no replication-competent virus was isolated or spread from
40 these PCR-positive patients^{1-3,5,6,12}. The cause for such prolonged and recurrent viral RNA
41 production is unknown. As positive-stranded RNA viruses, SARS-CoV-2 and other beta-
42 coronaviruses such as SARS-CoV-1 and MERS employ an RNA-dependent RNA polymerase to
43 replicate their genomic RNA and transcribe their sub-genomic RNAs¹⁸⁻²⁰. One possibility is that
44 SARS-CoV-2 RNAs could be reverse-transcribed and integrated into the human genome, and
45 transcription of the integrated DNA copies could be responsible for positive PCR tests.

46 Endogenous reverse transcriptase (RT) activity has been observed in human cells, and the
47 products of reverse transcription have been shown to become integrated into the genome^{21,22}. For
48 example, *APP* transcripts have been shown to be reverse-transcribed by endogenous RT, with

49 resultant APP fragments integrated into the genome of neurons and transcribed²². Human LINE-
50 1 elements (~17% of the human genome), a type of autonomous retrotransposons, are a potential
51 source of endogenous RT, able to retro-transpose themselves and other non-autonomous
52 elements such as Alu^{21,23}.

53

54

55 **Results**

56

57 **Expression of viral-cellular chimeric transcripts in infected cultured and in patient-derived** 58 **cells is consistent with genomic integration of viral sequences.**

59 To investigate the possibility of viral integration into virus infected cells we analyzed
60 published RNA-Seq data from SARS-CoV-2 -infected cells for evidence of chimeric transcripts,
61 which would be indicative of viral integration into the genome and expression. Examination of
62 these data sets²⁴⁻³⁰ (Fig. S1a-b) revealed a substantial number of host-viral chimeric reads (Fig.
63 1a-c, S1c). These occurred in multiple sample types, including cells and organoids from
64 lung/heart/brain/stomach tissues, as well as BALF cells directly isolated from COVID-19
65 patients (Fig. 1c). Chimeric read abundance was positively correlated with viral RNA level
66 across the sample types (Fig. 1c). Chimeric reads generally accounted for 0.004% - 0.14% of
67 total SARS-CoV-2 reads across the samples, with a 69.24% maximal number of reads in
68 bronchoalveolar lavage fluid cells derived from severe COVID19 patients and near no chimeric
69 reads from patient blood buffy coat cells (corresponding to almost no total SARS-CoV-2 reads).
70 A majority of chimeric junctions mapped to SARS-CoV-2 nucleocapsid (N) sequence (Fig. 1d-
71 e). This is consistent with the finding that nucleocapsid (N) RNA is the most abundant SARS-
72 CoV-2 sub-genomic RNA³¹, and thus is most likely to be a target for reverse transcription and

73 integration. These analyses support the hypothesis that SARS-CoV-2 RNA may retro-integrate
74 into the genome of infected cells resulting in the production of chimeric viral-cellular transcripts.

75

76 **SARS-CoV-2 RNA can be reverse-transcribed and integrated into the human genome in**
77 **cells overexpressing a reverse transcriptase**

78 To provide experimental evidence for reverse-transcription and integration of SARS-
79 CoV-2 RNA, we overexpressed human LINE-1 or HIV-1 reverse transcriptase (RT) in
80 HEK293T cells and infected the transduced cells with SARS-CoV-2. The cells were tested 2
81 days after infection for viral sequences by PCR or fluorescence *in situ* hybridization (FISH) (Fig.
82 2a). Considering that the N RNA is the most abundant SARS-CoV-2 sub-genomic RNA³¹ and is
83 most likely to be retro-integrated (Fig. 1d-e), we chose four N – targeting PCR primer sets that
84 are used in COVID-19 tests (primer source from WHO³², Fig. 2a). PCR amplification of purified
85 cellular DNA showed positive gel-bands in cells with human LINE-1 or HIV-1 RT
86 overexpression (Fig. 2b) but not in non-transfected or non-infected cells. To test whether the
87 DNA copies of N sequences were integrated into the cellular genome, we gel-purified cell
88 genomic DNA (gDNA, >23 kb, Fig. S2a) and qPCR confirmed N sequences in gDNA of cells
89 with expression of all three types of RT (Fig. 2c). Cells with strong expression of LINE-1 driven
90 by a CMV promoter showed ~8-fold higher signals of N sequence detection suggesting a higher
91 copy-number of integrated N sequences than in cells expressing LINE-1 driven by its natural
92 promoter (5'UTR) or HIV-1 RT (Fig. 2c). We were able to clone full-length N DNA from gDNA
93 of cells overexpressing CMV-LINE-1 and confirmed its sequence by Sanger sequencing (Fig.
94 S2b). We did not detect the full-length N sequence from gDNA of cells transfected with 5'UTR-
95 LINE-1 or HIV-1 RT, which may be due to lower expression of RT in these cells (Fig. S2b). We

96 further confirmed that purified SARS-CoV-2 RNA from infected cells can be reverse-transcribed
97 *in vitro* by lysates of cells expressing either LINE-1 or HIV-1 RT (Fig. S2c-d).

98 We conducted single-molecule RNA-FISH (smRNA-FISH) using fluorophore-labeled
99 oligo-nucleotide probes targeting N (Fig. 2a) to confirm that viral N sequences were integrated
100 and detected their transcription in the nucleus. SARS-CoV-2 infected cells showed the expected
101 cytoplasmic FISH signals of N RNA (Fig. S3a). N RNA FISH signals were detected in cell
102 nuclei with cells overexpressing LINE-1 (Fig. 2d, S3b), indicating nascent transcription sites of
103 integrated N sequences. In the same cell population, a significantly higher fraction (~35%) of
104 infected cells overexpressing LINE-1, as indicated by LINE-1 ORF1p immunostaining, showed
105 nuclear N signals than cells not overexpressing LINE-1 (~12%) (Fig. 2e). A significantly higher
106 fraction of infected cells that were transfected with LINE-1 plasmid (~80% transfection
107 efficiency) showed positive nuclear N FISH signals (~30%) as compared to non-transfected cells
108 (13%; Fig. S3c). Infected but not transfected cells also exhibited nuclear N signals, albeit at a
109 lower frequency (~10%; Fig. 2e, S3c), implying integration of SARS-CoV-2 N RNA by cell
110 endogenous RT activity.

111

112 **Human endogenous LINE-1 expression induced by SARS-CoV-2 infection and cytokines** 113 **correlates with retro-integration**

114 Human LINE-1 elements are autonomous retro-transposons with their encoded reverse
115 transcriptase (ORF2p) and supporting protein (ORF1p) also aiding non-autonomous elements to
116 retro-transpose, such as Alu and other cellular RNAs²¹. We found that expression of LINE-1
117 elements was significantly up-regulated in published RNA-Seq data of cells upon infection with
118 SARS-CoV-2 and correlated with chimeric read abundance (Fig. 3a-b, S4a-d, compare Calu3

119 cells that are efficiently infected versus NHBE cells that are resistant to infection). Although the
120 upregulation in Calu3 was not higher than that in NHBE, multiple LINE-1 elements were
121 upregulated as compared to just one in NHBE (Fig. 3a, S4b, d). Expression analysis using LINE-
122 1 specific primers^{33,34} showed a ~3-4-fold up-regulation of LINE-1 in Calu3 cells when infected
123 by SARS-CoV-2 (Fig. 3c). Moreover, PCR analysis on Calu3 cellular DNA showed retro-
124 integration of SARS-CoV-2 N sequences after infection (Fig. 3d-e), possibly by the activated
125 LINE-1 reverse transcriptase.

126 Patients infected with SARS-CoV-2 and other corona viruses show evidence of cytokine
127 induction associated with the immune response, and in severe cases experience a cytokine
128 storm³⁵⁻³⁷, prompting us to investigate whether cytokines alone can induce LINE-1 activation.
129 We treated cells with cytokine-containing conditioned media from Myeloid, Microglia, or CAR-
130 T cell cultures and found a ~2-3-fold upregulation of endogenous LINE-1 expression by PCR
131 analysis (Fig. 3f, S5b). Expressed LINE-1 protein (ORF1p) was also confirmed by
132 immunofluorescence staining (Fig. 3g-h, S5a). In summary, our results show induced LINE-1
133 expression in cells stressed by viral infection or exposed to cytokines, suggesting a molecular
134 mechanism for SARS-CoV-2 retro-integration in human cells.

135

136

137 **Discussion**

138

139 In this study, we showed evidence that SARS-CoV-2 RNAs can be reverse-transcribed

140 and integrated into the human genome by several sources of reverse transcriptase such as

141 activated human LINE-1 or co-infected retrovirus (HIV). We found LINE-1 expression can be

142 induced upon SARS-CoV-2 infection or cytokine exposure, suggesting a molecular mechanism

143 responsible for SARS-CoV-2 retro-integration in patients. Moreover, our results suggest that the

144 integrated SARS-CoV-2 sequences can be transcribed, as shown by RNA-Seq and smRNA-FISH

145 data, providing a possible explanation for the presence of viral sequences at later times after

146 initial virus exposure and in the absence of detectable infectious virus¹⁻¹⁴. The retro-inserted

147 SRAS-CoV-2 sequences are most likely sub-genomic fragments, as the integration junctions are

148 mostly enriched at the N sequence (Fig. 1d-e), excluding the production of infectious virus. Our

149 data may also explain that patients, after recovery from disease symptoms, may become again

150 positive for viral sequences as detected by PCR^{1,8-14}.

151 An important follow-up question is whether these integrated SARS-CoV-2 sequences can

152 express viral antigens. If so, it will be of clinical interest to assess whether viral antigens

153 expressed from integrated virus fragments could trigger an immune response in patients that

154 could affect the course and treatment of the disease. It is possible that the clinical consequences

155 of the integrated viral fragments may depend on their insertion sites in the human genome, and

156 on epigenetic regulation which has been shown in HIV patients³⁸. Careful analysis on SARS-

157 CoV-2 retro-integration sites in patient samples and correlation with disease severity will help to

158 elucidate potential clinical consequences. Furthermore, immune response may vary depending on

159 an individual's underlying conditions. More generally, our results suggest a novel aspect of

160 infection possibly also for other common disease-causing RNA viruses such as Dengue, Zika or

161 Influenza virus, which could be subject to retro-integration and perhaps affect disease
162 progression.

163 Human LINE-1 accounts for ~17% of the human genome, ~100 out of 500,000 copies of
164 which are active^{21,23}. LINE-1 – encoded reverse-transcriptase (ORF2p) and supporting protein
165 (ORF1p) are known to retro-transpose not only LINE-1 transcripts (in *Cis*), but also other RNA
166 species such as Alu (SINE) and cellular mRNA (in *Trans*, creating processed pseudogenes), with
167 a “target-site – primed reverse transcription” mechanism²¹. LINE-1 proteins have been shown as
168 nucleic acid chaperones with high RNA binding affinity³⁹, therefore it is perhaps not surprising
169 that they can retro-integrate exogenous viral RNAs. From an evolutionarily perspective, retro-
170 integration of viral RNA by LINE-1 could be an adaptive response by the host to provide
171 sustaining antigen expression possibly enhancing protective immunity. Conversely, retro-
172 integration of viral RNAs could be detrimental and cause a more severe immune response in
173 patients such as a “cytokine storm” or auto-immune reactions.

174 Our results may also be relevant for current clinical trials of antiviral therapies⁴⁰. The
175 reliance of PCR tests to assess the effect of treatments on viral replication and viral load may not
176 reflect the efficacy of the treatment to suppress viral replication as the PCR assay may detect
177 viral transcripts from viral sequences stably integrated into the genome rather than infectious
178 virus.

179

180 **Methods**

181

182 **Cell culture and plasmid transfection**

183 HEK293T cells were obtained from ATCC (CRL-3216) and cultured in DMEM
184 supplemented with 10% heat-inactivated FBS (Hyclone, SH30396.03) and 2mM L-glutamine
185 (MP Biomedicals, IC10180683) following ATCC's method. Calu3 cells were obtained from
186 ATCC (HTB-55) and cultured in EMEM (ATCC 30-2003) supplemented with 10% heat-
187 inactivated FBS (Hyclone, SH30396.03) following ATCC's method.

188 Plasmid for HIV-1 reverse transcriptase expression: pCMV-dR8.2 dvpr was a gift from
189 Bob Weinberg (Addgene plasmid # 8455 ; <http://n2t.net/addgene:8455> ;
190 RRID:Addgene_8455)⁴¹. Plasmids for human LINE-1 expression: pBS-L1PA1-CH-mneo
191 (CMV-LINE-1) was a gift from Astrid Roy-Engel (Addgene plasmid # 51288 ;
192 <http://n2t.net/addgene:51288> ; RRID:Addgene_51288)⁴²; EF06R (5'UTR-LINE-1) was a gift
193 from Eline Luning Prak (Addgene plasmid # 42940 ; <http://n2t.net/addgene:42940> ;
194 RRID:Addgene_42940)⁴³. Transfection was done with Lipofectamine™ 3000 (Invitrogen
195 L3000001) following manufacturer's protocol.

196

197 **SARS-CoV-2 infection**

198 SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 (Gen Bank: MN985325.1) was obtained from BEI
199 Resources and expanded and tittered on Vero cells. Cells were infected in DMEM +2% FBS for
200 48 hrs using multiplicity (MOI) of 0.5 for infection of HEK293T cells and an MOI of 2 for
201 Calu3 cells. All sample processing and harvest with infectious virus were done in the BSL3
202 facility at the Ragon Institute.

203

204 Nucleic acids extraction, *in vitro* reverse transcription and PCR/qPCR

205 DNA extraction was following a published protocol²². For purification of genomic DNA,
206 extracted total cellular DNA was run on 0.4% (w/v) agarose/1x TAE gel for 1.5 hrs with a
207 3V/cm voltage, with λ DNA-HindIII Digest (NEB N3012S) as size markers. Large fragment
208 bands (>23.13 kb) were cut off, frozen in -80 °C and then crushed by a pipette tip. 3 times of
209 volume (v/w) of high T-E buffer (10 mM Tris – 10 mM EDTA, pH 8.0) was added and then
210 NaCl was added to 200 mM. Gel solution was heated at 70 °C for 15 mins with constant mixing
211 and then extracted with Phenol:Chloroform:Isoamyl Alcohol (25:24:1, v/v) (Life Technologies
212 15593031) and Chloroform:Isoamyl alcohol 24:1 (Sigma C0549-1PT). DNA was then
213 precipitated by sodium acetate and isopropyl alcohol. For small amount of DNA, glycogen (Life
214 Technologies 10814010) was added as a carrier to aid precipitation.

215 RNA extraction was done with either TRIzol™ LS Reagent (Invitrogen 10296010) or
216 RNeasy Plus Micro Kit (Qiagen 74034) following manufacturers' protocols. RNA reverse
217 transcription was done with either SuperScript™ III First-Strand Synthesis SuperMix (oligo dT +
218 random hexamer, Invitrogen 18080400) or qScript cDNA SuperMix (QuantaBio 95048-500),
219 following manufacturers' protocols. *In vitro* reverse transcription assay for viral RNA by cell
220 lysates was done following a published protocol²².

221 PCR was done using AccuPrime Taq DNA Polymerase, high fidelity (Life Technologies
222 12346094). qPCR was done using SYBR™ Green PCR Master Mix (Applied Biosystems
223 4309155) or PowerUp™ SYBR™ Green Master Mix (Applied Biosystems A25742) in a
224 QuantStudio™ 6 system (Applied Biosystems). See **Supplementary Table 1** for primer
225 sequences used in this study. qPCR plots were generated with Prism 8 (Prism).

226

227 **Immuno-fluorescence staining and single-molecule RNA-FISH**

228 Cells subject to SARS-CoV-2 infection were grown in μ -Slide 8 Well (#1.5 polymer,
229 Ibidi 80826) and fixed with 4% paraformaldehyde/CMF-PBS at room temperature (RT) for 30
230 mins. Otherwise, cells were grown on 12 mm round coverslips (#1.5, Warner Instruments 64-
231 0712) and fixed with 1.6% paraformaldehyde/CMF-PBS at room temperature (RT) for 15 mins.
232 Cells were permeabilized with 0.5% (v/v) Triton X-100/PBS, blocked with 4% (w/v) BSA/CMF-
233 PBS at RT for 1 hr, incubated with 1:200 diluted anti-LINE-1 ORF1p mouse monoclonal
234 antibody (clone 4H1, Sigma MABC1152, Lot 3493991), and then with 1:400 diluted Donkey-
235 anti-Mouse-Alexa Fluor 594 second antibody (Invitrogen 21203).

236 Single-molecule RNA-FISH probes (Stellaris®) were ordered from LGC Biosearch
237 Technologies with Quasar® 670 Dye labeling. See **Supplementary Table 2** for probe
238 sequences. FISH procedure combining with immuno-fluorescence staining was following
239 previous publications^{44,45}.

240 Cells in μ -Slide were mounted with Ibidi Mounting Medium With DAPI (Ibidi 50011).
241 Cells on coverslips were mounted with VECTASHIELD® HardSet™ Antifade Mounting
242 Medium with DAPI (Vector Laboratories H-1500-10).

243

244 **Microscopy and imaging analysis**

245 3D optical sections were acquired with 0.2- μ m z-steps using a DeltaVision Elite Imaging
246 System microscope system with a 100 \times oil objective (NA 1.4) and a pco.edge 5.5 camera and
247 DeltaVision SoftWoRx software (GE Healthcare). Image deconvolution was done using
248 SoftWoRx. All figure panel images were prepared using FIJI software (ImageJ, NIH) and Adobe
249 Illustrator 2020 (Adobe), showing deconvolved single z-slices.

250 To measure the LINE-1 ORF1p immuno-staining signal intensity, we projected cell
251 optical sections (sum, 42 slices) with the “z projection” function in FIJI. We measured the sum
252 of intensity of the entire cell area in the z-projected image as the signal intensity, subtracted the
253 background intensity outside of cells and then divided by the mean of the “Basal media
254 treatment” group to have the normalized signal intensity, as previously described^{44,45}. All images
255 from the same experiment were using the same exposure time and transmitted exciting light. All
256 intensity measurements were done with non-deconvolved raw images. Box plot was done in R
257 (version 4.0.3)⁴⁶.

258

259 **RNA-Seq data analysis**

260 RNA-Seq data were downloaded from GEO with the accession numbers GSE147507²⁴,
261 GSE153277²⁵, GSE156754²⁶, GSE157852²⁷, GSE153684²⁸, GSE145926²⁹, GSE154998³⁰
262 (summarized in **Supplementary Figure 1a**).

263 To identify human – SARS-CoV-2 chimeric reads, raw sequencing reads were aligned to
264 concatenated human and SARS-CoV-2 genomes plus transcriptomes by STAR (version
265 2.7.1a)⁴⁷. Human genome version hg38 with no alternative chromosomes and gene annotation
266 version GRCh38.97 were used. SARS-CoV-2 genome version NC_045512.2 and gene
267 annotation (<http://hgdownload.soe.ucsc.edu/goldenPath/wuhCor1/bigZips/genes/>) were used.
268 The following STAR parameters³¹ were used to call chimeric reads unless otherwise specified
269 (**Supplementary Figure 1a**): --chimOutType Junctions SeparateSAMold WithinBAM HardClip
270 \ --chimScoreJunctionNonGTAG 0 \ --alignSJstitchMismatchNmax -1 -1 -1 -1 \ --
271 chimSegmentMin 50 \ --chimJunctionOverhangMin 50.

272 To analyze human LINE-1 expression in RNA-Seq data, a published method,
273 RepEnrich²⁴⁸, was used to map RNA-Seq reads to human repeat annotations, using human
274 repeat masker (hg38). Differential expression was analyzed using EdgeR package (version
275 3.30.3)^{49,50} in R (version 4.0.3)⁴⁶.

276

277 **Conditioned media production and treatment**

278 As previously described⁵¹, myeloid precursors were derived from human pluripotent stem
279 cells. Briefly, human embryonic stem cells were cultured in StemFlex (ThermoFisher) feeder-
280 free medium on MatrigelTM- (Corning) coated tissue culture polystyrene. 24 hrs before single-
281 cell harvesting via TrypLE Express (ThermoFisher), cells were treated with 10 μ M ROCK
282 Inhibitor (Y-27632) (Stem Cell Technologies) in Essential 8 (E8) medium (ThermoFisher). After
283 harvesting, cells were centrifuged at 300 g for 3 mins in non-adherent U-bottom 96-well plates
284 (Corning) at 10,000 cells per 150 μ L/well of embryoid body (EB) medium consisting of 10 μ M
285 ROCK Inhibitor, 50 ng/mL BMP-4 (Peprotech), 20 ng/mL SCF (Peprotech), 50 ng/mL VEGF
286 (Peprotech), and 100 U/mL Penn/Strep (ThermoFisher) in E8 base medium. EBs were cultured
287 in the 96-well plates for 4 days with 150 μ L/well of EB medium added at day 2. After 4 days, 16
288 EBs/well were plated in a 6-well tissue culture polystyrene plated coated with MatrigelTM in
289 hematopoietic myeloid medium (HIM) consisting of 2mM GlutaMax (ThermoFisher), 55 μ M
290 beta-mercaptoethanol, 100 ng/mL M-CSF (Peprotech), and 25 ng/mL IL-3 (Peprotech) in X-
291 VIVO 15 base medium (Lonza). HIM media was changed every 3-4 days for 2-3 weeks until
292 floating CD14-positive myeloid precursors emerged. Myeloid conditioned media consisted of
293 floating myeloid cells cultured in HIM media for 7 days at a concentration of $0.5 \times 10^6 - 1 \times 10^6$
294 cells/mL. Cells in conditioned media were removed by centrifugation and filtration through 0.2

295 μ M filters. Calu3 cells were cultured in the myeloid conditioned media or HIM media (basal) for
296 two days with daily media change before harvest or fixation.

297 Microglia were differentiated from human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) via
298 embryoid bodies and primitive macrophage precursors (PMPs)⁵¹. In brief, hiPSCs (cultured
299 feeder-free on matrigel in StemFlexTM (Gibco)) were dissociated with TrypLE Express (Gibco),
300 and 10,000 cells were plated per well in 96-well ultra-low attachment plates (Corning) in 100 μ L
301 embryoid body medium (10 μ M ROCK inhibitor, 50 ng/mL BMP-4, 20 ng/mL SCF, and 50
302 ng/mL VEGF-121 in StemFlex), before centrifugation at $300 \times g$ for 3 mins at 4 °C. Embryoid
303 bodies were cultured for 4 days, with adding 100 μ L embryoid body medium after 2 days. 12 to
304 16 embryoid bodies were plated per well of tissue culture-treated 6-well plates and cultured in 3
305 mL hematopoietic medium (2 mM GlutaMax, 100 U/mL penicillin, 100 μ g/mL streptomycin, 55
306 μ M β -mercaptoethanol, 100 ng/mL M-CSF, 25 ng/mL IL-3, 100 U/mL penicillin, 100 μ g/mL
307 streptomycin in X-VIVO 15 (Lonza, BW04418Q). From this point on, 2 mL medium was
308 exchanged every 4–7 days. PMPs were harvested from suspension during medium exchange and
309 plated in microglia differentiation media over 7-14 days to produce microglia like cell
310 monocultures (Neurobasal (Life Technologies 21103049) supplemented with Gem21 NeuroPlex
311 without Vitamin A (GeminiBio, 400-161), 2mM GlutaMAX (Gibco), 100 ng/mL IL-34, and 10
312 ng/mL GM-CSF, 100 U/mL penicillin, 100 μ g/mL streptomycin). For microglia stimulation,
313 microglia differentiation media was exchanged with HEK293T media (DMEM + 10% heat-
314 inactivated FBS + final 2mM L-Glutamine) and supplemented with 100 hg/ml
315 lipopolysaccharide (LPS, Sigma Aldrich L4391-1MG) or PBS. After 24 hrs, the microglia
316 conditioned media was collected, centrifugated (1000 rpm 10min) and the supernatant was

317 directly applied to HEK293T cells. HEK293T cells received microglia conditioned media or
318 basal HEK293T media on three constitutive days before fixation.

319 Human anti-CD19 CAR-T cells were generated by transduction of primary T cells
320 purified from human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) with CD19-CAR expressing
321 retrovirus⁵². Anti-CD19 CAR-T cells were co-cultured with CD19-expressing beta-like cells⁵² or
322 WIBR3 cells with a luciferase-2A-CD19 expressing cassette integrated at the AAVS1 locus in
323 RPMI1640 medium with 10% human serum AB. Cells in the conditioned medium were removed
324 by filtration through 0.45 μ M filters. RPMI1640 medium with 10% human serum AB was used
325 as basal media control. Calu3 cells were cultured in the CAR-T conditioned media with indicated
326 dilutions or in the basal media for two days before harvest.

327

328

329 **Data Availability**

330 The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from
331 the corresponding author on reasonable request.

332

333

334 **Acknowledgements**

335 We thank members in the laboratories of Rudolf Jaenisch and Richard Young and other
336 colleagues from Whitehead Institute and MIT for helpful discussions and resources. We thank
337 Wendy Salmon from the Whitehead W.M. Keck Microscopy Facility and M. Inmaculada
338 Barrasa from the Whitehead Bioinformatics and Research Computing for technical advice. This
339 work was supported by grants from the NIH to RJ (1U19AI131135-01, 5R01MH104610-21) and

340 by a generous gift from Dewpoint Therapeutics and from Jim Stone. ASK would like to
341 acknowledge funding from the NIH (Grant: T32 EB016652). Finally, we thank Nathans Island
342 for inspiration.

343

344

345 **Author contributions**

346 Project design by R.J. and R.A.Y, execution of experiments and data analysis by L.Z.,
347 A.R, R.J and R.A.Y; E.W., A.K., and H.M. generated cells and reagents; Manuscript preparation
348 by L.Z. and R.J. with input from all authors.

349

350

351 **Competing interests**

352 R.J. is an advisor/co-founder of Fate Therapeutics, Fulcrum Therapeutics, Omega
353 Therapeutics, and Dewpoint Therapeutics. R.A.Y. is a founder and shareholder of Syros
354 Pharmaceuticals, Camp4 Therapeutics, Omega Therapeutics, and Dewpoint Therapeutics. All
355 other authors declare no competing interests.

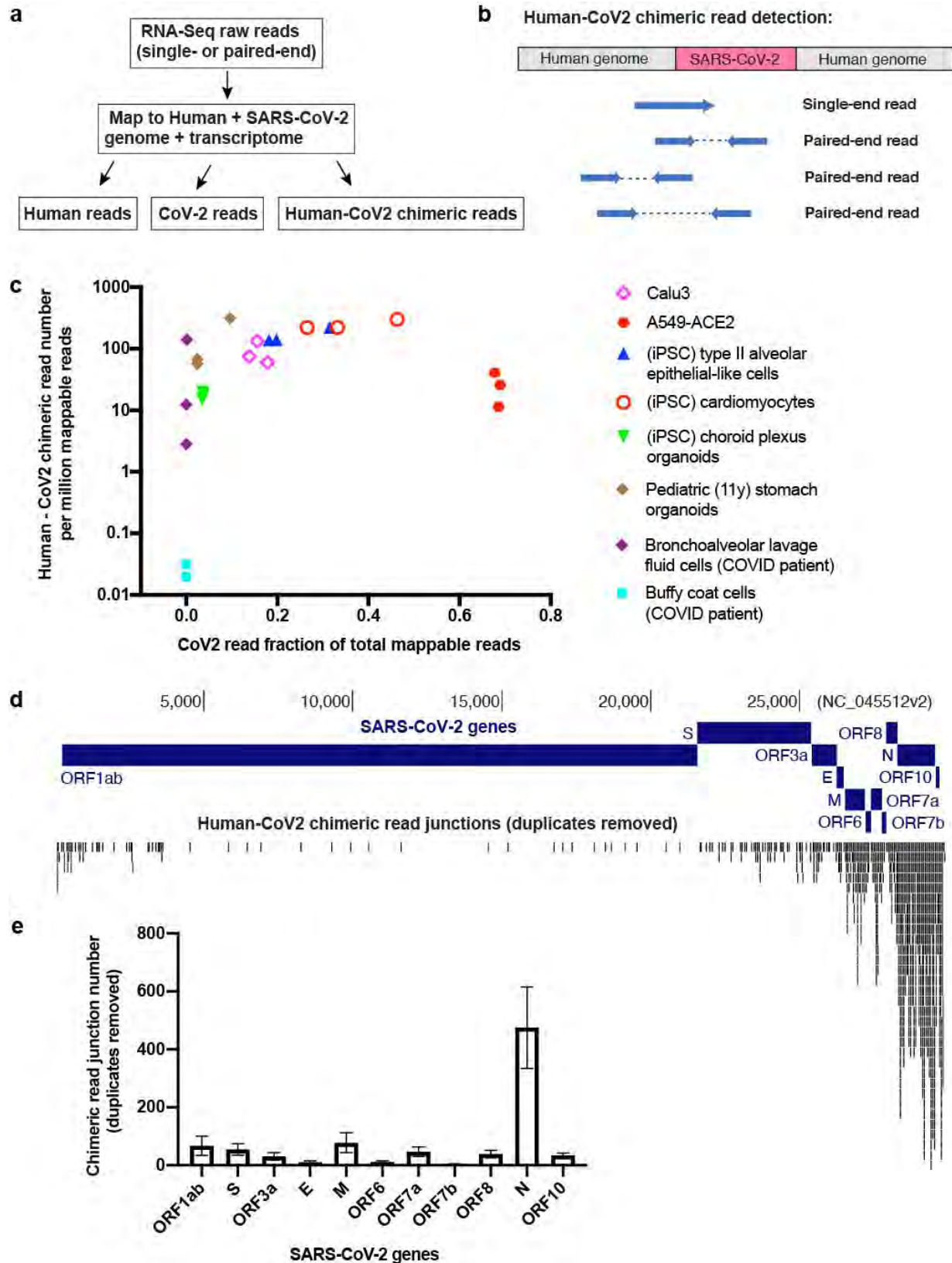
356 References

- 357
- 358 1 <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>.
- 359 2 Bullard, J. *et al.* Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
360 From Diagnostic Samples. *Clinical Infectious Diseases*, doi:10.1093/cid/ciaa638 (2020).
- 361 3 He, X. *et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.
362 *Nature Medicine* **26**, 672-675, doi:10.1038/s41591-020-0869-5 (2020).
- 363 4 Li, N., Wang, X. & Lv, T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: Not a rare phenomenon. *J*
364 *Med Virol*, doi:10.1002/jmv.25952 (2020).
- 365 5 Mina, M. J., Parker, R. & Larremore, D. B. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity — A
366 Strategy for Containment. *New England Journal of Medicine* **383**, e120,
367 doi:10.1056/NEJMp2025631 (2020).
- 368 6 Sethuraman, N., Jeremiah, S. S. & Ryo, A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2.
369 *JAMA* **323**, 2249-2251, doi:10.1001/jama.2020.8259 (2020).
- 370 7 Yang, J.-R. *et al.* Persistent viral RNA positivity during the recovery period of a patient
371 with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology* **92**, 1681-1683,
372 doi:<https://doi.org/10.1002/jmv.25940> (2020).
- 373 8 An, J. *et al.* Clinical characteristics of recovered COVID-19 patients with re-detectable
374 positive RNA test. *Ann Transl Med* **8**, 1084, doi:10.21037/atm-20-5602 (2020).
- 375 9 Chen, D. *et al.* Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: A case report. *Int J*
376 *Infect Dis* **93**, 297-299, doi:10.1016/j.ijid.2020.03.003 (2020).
- 377 10 Lan, L. *et al.* Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*
378 **323**, 1502-1503, doi:10.1001/jama.2020.2783 (2020).
- 379 11 Loconsole, D. *et al.* Recurrence of COVID-19 after recovery: a case report from Italy.
380 *Infection*, doi:10.1007/s15010-020-01444-1 (2020).
- 381 12 Lu, J. *et al.* Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients
382 that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. *EBioMedicine* **59**, 102960,
383 doi:10.1016/j.ebiom.2020.102960 (2020).
- 384 13 Luo, S., Guo, Y., Zhang, X. & Xu, H. A follow-up study of recovered patients with COVID-
385 19 in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* **99**, 408-409, doi:10.1016/j.ijid.2020.05.119 (2020).
- 386 14 Ye, G. *et al.* Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
387 reactivation. *J Infect* **80**, e14-e17, doi:10.1016/j.jinf.2020.03.001 (2020).
- 388 15 To, K. K. *et al.* COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2
389 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis*, doi:10.1093/cid/ciaa1275
390 (2020).
- 391 16 Huang, J. *et al.* Recurrence of SARS-CoV-2 PCR positivity in COVID-19 patients: a single
392 center experience and potential implications. *medRxiv*, 2020.2005.2006.20089573,
393 doi:10.1101/2020.05.06.20089573 (2020).
- 394 17 Yuan, B. *et al.* Recurrence of positive SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19
395 patients during medical isolation observation. *Sci Rep* **10**, 11887, doi:10.1038/s41598-
396 020-68782-w (2020).
- 397 18 Alanagreh, L., Alzoughool, F. & Atoum, M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its
398 Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens*
399 **9**, doi:10.3390/pathogens9050331 (2020).

- 400 19 Fehr, A. R. & Perlman, S. Coronaviruses: an overview of their replication and
401 pathogenesis. *Methods Mol Biol* **1282**, 1-23, doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1 (2015).
- 402 20 de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D. & Munster, V. J. SARS and MERS: recent
403 insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* **14**, 523-534,
404 doi:10.1038/nrmicro.2016.81 (2016).
- 405 21 Kazazian, H. H., Jr. & Moran, J. V. Mobile DNA in Health and Disease. *N Engl J Med* **377**,
406 361-370, doi:10.1056/NEJMra1510092 (2017).
- 407 22 Lee, M. H. *et al.* Somatic APP gene recombination in Alzheimer's disease and normal
408 neurons. *Nature* **563**, 639-645, doi:10.1038/s41586-018-0718-6 (2018).
- 409 23 Brouha, B. *et al.* Hot L1s account for the bulk of retrotransposition in the human
410 population. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*
411 *America* **100**, 5280-5285, doi:10.1073/pnas.0831042100 (2003).
- 412 24 Blanco-Melo, D. *et al.* Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of
413 COVID-19. *Cell* **181**, 1036-1045 e1039, doi:10.1016/j.cell.2020.04.026 (2020).
- 414 25 Huang, J. *et al.* SARS-CoV-2 Infection of Pluripotent Stem Cell-Derived Human Lung
415 Alveolar Type 2 Cells Elicits a Rapid Epithelial-Intrinsic Inflammatory Response. *Cell stem*
416 *cell*, doi:10.1016/j.stem.2020.09.013 (2020).
- 417 26 Perez-Bermejo, J. A. *et al.* SARS-CoV-2 infection of human iPSC-derived cardiac cells
418 predicts novel cytopathic features in hearts of COVID-19 patients. *bioRxiv*,
419 doi:10.1101/2020.08.25.265561 (2020).
- 420 27 Jacob, F. *et al.* Human Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Cells and Brain Organoids
421 Reveal SARS-CoV-2 Neurotropism Predominates in Choroid Plexus Epithelium. *Cell stem*
422 *cell*, doi:10.1016/j.stem.2020.09.016 (2020).
- 423 28 Giobbe, G. G. *et al.* SARS-CoV-2 infection and replication in human fetal and pediatric
424 gastric organoids. *bioRxiv*, 2020.2006.2024.167049, doi:10.1101/2020.06.24.167049
425 (2020).
- 426 29 Liao, M. *et al.* Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with
427 COVID-19. *Nat Med* **26**, 842-844, doi:10.1038/s41591-020-0901-9 (2020).
- 428 30 Gill, S. E. *et al.* Transcriptional Profiling of Leukocytes in Critically Ill COVID19 Patients:
429 Implications for Interferon Response and Coagulation. *PREPRINT (Version 2) available at*
430 *Research Square*, doi:10.21203/rs.3.rs-63632/v2 (2020).
- 431 31 Kim, D. *et al.* The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell* **181**, 914-921 e910,
432 doi:10.1016/j.cell.2020.04.011 (2020).
- 433 32 [https://www.who.int/docs/default-](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whoinhouseassays.pdf?sfvrsn=de3a76aa_2)
434 [source/coronaviruse/whoinhouseassays.pdf?sfvrsn=de3a76aa_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whoinhouseassays.pdf?sfvrsn=de3a76aa_2).
- 435 33 Jones, R. B. *et al.* LINE-1 retrotransposable element DNA accumulates in HIV-1-infected
436 cells. *J Virol* **87**, 13307-13320, doi:10.1128/JVI.02257-13 (2013).
- 437 34 Tiwari, B. *et al.* p53 directly represses human LINE1 transposons. *Genes & development*,
438 doi:10.1101/gad.343186.120 (2020).
- 439 35 Channappanavar, R. & Perlman, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and
440 consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* **39**, 529-
441 539, doi:10.1007/s00281-017-0629-x (2017).
- 442 36 Mehta, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.
443 *The Lancet* **395**, 1033-1034, doi:10.1016/s0140-6736(20)30628-0 (2020).

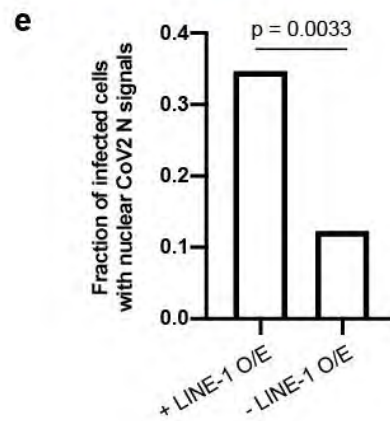
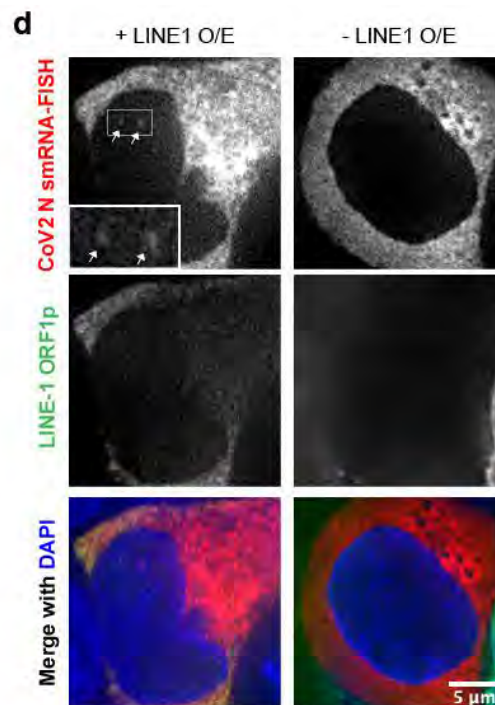
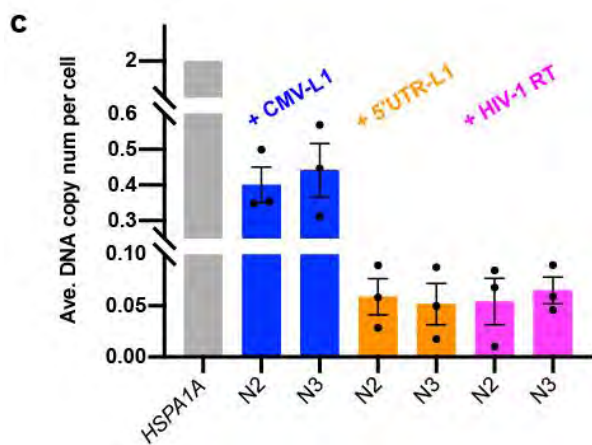
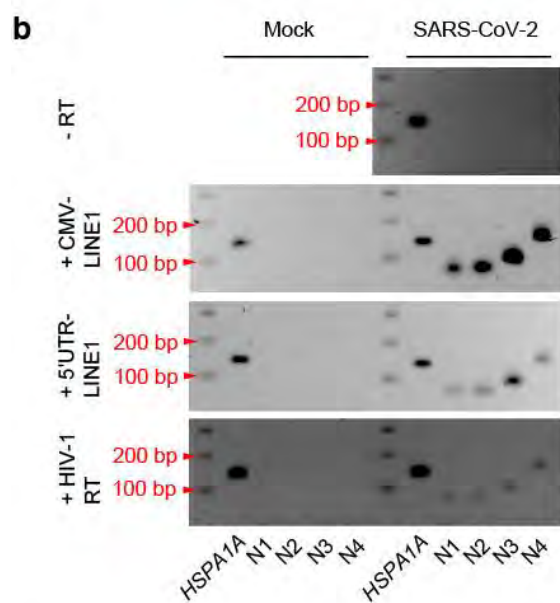
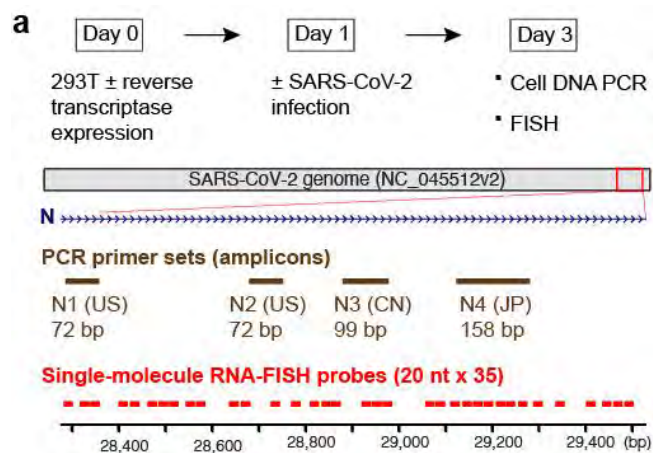
- 444 37 Costela-Ruiz, V. J., Illescas-Montes, R., Puerta-Puerta, J. M., Ruiz, C. & Melguizo-
445 Rodriguez, L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine*
446 *Growth Factor Rev* **54**, 62-75, doi:10.1016/j.cytogfr.2020.06.001 (2020).
- 447 38 Jiang, C. *et al.* Distinct viral reservoirs in individuals with spontaneous control of HIV-1.
448 *Nature* **585**, 261-267, doi:10.1038/s41586-020-2651-8 (2020).
- 449 39 Naufer, M. N., Furano, A. V. & Williams, M. C. Protein-nucleic acid interactions of LINE-1
450 ORF1p. *Semin Cell Dev Biol* **86**, 140-149, doi:10.1016/j.semcdb.2018.03.019 (2019).
- 451 40 Baum, A. *et al.* REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus
452 macaques and hamsters. *Science* **370**, 1110, doi:10.1126/science.abe2402 (2020).
- 453 41 Stewart, S. A. *et al.* Lentivirus-delivered stable gene silencing by RNAi in primary cells.
454 *RNA* **9**, 493-501, doi:10.1261/rna.2192803 (2003).
- 455 42 Wagstaff, B. J., Barnerssoi, M. & Roy-Engel, A. M. Evolutionary conservation of the
456 functional modularity of primate and murine LINE-1 elements. *PloS one* **6**, e19672,
457 doi:10.1371/journal.pone.0019672 (2011).
- 458 43 Farkash, E. A., Kao, G. D., Horman, S. R. & Prak, E. T. Gamma radiation increases
459 endonuclease-dependent L1 retrotransposition in a cultured cell assay. *Nucleic acids*
460 *research* **34**, 1196-1204, doi:10.1093/nar/gkj522 (2006).
- 461 44 Zhang, L. *et al.* TSA-Seq reveals a largely “hardwired” genome organization relative to
462 nuclear speckles with small position changes tightly correlated with gene expression
463 changes. *bioRxiv*, 824433, doi:10.1101/824433 (2020).
- 464 45 Kim, J., Venkata, N. C., Hernandez Gonzalez, G. A., Khanna, N. & Belmont, A. S. Gene
465 expression amplification by nuclear speckle association. *The Journal of cell biology* **219**,
466 doi:10.1083/jcb.201904046 (2020).
- 467 46 R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R
468 *Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.* URL <https://www.R-project.org/>.
- 469 47 Dobin, A. *et al.* STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics* **29**, 15-21,
470 doi:10.1093/bioinformatics/bts635 (2013).
- 471 48 Criscione, S. W., Zhang, Y., Thompson, W., Sedivy, J. M. & Neretti, N. Transcriptional
472 landscape of repetitive elements in normal and cancer human cells. *BMC Genomics* **15**,
473 583, doi:10.1186/1471-2164-15-583 (2014).
- 474 49 Robinson, M. D., McCarthy, D. J. & Smyth, G. K. edgeR: a Bioconductor package for
475 differential expression analysis of digital gene expression data. *Bioinformatics* **26**, 139-
476 140, doi:10.1093/bioinformatics/btp616 (2010).
- 477 50 McCarthy, D. J., Chen, Y. & Smyth, G. K. Differential expression analysis of multifactor
478 RNA-Seq experiments with respect to biological variation. *Nucleic acids research* **40**,
479 4288-4297, doi:10.1093/nar/gks042 (2012).
- 480 51 Brownjohn, P. W. *et al.* Functional Studies of Missense TREM2 Mutations in Human
481 Stem Cell-Derived Microglia. *Stem cell reports* **10**, 1294-1307,
482 doi:10.1016/j.stemcr.2018.03.003 (2018).
- 483 52 Ma, H., Jeppesen, J. F. & Jaenisch, R. Human T Cells Expressing a CD19 CAR-T Receptor
484 Provide Insights into Mechanisms of Human CD19-Positive beta Cell Destruction. *Cell*
485 *Rep Med* **1**, 100097, doi:10.1016/j.xcrm.2020.100097 (2020).
- 486
487

488 **Figures**

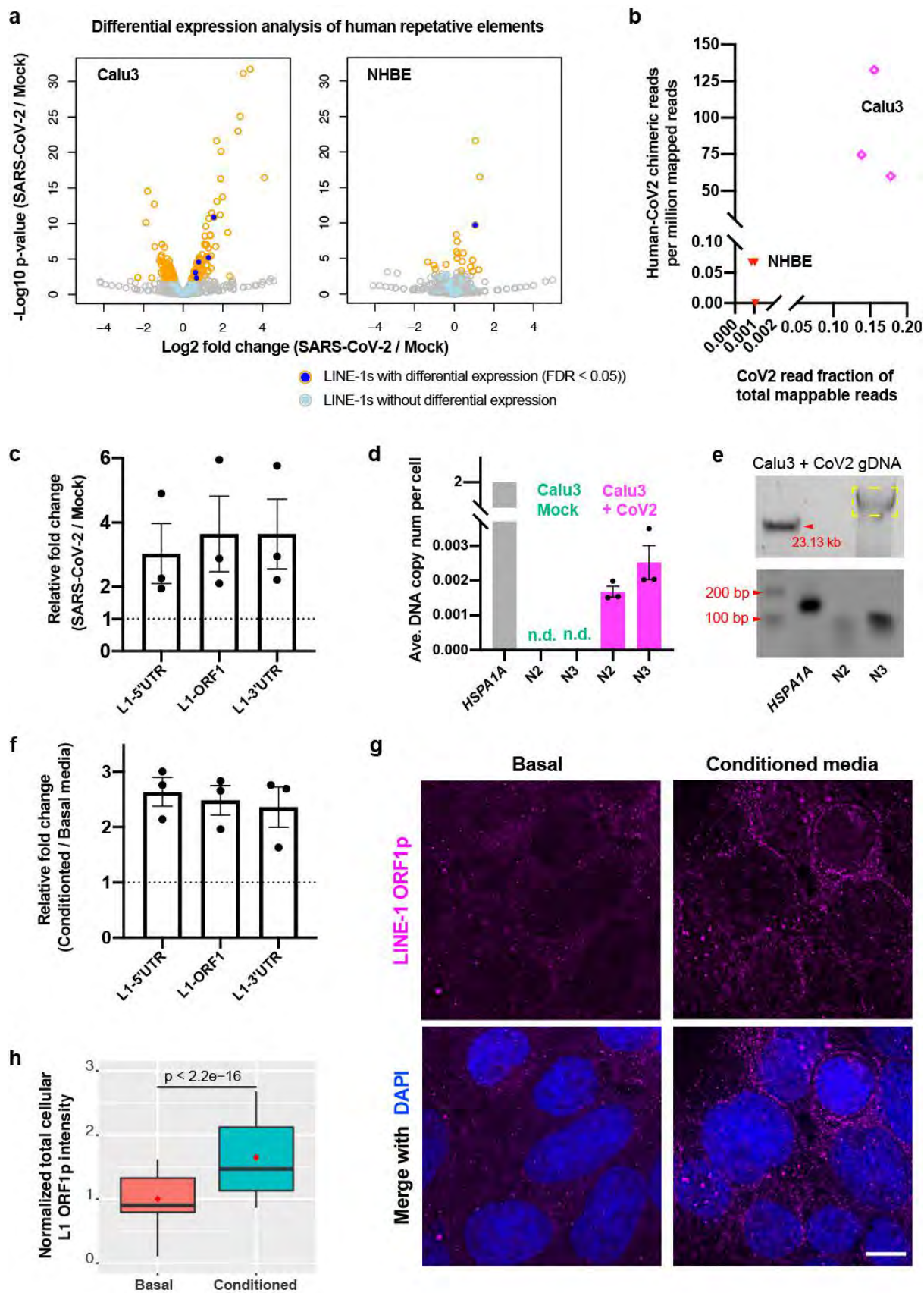


489

490 **Figure 1. Human – SARS-CoV-2 chimeric transcripts identified in published data sets of**
491 **infected cultured and patient-derived cells. a)** Pipeline to identify human-CoV2 chimeric
492 RNA-Seq reads. **b)** Diagram showing human-CoV2 chimeric reads mapped to potential SARS-
493 CoV-2 integration sites in the human genome from published RNA-Seq data. **c)** Scatter plot
494 showing human-CoV2 chimeric read number (per million total mappable reads, y-axis) versus
495 SARS-CoV-2 read fraction of total mappable reads (x-axis) in published RNA-Seq datasets
496 (summarized in **Supplementary Figure 1a**) from different bio-samples with SARS-CoV-2
497 infection. **d-e)** Human-CoV2 chimeric read junctions (duplicates removed) mapped to the SARS-
498 CoV-2 genome (**d**) and distribution among SARS-CoV-2 genes (**e**, three biological replicates;
499 mean \pm s.e.m.). RNA-Seq data is from SARS-CoV-2 infected Calu3 cells (see **Supplementary**
500 **Figure 1a**). Chimeric read junction is defined as the “breaking point” of sequences mapped to
501 human or SARS-CoV-2 genome/transcriptome in a given RNA-Seq read.



503 **Figure 2. SARS-CoV-2 RNA can be reverse-transcribed and integrated into the host**
504 **genome in cells with reverse transcriptase expression. a)** Experimental workflow (top), PCR
505 primer sets (shown as amplicons, brown) and single-molecule RNA-FISH probes (red) to detect
506 reverse-transcription and integration of SARS-CoV-2 nucleocapsid (N) sequence (middle, blue).
507 **b)** PCR detection of SARS-CoV-2 N sequences in cellular DNA purified from mock (left) or
508 SARS-CoV-2 (right) infected HEK293T cells without or with transfection of human LINE-1
509 (CMV-LINE1 or 5'UTR-LINE1) or HIV-1 RT. *HSPA1A*: human *HSPA1A* gene as control; N1 –
510 N4: SARS-CoV-2 N sequences as shown in **a**). **c)** qPCR detection and copy-number estimation
511 of SARS-CoV-2 N sequences on gel-purified HEK293T genomic DNA. *HSPA1A*: human
512 *HSPA1A* gene as a reference; N2, N3: SARS-CoV-2 N sequences as shown in **a**). Three
513 biological replicates; mean \pm standard error of the mean (s.e.m.). **d)** Single-molecule RNA-FISH
514 (red) targeting SARS-CoV-2 N sequence using probes shown in **a**) plus LINE-1 ORF1 protein
515 immuno-staining (green) and merged channels with DAPI (blue) in SARS-CoV-2 infected
516 HEK293T cells with (left) or without (right) transfected LINE-1. Insets: 2.5x enlargement of
517 region in white-box to show nuclear signals of SARS-CoV-2 N sequence (white arrows). Images
518 were single z-slices from 3D optical sections (0.2- μ m z-steps). **e)** Fraction of HEK293T cells
519 infected by SARS-CoV-2 (indicated by cytoplasmic FISH signals) showing nuclear FISH signals
520 of N sequence with (+ LINE-1 O/E, n = 75) or without (- LINE-1 O/E, n = 57) LINE-1
521 overexpression (indicated by LINE-1 ORF1 protein immuno-staining). Combination of two
522 independent cell samples; Chi-Square Test of Homogeneity.



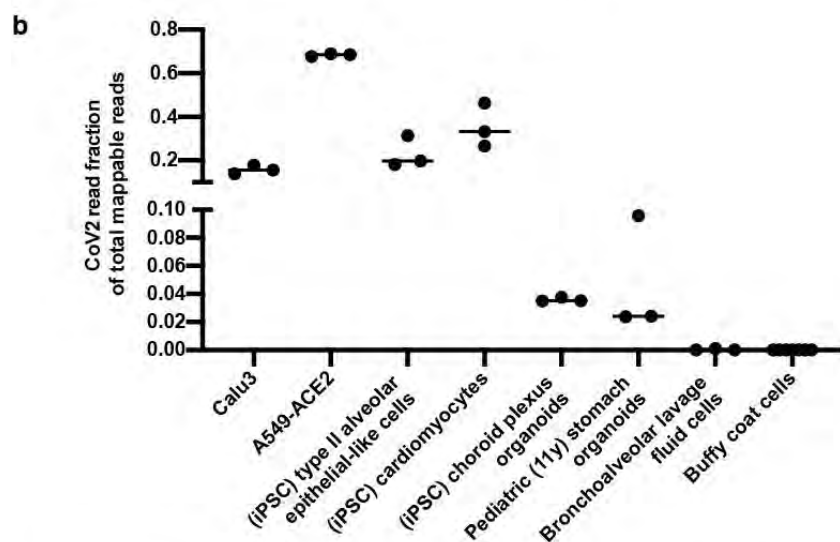
524 **Figure 3. LINE-1 expression as an endogenous reverse-transcriptase source in human cells**
525 **is induced by SARS-CoV-2 infection and cytokine-containing conditioned media treatment.**
526 **a)** RNA-Seq (GSE147507, see **Supplementary Figure 1a**) differential expression analysis for
527 all human repetitive elements in SARS-CoV-2 versus mock-infected Calu3 (left) or NHBE
528 (right) cells. Volcano plots showing $-\text{Log}_{10}$ p-values (y-axis) versus Log_2 fold-changes (x-axis)
529 for all human repetitive elements with (orange circle) or without (grey circle) significant
530 expression changes (SARS-CoV-2 versus mock-infected); dots: LINE-1 families with (dark
531 blue) or without (light blue) significant expression changes. **b)** Scatter plot showing human-
532 CoV2 chimeric read number (per million total mappable reads, y-axis) versus SARS-CoV-2 read
533 fraction of total mappable reads (x-axis) in published RNA-Seq (GSE147507, see
534 **Supplementary Figure 1a**) from infected Calu3 (magenta) or NHBE (red) cells. **c)** Endogenous
535 LINE-1 expression fold-changes between SARS-CoV-2 versus mock-infected Calu3 cells
536 measured by RT-qPCR with primers probing 5'UTR, ORF1, or 3'UTR regions of LINE-1.
537 Reference genes: *GAPDH* and *TUBB*. Three biological replicates; mean \pm s.e.m. **d)** qPCR
538 detection and copy-number estimation of SARS-CoV-2 N sequences in mock (green) or SARS-
539 CoV-2 infected (magenta) Calu3 cellular DNA. *HSPA1A*: human *HSPA1A* gene as a reference;
540 N2, N3: SARS-CoV-2 N sequences as shown in **Figure 1a**. Three biological replicates; mean \pm
541 s.e.m; n.d.: not detected. **e)** Gel purification of large-fragment genomic DNA (yellow box, top)
542 from SARS-CoV-2 infected Calu3 cells and PCR detection of SARS-CoV-2 N sequences in the
543 purified genomic DNA (bottom) with same primer sets as in **d)**. **f)** Endogenous LINE-1
544 expression fold-changes in Calu3 cells comparing Myeloid conditioned versus basal media
545 treatment measured by RT-qPCR with primers probing 5'UTR, ORF1, or 3'UTR regions of
546 LINE-1. Reference genes: *GAPDH* and *TUBB*. Three biological replicates; mean \pm s.e.m. **g)**

547 LINE-1 ORF1 protein immuno-staining (magenta, same exposure and intensity scaling) plus
548 merged channels with DAPI (blue) in Calu3 cells cultured in basal or myeloid conditioned
549 media. Scale bar: 10 μ m. **h**) Normalized cellular total LINE-1 ORF1p immuno-staining signals
550 of Calu3 cells cultured in basal (n = 84, mean = 1.0, median = 0.9) or myeloid conditioned media
551 (n = 126, mean = 1.7, median = 1.5). Combination of two independent cell samples. Box plots
552 show median (inside line), means (red dot), interquartile range (IQR, box), and upper/lower
553 quartile \pm 1.5-times IQRs (whiskers). Welch's t-test.

554 **Supplementary Figures**

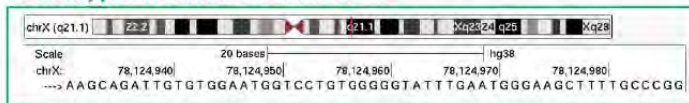
a

Data ID (GEO)	Sample	SARS-CoV-2 infection	RNA-Seq read length (nt)	Min overhang (threshold)
GSE147507	Calu3, A549-ACE2, NHBE	MOI 2, 24 hrs	150	50
GSE153277	iPSC-derived type II alveolar epithelial-like cells	MOI 5, 4 days	76+76	50
GSE156754	iPSC-derived cardiomyocytes	MOI 0.1, 48 hrs	76+76	50
GSE157852	iPSC-derived choroid plexus organoids	MOI 0.1-0.05, 72 hrs	72	20
GSE153684	Cultured organoid from pediatric stomach tissue (age 11 year)	MOI 1	51+51	20
GSE145926	Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) cells	COVID19+ patient (severe)	26+100	20
GSE154998	Blood buffy coat cells	COVID19+ patient (ICU)	72	20



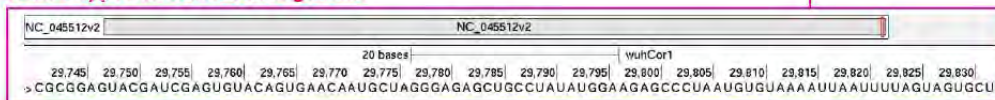
c Human - CoV2 chimeric read example from Calu3 (infected) RNA-Seq:

57 nt mapped to human Chromosome X

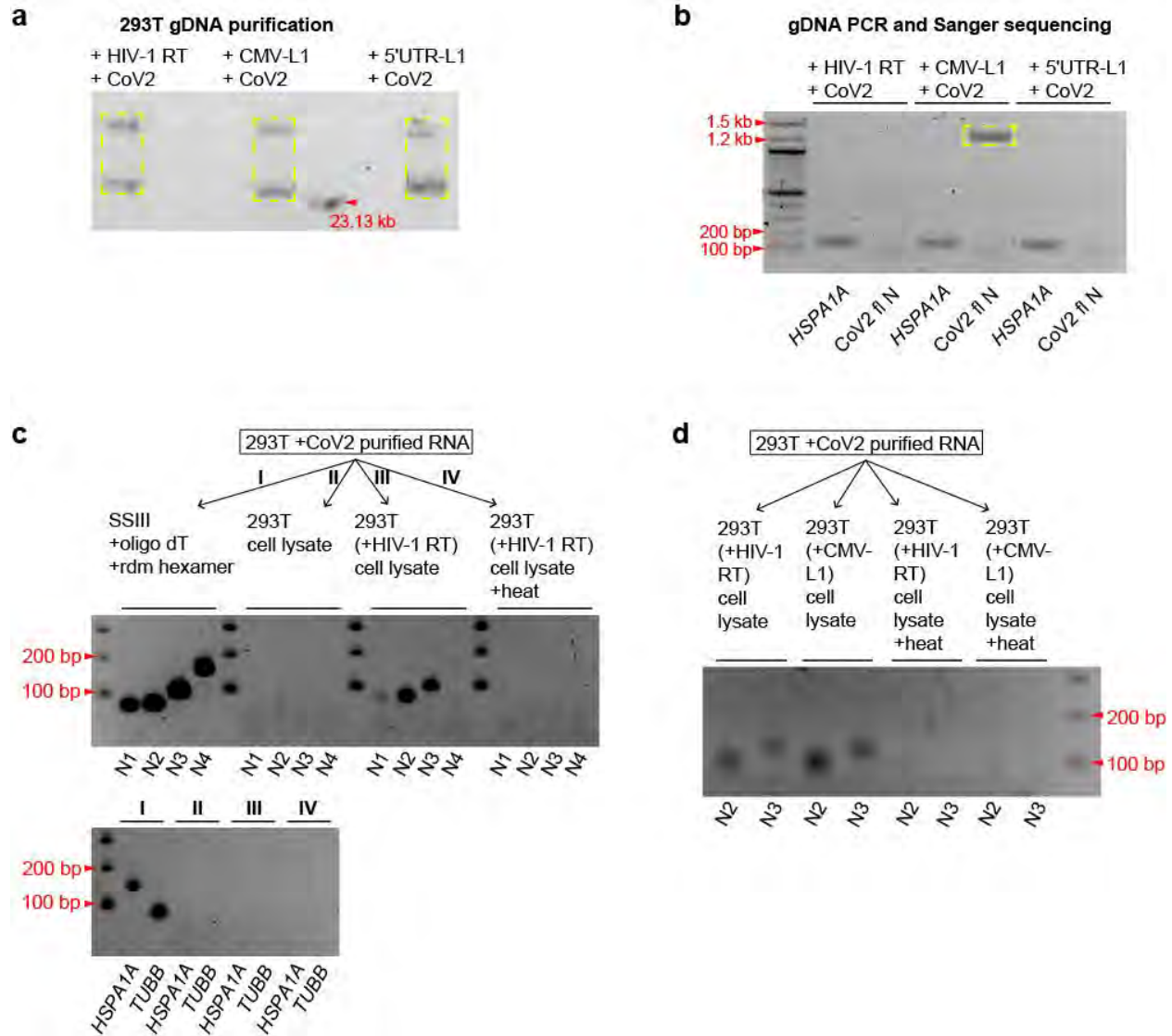


AAGCAGATTGTGTGGAATGGTCTGTGGGGTATTTGAATGGGAAGCTTTT
 GCCCGGCGCGTAGTACGATCGAGTGTACAGTGAACAATGCTAGGGAGAGC
 TGCCATATGGAAGAGCCCTAATGTGTAATAATTTAGTAGTGCT

92 nt mapped to SARS-CoV-2 genome



556 **Supplementary Figure 1. Human – SARS-CoV-2 chimeric reads identified from published**
557 **RNA-Seq data. a)** Published data used to identify human – CoV2 chimeric reads summarizing
558 GEO accession number (data ID), sample type, infection method/type (MOI: Multiplicity Of
559 Infection), RNA-Seq format (single or paired-end with read length), and threshold to call
560 chimeric reads (Min overhang: minimum number of bases mapped to either human or SARS-
561 CoV-2 genome/transcriptome to call a chimeric reads). **b)** Comparison of SARS-CoV-2 read
562 fraction of total mappable reads in the published RNA-Seq datasets as shown in **a)**. **c)** One
563 chimeric read example (149 nt) from Calu3 (infected) RNA-Seq with 57 nt mapped to human
564 Chromosome X (green) and 92 nt (magenta) mapped to the SARS-CoV-2 genome.



565

566 **Supplementary Figure 2. SARS-CoV-2 RNA can be reverse-transcribed *in vivo* and *in vitro***

567 **by other sources of reverse transcriptase. a)** Gel purification of large-fragment genomic DNA

568 (yellow boxes) from SARS-CoV-2 infected HEK293T cells carrying transfected HIV-1 RT,

569 CMV-LINE1 or 5'UTR-LINE1. **b)** Cloning and Sanger sequencing of DNA copy of full-length

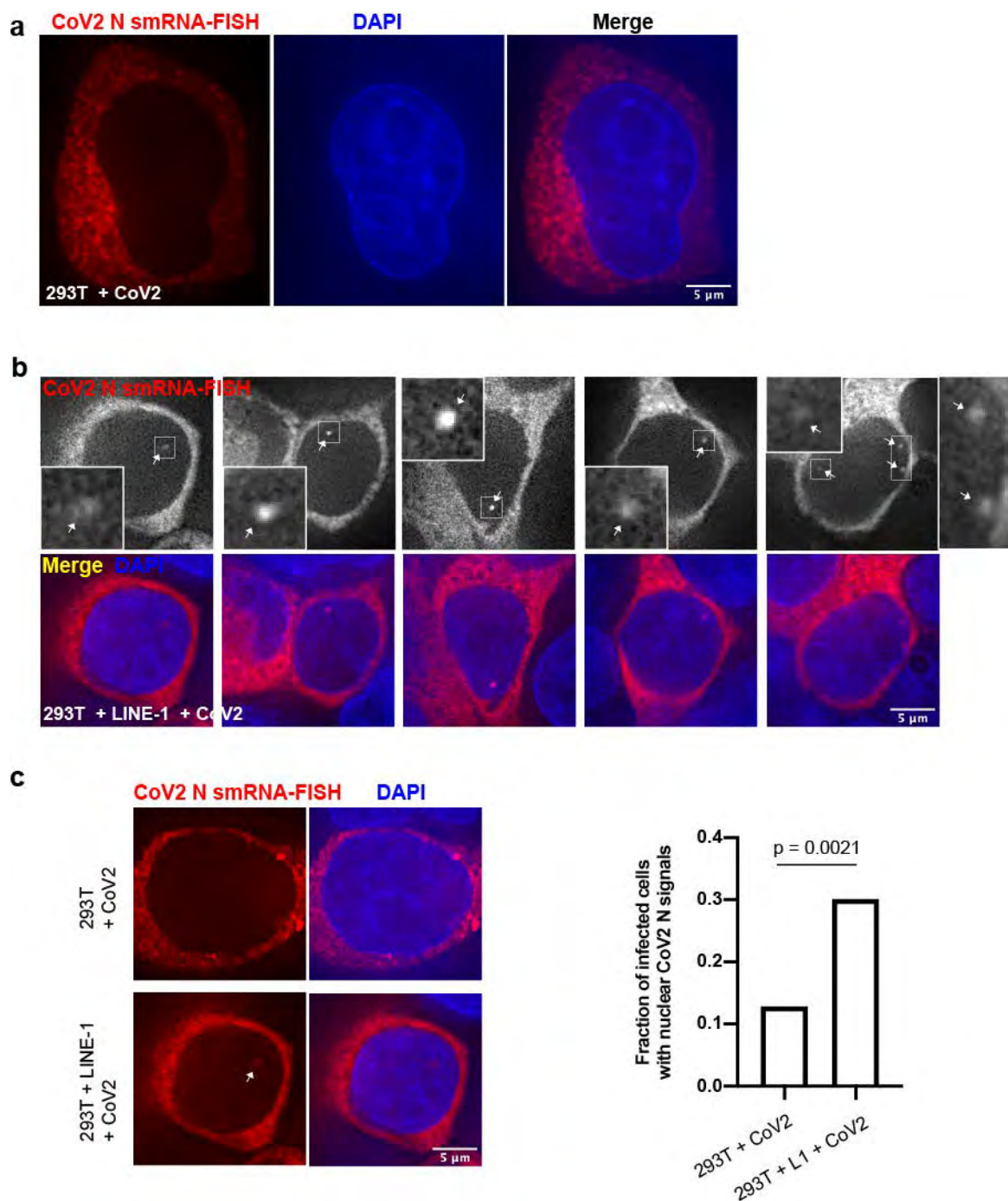
570 SARS-CoV-2 N sequence (CoV2 fl N, yellow box) from gel-purified HEK293T genomic DNA

571 as shown in **a)**. CoV2 fl N: amplification of full-length N sequence (1.26 kb) by primers

572 targeting the two ends of N. *HSPA1A*: human *HSPA1A* gene as a control. Note that we can only

573 detect full-length N sequence in gDNA from cells with CMV-LINE-1 expression, corresponding

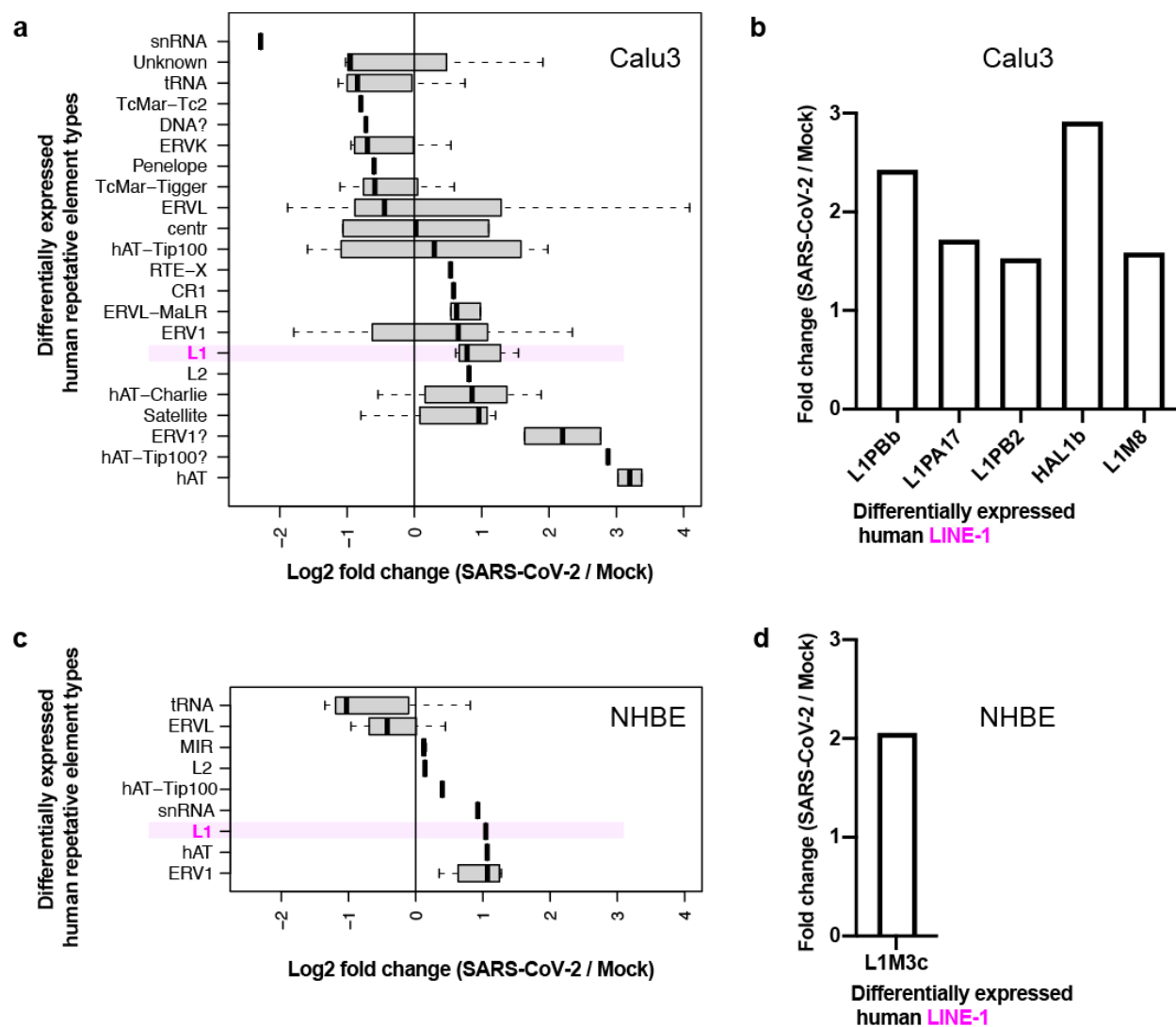
574 to the high copy-number of integrated N sequences as shown in **Figure 2c**. **c)** *In vitro* reverse
575 transcription of SARS-CoV-2 RNA by adding RNA purified from SARS-Cov-2 infected
576 HEK293T cells to a commercial reverse transcriptase (I, SSIII, with oligo dT and random
577 hexamer primers, positive control), or HEK293T cell lysate (II), or lysates of HEK293T cells
578 expressing HIV-1 reverse transcriptase without (III) or with (IV) heat inactivation. Gel images
579 showing PCR detection of SARS-CoV-2 N sequences from the *in vitro* reverse transcription
580 products using primer sets (N1 – N4) as shown in **Figure 2a**. *HSPA1A* and *TUBB*: PCR primer
581 sets against human *HSPA1A* and *TUBB* genes as controls. **d)** Same *in vitro* reverse transcription
582 and PCR detection setup as in **c)** using lysates of HEK293T cells expressing HIV-1 reverse
583 transcriptase or human LINE-1.



584

585 **Supplementary Figure 3. SARS-CoV-2 N RNA signals detected in cell nuclei by single-**
586 **molecule RNA-FISH. a-b)** Example images of single-molecule RNA-FISH (red/grey) targeting
587 SARS-CoV-2 N sequence using probes shown in **Figure 2a** and merged channels with DAPI
588 (blue) in SARS-CoV-2 infected HEK293T cells without (**a**) or with (**b**) human LINE-1

589 transfection. Insets in **b**): 4x enlargement of regions in white-boxes to show nuclear signals of
590 SARS-CoV-2 N sequence (white arrows). **c**) Comparison of nuclear N RNA-FISH signals in
591 SARS-CoV-2 infected HEK293T cells without or with human LINE-1 transfection. Left:
592 example images as in **a**) and **b**); Right: fraction of HEK293T cells infected by SARS-CoV-2
593 (indicated by cytoplasmic FISH signals) showing nuclear N RNA-FISH signals in cell
594 populations without (left bar, n = 109) or with (right bar, n = 103) CMV-LINE-1 plasmid
595 transfection (~80% transfection efficiency). Combination of two independent cell samples; Chi-
596 Square Test of Homogeneity. All images shown were single z-slices from 3D optical sections
597 (0.2- μ m z-steps).



598

599 **Supplementary Figure 4. LINE-1 induction in human cells correlates with SARS-CoV-2**

600 **infection. a, c** Log2 fold-changes (x-axis) of different types of human repetitive elements (y-

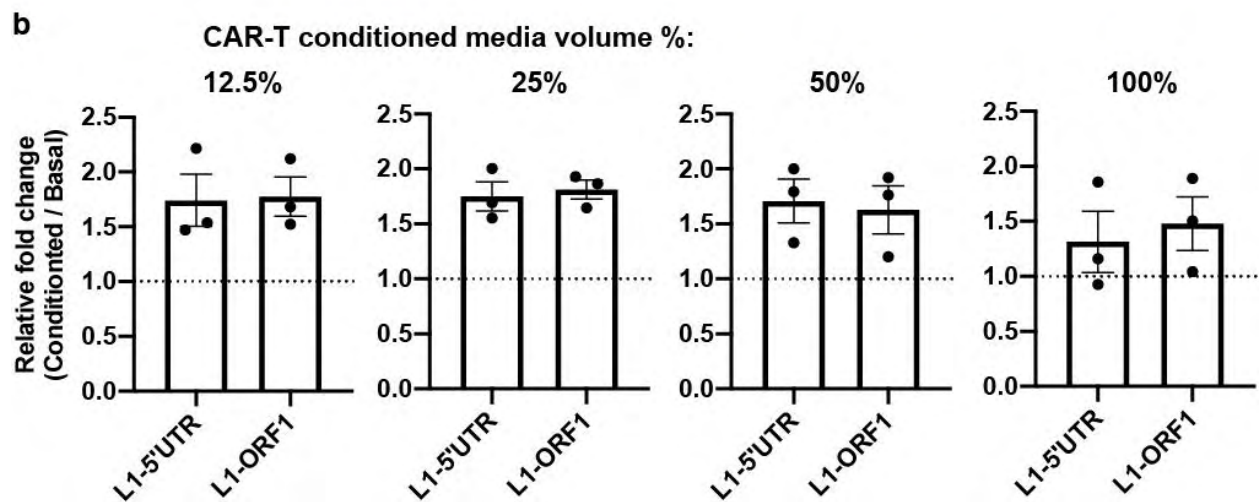
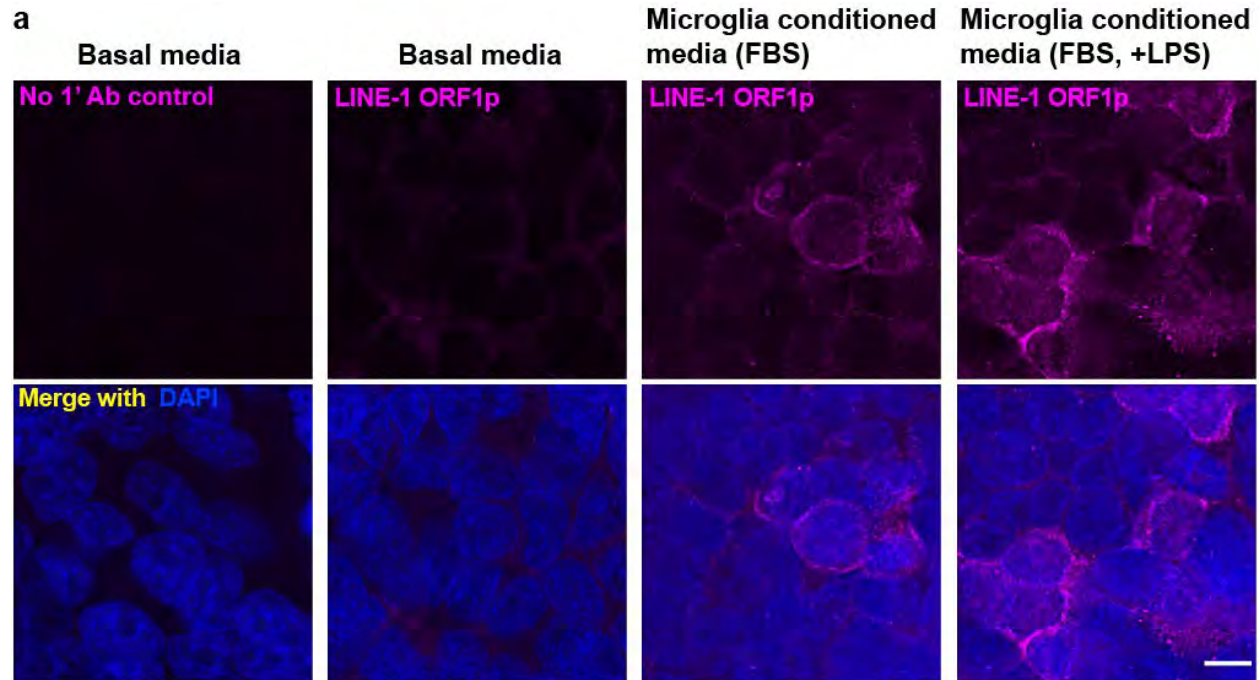
601 axis) with significant (FDR < 0.05) expression changes in SARS-CoV-2 versus mock infected

602 Calu3 (**a**) or NHBE (**c**) cells from published RNA-Seq data (GSE147507). **b, d** Fold changes (y-

603 axis) of different human LINE-1 families (x-axis) with significant (FDR < 0.05) expression

604 changes in SARS-CoV-2 versus mock infected Calu3 (**b**) or NHBE (**d**) cells from published

605 RNA-Seq data (GSE147507, see **Supplementary Figure 1a**).



606

607 **Supplementary Figure 5. Cytokine containing media treatment triggers LINE-1 expression**

608 **in human cells. a)** LINE-1 ORF1 protein immuno-staining (magenta, same exposure and

609 intensity scaling, 1st column: no primary antibody control) plus merged channels with DAPI

610 (blue) in HEK293T cells cultured in basal (1st and 2nd columns) or microglia conditioned media

611 (3rd column) or LPS-treated microglia conditioned media (4th column). Scale bar: 10 μ m. **b)**

612 Endogenous LINE-1 expression fold-changes in Calu3 cells between CAR-T conditioned

613 (diluted with basal media at indicated percentage in volume) versus basal media treatment
614 measured by RT-qPCR with primers probing 5'UTR, ORF1, or 3'UTR regions of LINE-1.
615 Reference genes: *GAPDH* and *TUBB*. Three independent cell samples treated with two batches
616 of media; mean \pm s.e.m.

617 **Supplementary Tables**

618

619 **Supplementary Table 1.** Primer sequences used in this study

Species	Name	Sequence
SARS-CoV-2	N1	Forward: GACCCCAAATCAGCGAAAT Reverse: TCTGGTACTGCCAGTTGAATCTG
SARS-CoV-2	N2	Forward: GGGAGCCTTGAATACACCAAAA Reverse: TGTAGCACGATTGCAGCATTG
SARS-CoV-2	N3	Forward: GGGGA ACTTCTCCTGCTAGAAT Reverse: CAGACATTTTGCTCTCAAGCTG
SARS-CoV-2	N4	Forward: AAATTTTGGGGACCAGGAAC Reverse: TGGCACCTGTGTAGGTCAAC
SARS-CoV-2	N (full length)	Forward: ATGTCTGATAATGGACCCCAAAT Reverse: TTAGGCCTGAGTTGAGTCAGC
Human	<i>HSPA1A</i>	Forward: ATCTCCACCTTGCCGTGTT Reverse: ATCCAGTGTTCCGTTTCCAG
Human	<i>TUBB</i>	Forward: TCCCTAAGCCTCCAGAAACG Reverse: CCAGAGTCAGGGGTGTTTCAT
Human	<i>GAPDH</i>	Forward: GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG Reverse: ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA
Human	LINE-1-5'UTR	Forward: GACGCAGAAGACGGTGATTT Reverse: TCACCCCTTTCTTTGACTCG
Human	LINE-1-ORF1	Forward: CTCGGCAGAAACCCTACAAG Reverse: CCATGTTTAGCGCTTCCTTC
Human	LINE-1-3'UTR	Forward: CATGGAATACTATGCAGCCATAAA Reverse: TCCCACCTATGAGTGAGAA

620

621 **Supplementary Table 2.** Single-molecule RNA FISH probe sequences used in this study

Name	Sequence
Cov2NC 1	tgattttgggtccattatc
Cov2NC 2	agggtccaccaaacgtaatg
Cov2NC 3	tggttactgccagttgaatc
Cov2NC 4	ttattgggtaaaccttgggg
Cov2NC 5	tgagagcgggtgaaccaagac
Cov2NC 6	cctcgaggggaatttaaggtc
Cov2NC 7	ttggtgtaattggaacgcc
Cov2NC 8	aatttggatctctggactgc
Cov2NC 9	accacgaattcgtctggtag
Cov2NC 10	gatctttcattttaccgtca
Cov2NC 11	tttgttagcaccatagggaa
Cov2NC 12	cagttgcaacccatgatg
Cov2NC 13	gattgcagcattgtagcag
Cov2NC 14	tagaagccttttgcaatgt
Cov2NC 15	acgagaagaggcttgactgc
Cov2NC 16	actgttgcgactacgtgatg
Cov2NC 17	tgctggagttgaatttctt
Cov2NC 18	cagcaaagcaagagcagcat
Cov2NC 19	agctggttcaatctgtcaag
Cov2NC 20	tttaccagacattttgctct
Cov2NC 21	tatgctttagtggcagtacg
Cov2NC 22	gccgaaagcttgtgttacat
Cov2NC 23	aatttcttgggtttgttct
Cov2NC 24	cttgtctgattagttcctgg
Cov2NC 25	ggccaatgtttgtaatcagt
Cov2NC 26	tgggggcaaattgtgcaatt
Cov2NC 27	cgacattccgaagaacgctg
Cov2NC 28	gtgtgacttccatgccaatg
Cov2NC 29	tgtgtaggtcaaccacgttc
Cov2NC 30	atttggatctttgtcatcca
Cov2NC 31	ttgtatgcgtcaatatgctt
Cov2NC 32	ggtaaggcttgagtttcatc
Cov2NC 33	gaagagtcacagtttctgt
Cov2NC 34	atcatcacaatctgcagcag
Cov2NC 35	ggattgtgcaattgtttgg

622



Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues

Liguo Zhang^a, Alexsia Richards^a, M. Inmaculada Barrasa^a , Stephen H. Hughes^b , Richard A. Young^{a,c} , and Rudolf Jaenisch^{a,c,1}

^aWhitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA 02142; ^bHIV Dynamics and Replication Program, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Frederick, MD 21702; and ^cDepartment of Biology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02142

Contributed by Rudolf Jaenisch, April 19, 2021 (sent for review March 29, 2021; reviewed by Anton Berns and Anna Marie Skalka)

Prolonged detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) RNA and recurrence of PCR-positive tests have been widely reported in patients after recovery from COVID-19, but some of these patients do not appear to shed infectious virus. We investigated the possibility that SARS-CoV-2 RNAs can be reverse-transcribed and integrated into the DNA of human cells in culture and that transcription of the integrated sequences might account for some of the positive PCR tests seen in patients. In support of this hypothesis, we found that DNA copies of SARS-CoV-2 sequences can be integrated into the genome of infected human cells. We found target site duplications flanking the viral sequences and consensus LINE1 endonuclease recognition sequences at the integration sites, consistent with a LINE1 retrotransposon-mediated, target-primed reverse transcription and retroposition mechanism. We also found, in some patient-derived tissues, evidence suggesting that a large fraction of the viral sequences is transcribed from integrated DNA copies of viral sequences, generating viral–host chimeric transcripts. The integration and transcription of viral sequences may thus contribute to the detection of viral RNA by PCR in patients after infection and clinical recovery. Because we have detected only subgenomic sequences derived mainly from the 3' end of the viral genome integrated into the DNA of the host cell, infectious virus cannot be produced from the integrated subgenomic SARS-CoV-2 sequences.

SARS-CoV-2 | reverse transcription | LINE1 | genomic integration | chimeric RNAs

Continuous or recurrent positive severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) PCR tests have been reported in samples taken from patients weeks or months after recovery from an initial infection (1–17). Although bona fide reinfection with SARS-CoV-2 after recovery has recently been reported (18), cohort-based studies with subjects held in strict quarantine after they recovered from COVID-19 suggested that at least some “re-positive” cases were not caused by reinfection (19, 20). Furthermore, no replication-competent virus was isolated or spread from these PCR-positive patients (1–3, 5, 6, 12, 16), and the cause for the prolonged and recurrent production of viral RNA remains unknown. SARS-CoV-2 is a positive-stranded RNA virus. Like other beta-coronaviruses (SARS-CoV-1 and Middle East respiratory syndrome-related coronavirus), SARS-CoV-2 employs an RNA-dependent RNA polymerase to replicate its genomic RNA and transcribe subgenomic RNAs (21–24). One possible explanation for the continued detection of SARS-CoV-2 viral RNA in the absence of virus reproduction is that, in some cases, DNA copies of viral subgenomic RNAs may integrate into the DNA of the host cell by a reverse transcription mechanism. Transcription of the integrated DNA copies could be responsible for positive PCR tests long after the initial infection was cleared. Indeed, nonretroviral RNA virus sequences have been detected in the genomes of many vertebrate species (25, 26), with several integrations exhibiting signals consistent

with the integration of DNA copies of viral mRNAs into the germline via ancient long interspersed nuclear element (LINE) retrotransposons (reviewed in ref. 27). Furthermore, nonretroviral RNA viruses such as vesicular stomatitis virus or lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) can be reverse transcribed into DNA copies by an endogenous reverse transcriptase (RT), and DNA copies of the viral sequences have been shown to integrate into the DNA of host cells (28–30). In addition, cellular RNAs, for example the human *APP* transcripts, have been shown to be reverse-transcribed by endogenous RT in neurons with the resultant APP fragments integrated into the genome and expressed (31). Human LINE1 elements (~17% of the human genome), a type of autonomous retrotransposons, which are able to retrotranspose themselves and other nonautonomous elements such as Alu, are a source of cellular endogenous RT (32–34). Endogenous LINE1 elements have been shown to be expressed in aged human tissues (35) and LINE1-mediated somatic retrotransposition is common in cancer patients (36, 37). Moreover, expression of endogenous LINE1 and other retrotransposons in host cells is commonly up-regulated upon viral infection, including SARS-CoV-2 infection (38–40).

Significance

An unresolved issue of SARS-CoV-2 disease is that patients often remain positive for viral RNA as detected by PCR many weeks after the initial infection in the absence of evidence for viral replication. We show here that SARS-CoV-2 RNA can be reverse-transcribed and integrated into the genome of the infected cell and be expressed as chimeric transcripts fusing viral with cellular sequences. Importantly, such chimeric transcripts are detected in patient-derived tissues. Our data suggest that, in some patient tissues, the majority of all viral transcripts are derived from integrated sequences. Our data provide an insight into the consequence of SARS-CoV-2 infections that may help to explain why patients can continue to produce viral RNA after recovery.

Author contributions: L.Z., R.A.Y., and R.J. designed research; L.Z. and A.R. performed experiments; L.Z., A.R., M.I.B., S.H.H., R.A.Y., and R.J. analyzed data; and L.Z. and R.J. wrote the paper with input from all authors.

Reviewers: A.B., Netherlands Cancer Institute; and A.M.S., Fox Chase Cancer Center.

Competing interest statement: R.J. is an advisor/co-founder of Fate Therapeutics, Fulcrum Therapeutics, Omega Therapeutics, and Dewpoint Therapeutics. R.A.Y. is a founder and shareholder of Syros Pharmaceuticals, Camp4 Therapeutics, Omega Therapeutics, and Dewpoint Therapeutics.

This open access article is distributed under [Creative Commons Attribution License 4.0 \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

¹To whom correspondence may be addressed. Email: jaenisch@wi.mit.edu.

This article contains supporting information online at <https://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.2105968118/-DCSupplemental>.

Published May 6, 2021.

In this study, we show that SARS-CoV-2 sequences can integrate into the host cell genome by a LINE1-mediated retroposition mechanism. We provide evidence that the integrated viral sequences can be transcribed and that, in some patient samples, the majority of viral transcripts appear to be derived from integrated viral sequences.

Results

Integration of SARS-CoV-2 Sequences into the DNA of Host Cells in Culture. We used three different approaches to detect genomic SARS-CoV-2 sequences integrated into the genome of infected cells. These approaches were Nanopore long-read sequencing, Illumina paired-end whole genomic sequencing, and Tn5 tagmentation-based DNA integration site enrichment sequencing. All three methods provided evidence that SARS-CoV-2 sequences can be integrated into the genome of the host cell.

To increase the likelihood of detecting rare integration events, we transfected HEK293T cells with LINE1 expression plasmids prior to infection with SARS-CoV-2 and isolated DNA from the cells 2 d after infection (*SI Appendix, Fig. S1A*). We detected DNA copies of SARS-CoV-2 nucleocapsid (NC) sequences in the infected cells by PCR (*SI Appendix, Fig. S1B*) and cloned the complete NC gene (*SI Appendix, Fig. S1D*) from large-fragment cell genomic DNA that had been gel-purified (*SI Appendix, Fig. S1C*). The viral DNA sequence (NC) was confirmed by Sanger sequencing (*Dataset S1*). These results suggest that SARS-CoV-2 RNA can be reverse-transcribed, and the resulting DNA could be integrated into the genome of the host cell.

To demonstrate directly that the SARS-CoV-2 sequences were integrated into the host cell genome, DNA isolated from infected LINE1-overexpressing HEK293T cells was used for Nanopore long-read sequencing (Fig. 1A). Fig. 1B–D shows an example of a full-length viral NC subgenomic RNA sequence (1,662 bp) integrated into the cell chromosome X and flanked on both sides by host DNA sequences. Importantly, the flanking sequences included a 20-bp direct repeat. This target site duplication is a signature of LINE1-mediated retro-integration (41, 42). Another viral integrant comprising a partial NC subgenomic RNA sequence that was flanked by a duplicated host cell DNA target sequence is shown in *SI Appendix, Fig. S2 A–C*. In both cases, the flanking sequences contained a consensus recognition sequence of the LINE1 endonuclease (43). These results indicate that SARS-CoV-2 sequences can be integrated into the genomes of cultured human cells by a LINE1-mediated retroposition mechanism. Table 1 summarizes all of the linked SARS-CoV-2–host sequences that were recovered. DNA copies of portions of the viral genome were found in almost all human chromosomes. In addition to the two examples given in Fig. 1 and *SI Appendix, Fig. S2*, we also recovered cellular sequences for 61 integrants for which only one of the two host–viral junctions was retrieved (*SI Appendix, Fig. S2 D–F* and Table 1; Nanopore reads containing the chimeric sequences summarized in *Dataset S2*). Importantly, about 67% of the flanking human sequences included either a consensus or a variant LINE1 endonuclease recognition sequence (such as TTTT/A) (*SI Appendix, Fig. S2 D–F* and Table 1). These LINE1 recognition sequences were either at the chimeric junctions that were directly linked to the 3' end (poly-A tail) of viral sequences, or within a distance of 8–27 bp from the junctions that were linked to the 5' end of viral sequences, which is within the potential target site duplication. Both results are consistent with a model in which LINE1-mediated retroposition provides a mechanism to integrate DNA copies of SARS-CoV-2 subgenomic fragments into host genomic DNA. About 71% of the viral sequences were flanked by intron or intergenic cellular sequences and 29% by exons (Fig. 1F and Table 1). Thus, the association of the viral sequences with exons is much higher than would be expected for random integration into the genome [human genome: 1.1% exons, 24% introns, and 75% intergenic DNA (44)],

suggestive of preferential integration into exon-associated target sites. While previous studies showed no preference for LINE1 retroposition into exons (45, 46), our finding suggests that LINE1-mediated retroposition of some other RNAs may be different. We noted that viral–cellular boundaries were frequently close to the 5' or 3' untranslated regions (UTRs) of the cellular genes, suggesting that there is a preference for integration close to promoters or poly(A) sites in our experimental system.

To confirm the integration of SARS-CoV-2 sequences into genomic DNA by another method, we subjected DNA isolated from LINE1-transfected and SARS-CoV-2-infected HEK293T cells to Illumina paired-end whole-genome sequencing, using a Tn5-based library construction method (Illumina Nextera) to avoid ligation artifacts. Viral DNA reads were concentrated at the 3' end of the SARS-CoV-2 genome (*SI Appendix, Fig. S3*). We recovered 17 viral integrants (sum of two replicates), by mapping human–viral chimeric DNA sequences (Fig. 1E and Table 2, chimeric sequences summarized in *Dataset S3*); 7 (41%) of the junctions contained either a consensus or a variant LINE1 recognition sequence in the cellular sequences near the junction (Fig. 1E and Table 2), consistent with a LINE1-mediated retroposition mechanism. Similar to the results obtained from Nanopore sequencing, about 76% of the viral sequences were flanked by intron or intergenic cellular sequences and 24% by exons (Fig. 1F and Table 2).

About 32% of SARS-CoV-2 sequences (6/21 integration events in Nanopore, 4/10 in Illumina data) were integrated at LINES, short interspersed nuclear elements, or long terminal repeat elements without evidence for a LINE1 recognition site, suggesting that there may be an alternative reverse transcription/integration mechanism, possibly similar to that reported for cells acutely infected with LCMV, which resulted in integrated LCMV sequences fused to intracisternal A-type particle (IAP) sequences (29).

To assess whether genomic integration of SARS-CoV-2 sequences could also occur in infected cells that did not over-express RT, we isolated DNA from virus-infected HEK293T and Calu3 cells that were not transfected with an RT expression plasmid (Fig. 2A). Tn5 tagmentation-mediated DNA integration site enrichment sequencing (47, 48) (Fig. 2B and *SI Appendix, Fig. S4A*) detected a total of seven SARS-CoV-2 sequences fused to cellular sequences in these cells (sum of three independent infections of two cell lines), all of which showed LINE1 recognition sequences close to the human–SARS-CoV-2 sequence junctions (Fig. 2 C–F and *SI Appendix, Fig. S4 B–D*, chimeric sequences summarized in *Dataset S4*).

Expression of Viral–Cellular Chimeric Transcripts in Infected Cultured Cells and Patient-Derived Tissues. To investigate the possibility that SARS-CoV-2 sequences integrated into the genome can be expressed, we analyzed published RNA-seq data from SARS-CoV-2-infected cells for evidence of chimeric transcripts (49). Examination of these datasets (50–55) (*SI Appendix, Fig. S5*) revealed a number of human–viral chimeric reads (*SI Appendix, Fig. S6 A and B*). These occurred in multiple sample types, including cultured cells and organoids from lung/heart/brain/stomach tissues (*SI Appendix, Fig. S6B*). The abundance of the chimeric reads positively correlated with viral RNA level across the sample types (*SI Appendix, Fig. S6B*). Chimeric reads generally accounted for 0.004–0.14% of the total SARS-CoV-2 reads in the samples. A majority of the chimeric junctions mapped to the sequence of the SARS-CoV-2 NC gene (*SI Appendix, Fig. S6 C and D*). This is consistent with the finding that NC RNA is the most abundant SARS-CoV-2 subgenomic RNA (56), making it the most likely target for reverse transcription and integration. However, recent data showed that up to 1% of RNA-seq reads from SARS-CoV-2-infected cells can be artifactually chimeric as a result of RT switching between RNA

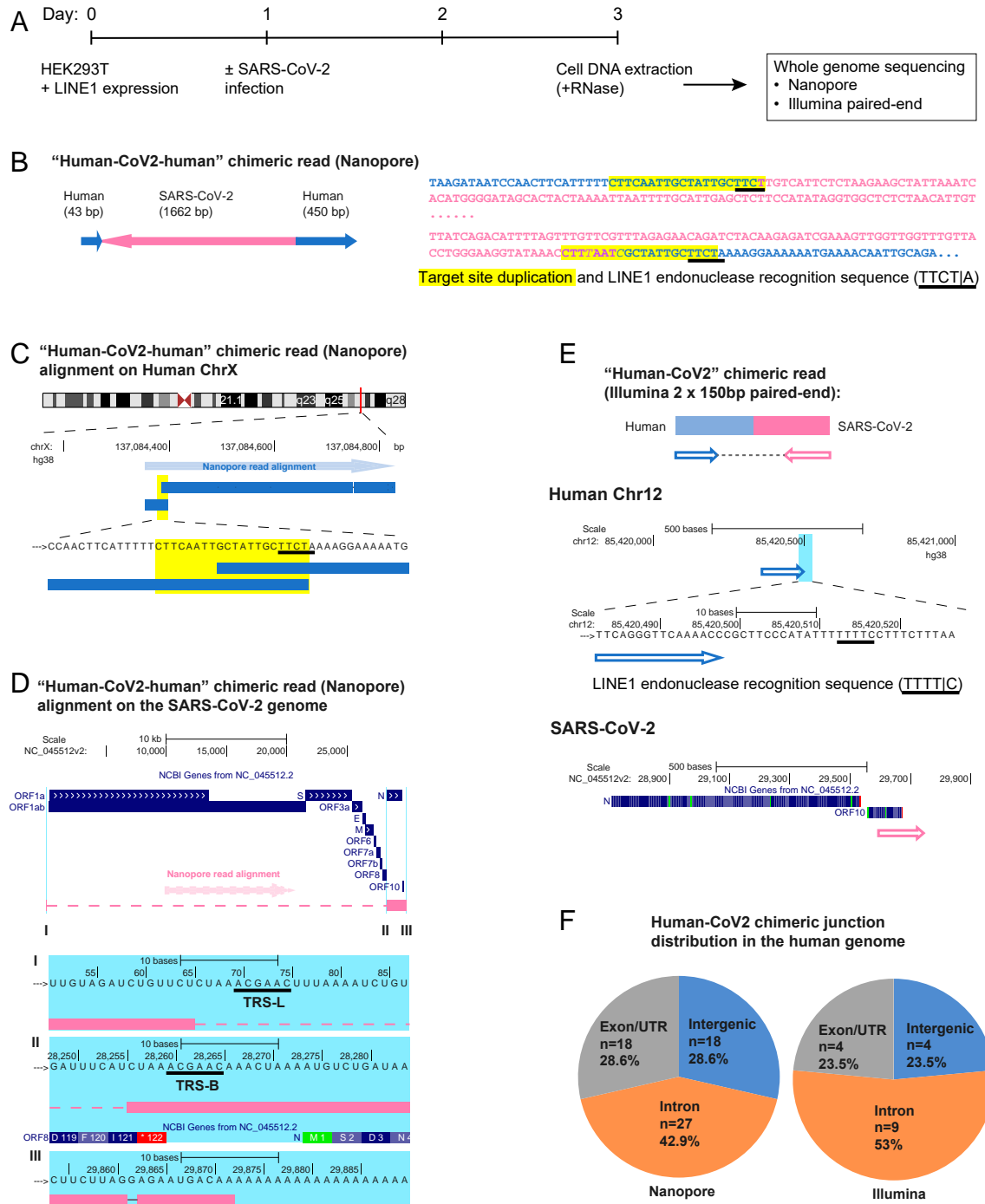


Fig. 1. SARS-CoV-2 RNA can be reverse transcribed and integrated into the host cell genome. (A) Experimental workflow. (B) Chimeric sequence from a Nanopore sequencing read showing integration of a full-length SARS-CoV-2 NC subgenomic RNA sequence (magenta) and human genomic sequences (blue) flanking both sides of the integrated viral sequence. Features indicative of LINE1-mediated "target-primed reverse transcription" include the target site duplication (yellow highlight) and the LINE1 endonuclease recognition sequence (underlined). Sequences that could be mapped to both genomes are shown in purple with mismatches to the human genomic sequences in italics. The arrows indicate sequence orientation with regard to the human and SARS-CoV-2 genomes as shown in C and D. (C) Alignment of the Nanopore read in B with the human genome (chromosome X) showing the integration site. The human sequences at the junction region show the target site, which was duplicated when the SARS-CoV-2 cDNA was integrated (yellow highlight) and the LINE1 endonuclease recognition sequence (underlined). (D) Alignment of the Nanopore read in B with the SARS-CoV-2 genome showing the integrated viral DNA is a copy of the full-length NC subgenomic RNA. The light blue highlighted regions are enlarged to show TRS-L (I) and TRS-B (II) sequences (underlined), these are the sequences where the viral polymerase jumps to generate the subgenomic RNA and the end of the viral sequence at the poly(A) tail (III). These viral sequence features (I-III) show that a DNA copy of the full-length NC subgenomic RNA was retro-integrated. (E) A human-CoV2 chimeric read pair from Illumina paired-end whole-genome sequencing. The read pair is shown with alignment to the human (blue) and SARS-CoV-2 (magenta) genomes. The arrows indicate the read orientations relative to the human and SARS-CoV-2 genomes. The highlighted (light blue) region of the human read mapping is enlarged to show the LINE1 recognition sequence (underlined). (F) Distributions of human-CoV2 chimeric junctions from Nanopore (Left) and Illumina (Right) sequencing with regard to features of the human genome.

Table 1. Summary of the human-CoV2 chimeric sequences obtained by Nanopore DNA sequencing of infected LINE1-overexpressing HEK293T cells

	Number of sequences with human-CoV2 junction	With LINE1 recognition sequence at/near junction (e.g., TTTT/A)	Junction at human intergenic	Junction at human intron	Junction at human exon/UTR
chr1	10	6	0	6	4
chr2	2	2	0	2	0
chr3	3	3	0	3	0
chr4	2	2	0	1	1
chr5	1	1	0	1	0
chr6	4	2	3	0	1
chr7	2	2	1	1	0
chr8	0	0	0	0	0
chr9	4	2	0	2	2
chr10	5	1	2	1	2
chr11	3	2	1	1	1
chr12	6	4	2	2	2
chr13	3	3	3	0	0
chr14	2	2	1	1	0
chr15	0	0	0	0	0
chr16	2	1	1	1	0
chr17	2	0	1	0	1
chr18	2	1	0	2	0
chr19	1	1	0	0	1
chr20	0	0	0	0	0
chr21	2	1	1	1	0
chr22	1	1	0	1	0
chrX	6	5	2	1	3
Total	63	42	18	27	18
Fraction		66.7%	28.6%	42.9%	28.6%

templates, which can occur during the cDNA synthesis step in the preparation of a RNA-seq library (57). Thus, because there is a mixture of host mRNAs and positive-strand viral mRNAs in infected cells, the identification of genuine chimeric viral-cellular RNA transcripts is compromised by the generation of artifactual chimeras in the assays.

We reasoned that the orientation of an integrated DNA copy of SARS-CoV-2 RNA should be random with respect to the orientation of the targeted host gene, predicting that about half the viral DNAs that were integrated into an expressed host gene should be in an orientation opposite to the direction of the host cell gene's transcription (Fig. 3A). As predicted, ~50% of viral integrants in human genes were in the opposite orientation relative to the host gene in our Nanopore dataset (integration at human genes with LINE1 recognition sequences, Fig. 3B). Thus, for chimeric transcripts derived from integrated viral sequences, we would expect that ~50% of the chimeric transcripts should contain negative-strand viral sequences linked to positive-strand host RNA sequences. We therefore determined the fraction of the viral and human-viral chimeric transcripts in infected cultured cells/organoids and in patient-derived tissues containing negative-strand viral RNA sequences.

The replication of SARS-CoV2 RNA requires the synthesis of negative-strand viral RNA, which serves as template for replication of viral genomic RNA and transcription of viral subgenomic positive-strand RNA (21). To assess the prevalence of negative-strand viral RNA in acutely infected cells, we

determined the ratio of total positive to negative-strand RNAs. Between 0 and 0.1% of total viral reads were derived from negative-strand RNA in acutely infected Calu3 cells or lung organoids [our data and published data (50, 58)] (Fig. 3C and *SI Appendix, Table S1*), similar to what has been reported in clinical samples taken early after infection (59). These results argue that the level of negative-strand viral RNA is at least 1,000-fold lower than that of positive-strand viral RNA in acutely infected cells, due at least in part to a massive production of positive-strand subgenomic RNA during viral replication. This greatly reduces the likelihood that random template switching during the reverse transcription step in the RNA-seq library construction would generate a large fraction of the artifactual chimeric reads that would contain viral negative-strand RNA fused to cellular positive-strand RNA sequences. We determined that between 0 and 1% of human-viral chimeric reads contained negative-strand viral sequences in the acutely infected cells/organoids (Fig. 3D and *SI Appendix, Table S1*), consistent with a small fraction of viral reads being derived from integrated SARS-CoV-2 sequences.

In contrast to the results obtained with acutely infected Calu3 cells or lung organoids, up to 51% of all viral reads, and up to 42.5% of human-viral chimeric reads, were derived from the negative-strand SARS-CoV-2 RNA in some patient-derived tissues [published data (60, 61), patient clinical background available in the original publications] (Fig. 3 E-G and *SI Appendix, Tables S2 and S3*). Single-cell analysis of patient lung

Table 2. Summary of the human-CoV2 chimeric sequences obtained by Illumina paired-end whole-genome DNA sequencing of infected LINE1-overexpressing HEK293T cells

Region features (human)	Intergenic	Intron	Exon/UTR
Region number	4	9	4
With L1 recognition sequence at/near junction	2	3	2

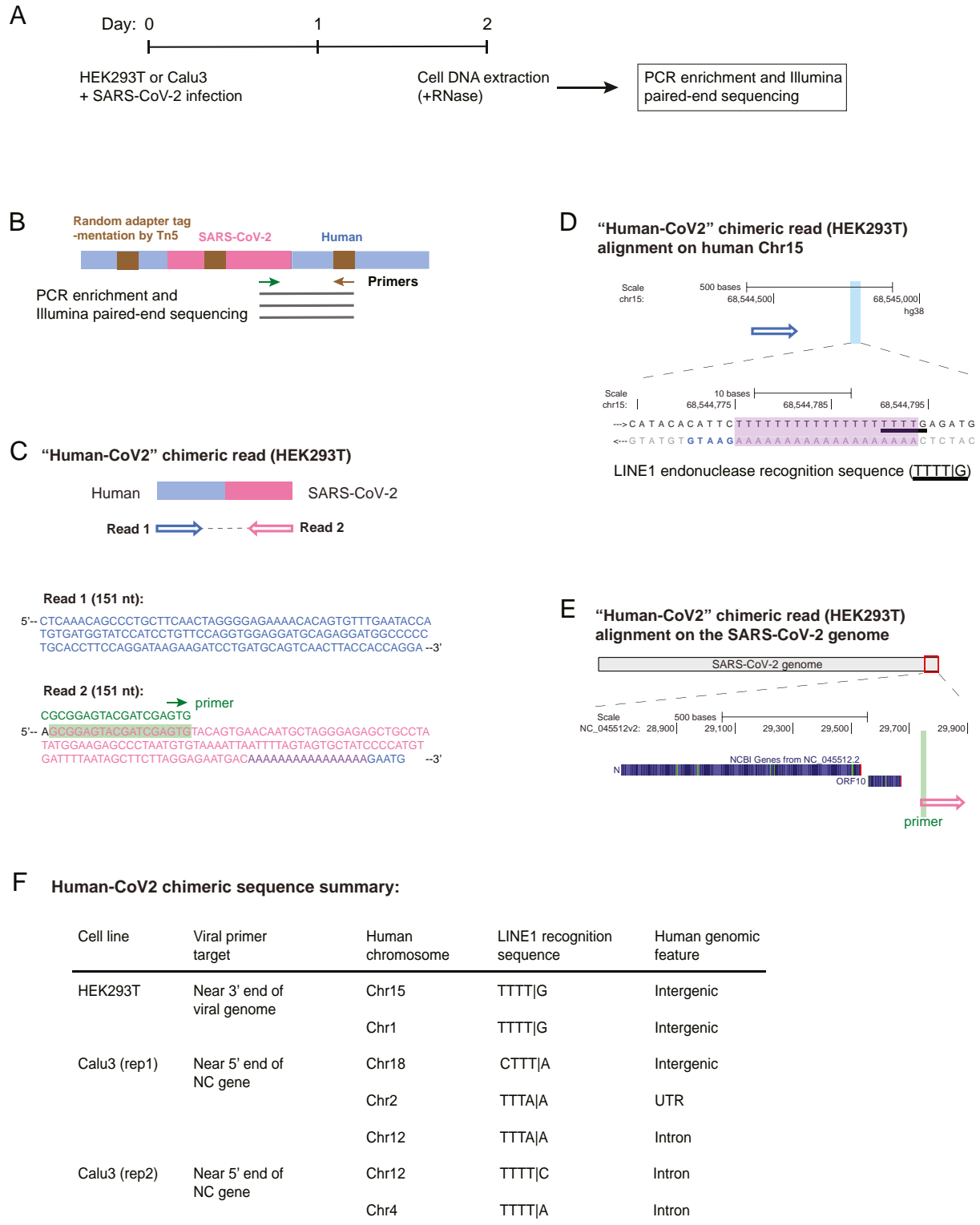


Fig. 2. Evidence for integration of SARS-CoV-2 cDNA in cultured cells that do not overexpress a reverse transcriptase. **(A)** Experimental workflow. **(B)** Experimental design for the Tn5 tagmentation-mediated enrichment sequencing method used to map integration sites in the host cell genome. **(C)** A human–viral chimeric read pair supporting viral integration. The reads are aligned with the human (blue) and SARS-CoV-2 (magenta) genomic sequences. The arrows indicate the read orientations relative to the human and SARS-CoV-2 genomes as shown in **D** and **E**. Sequence of the viral primer used for enrichment is shown with green highlight in the read (corresponding to the green arrow illustrated in **B**). Sequences that could be mapped to both genomes are shown in purple. **(D)** Alignment of the read pair in **C** with the human genome (chromosome 15, blue arrow). The highlighted (light blue) region of the human sequence is enlarged to show the LINE1 recognition sequence (underlined) with a 19-base poly-dT sequence (purple highlight) that could be annealed by the viral poly-A tail for “target-primed reverse transcription.” Additional 5-bp human sequence (GAATG, blue) was captured in read 2 (**C**), supporting a bona fide integration site. **(E)** Alignment of the read pair in **C** with the SARS-CoV-2 genome (magenta). The viral primer sequence is shown with green highlight. **(F)** Summary of seven human–viral chimeric sequences identified by the enrichment sequencing method in the two cell lines showing the integrated human chromosomes, LINE1 recognition sequences close to the chimeric junction, and human genomic features at the read junction.

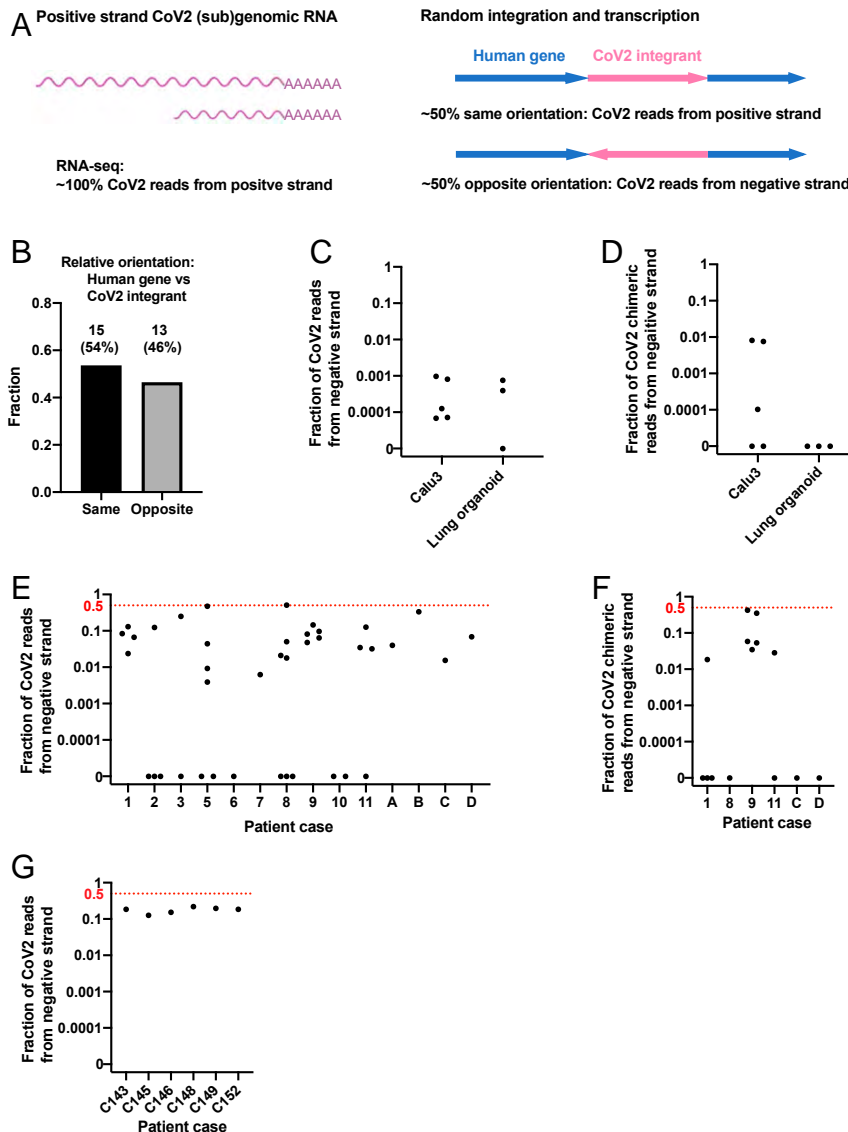


Fig. 3. Negative-strand viral RNA-seq reads suggest that integrated SARS-CoV-2 sequences are expressed. (A) Schema predicting fractions of positive- or negative-strand SARS-CoV-2 RNA-seq reads that are derived from viral (sub)genomic RNAs or from transcripts of integrated viral sequences. The arrows (*Right*) showing the orientation of an integrated SARS-CoV-2 (magenta) positive strand relative to the orientation of the host cellular gene (blue). (B) Fractions of SARS-CoV-2 sequences integrated into human genes with same ($n = 15$) or opposite ($n = 13$) orientation of the viral positive strand relative to the positive strand of the human gene. A total of 28 integration events at human genes with LINE1 endonuclease recognition sequences were identified from our Nanopore DNA sequencing of infected LINE1-overexpressing HEK293T cells (Fig. 1A). (C) Fraction of total viral reads that are derived from negative-strand viral RNA in acutely infected cells or organoids (see *SI Appendix, Table S1* for details). (D) Fraction of human-viral chimeric reads that contain viral sequences derived from negative-strand viral RNA in acutely infected cells or organoids (see *SI Appendix, Table S1* for details). (E) Fraction of total viral reads that are derived from negative-strand viral RNA in published patient RNA-seq data (autopsy FFPE samples, GSE150316, samples with no viral reads or of low library strandedness quality not included; see *SI Appendix, Table S2* for details; reanalysis results consistent with the original publication). (F) Fraction of human-viral chimeric reads that contain viral sequences derived from negative-strand viral RNA in published patient RNA-seq data (autopsy FFPE samples, GSE150316; see *SI Appendix, Table S2* for details). (G) Fraction of total viral reads that are derived from negative-strand viral RNA in published patient RNA-seq data (BALF samples, GSE145926; see *SI Appendix, Table S3* for details). The red dashed lines in E–G indicate the level at which 50% of all viral reads (E and G) or viral sequences in human-viral chimeric reads (F) were from negative-strand viral RNAs, a level expected if all the viral sequences were derived from integrated sequences.

bronchoalveolar lavage fluid (BALF) cells from patients with severe COVID [published data (61)] showed that up to 40% of all viral reads were derived from the negative-strand SARS-CoV-2 RNA (*SI Appendix, Fig. S7*). Fractions of negative-strand RNA in tissues from some patients were orders of magnitude higher than those in acutely infected cells or organoids (Fig. 3C–G). In fixed (formalin-fixed, paraffin-embedded [FFPE]) autopsy samples, in 4 out of 14 patients (Fig. 3E and *SI Appendix, Table S2*), and in BALF samples, in 4 out of 6 patients (Fig. 3G and *SI Appendix,*

Table S3), at least ~20% of the viral reads were derived from negative-strand viral RNA. In contrast to acutely infected cells (Fig. 3C and D and *SI Appendix, Table S1*), there was little or no evidence for virus reproduction in these autopsy samples (60). As summarized in *SI Appendix, Table S2*, there were negative-strand viral sequences in a large fraction of the human-viral chimeric reads (up to ~40%) in samples from one patient. Different samples derived from the same patient revealed a similarly high fraction of negative viral strand-human RNA reads. Several

other patient samples revealed lower fraction of negative viral strand RNA–human RNA chimeras, which were, however, still significantly higher than what was found in acutely infected cells (Fig. 3 *D* and *F* and *SI Appendix*, Table S1 and S2). Because the ability to identify viral–human chimeric reads using short-read RNA-seq is limited, our analysis failed to show significant numbers of chimeric reads in patient BALF samples (*SI Appendix*, Table S3). In summary, our data suggest that in some patient-derived tissues, where the total number of SARS-CoV-2 sequence-positive cells may be small, a large fraction of the viral transcripts could have been transcribed from SARS-CoV-2 sequences integrated into the host genome.

Discussion

We present here evidence that SARS-CoV-2 sequences can be reverse-transcribed and integrated into the DNA of infected human cells in culture. For two of the integrants, we recovered “human–viral–human” chimeric reads encompassing a direct target site repeat (20 or 13 bp), and a consensus recognition site of the LINE1 endonuclease was present on both ends of the host DNA that flanked the viral sequences. These and other data are consistent with a target primed reverse transcription and retroposition integration mechanism (41, 42) and suggest that endogenous LINE1 RT can be involved in the reverse transcription and integration of SARS-CoV-2 sequences in the genomes of infected cells.

Approximately 30% of viral integrants analyzed in cultured cells lacked a recognizable nearby LINE1 endonuclease recognition site. Thus, it is also possible that integration can occur by another mechanism. Indeed, there is evidence that chimeric cDNAs can be produced in cells acutely infected with LCMV by copy choice with endogenous IAP elements during reverse transcription. This mechanism is expected to create a chimeric cDNA complementary to both LCMV and IAP. In some cases, the resulting chimeric cDNAs were integrated without the generation of a target site duplication (29). A recent study has also suggested that the interaction between coronavirus sequences and endogenous retrotransposon could be a potential viral integration mechanism (40).

It will be important, in follow-up studies, to demonstrate the presence of SARS-CoV-2 sequences integrated into the host genome in patient tissues. However, this will be technically challenging because only a small fraction of cells in any patient tissues are expected to be positive for viral sequences (61). Consistent with this notion, it has been estimated that only between 1 in 1,000 and 1 in 100,000 mouse cells infected with LCMV either in culture or in the animal carried viral DNA copies integrated into the genome (30). In addition, only a fraction of patients may carry SARS-CoV-2 sequences integrated in the DNA of some cells. However, with more than 140 million humans infected with SARS-CoV-2 worldwide (as of April, 2021), even a rare event could be of significant clinical relevance. It is also challenging to estimate the frequency of retro-integration events in cell culture assays since infected cells usually die and are lost before sample collection. For the same reason, no clonal expansion of integrated cells is expected in acute infection experiments. Moreover, the chance of integration at the same genomic locus in different patients/tissues may be low, due to a random integration process.

The presence of chimeric virus–host RNAs in cells cannot alone be taken as strong evidence for transcription of integrated viral sequences because template switching can happen during the reverse transcription step of cDNA library preparation. However, we found that only a very small fraction (0–1%) of chimeric reads from acutely infected cells contained negative-strand viral RNA sequences, whereas, in the RNA-seq libraries prepared from some patients, the fraction of total viral reads, and the fraction of human–viral chimeric reads that were derived

from negative-strand SARS-CoV-2 RNAs was substantially higher. For retrotransposon-mediated integration events, the orientation of the reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA should be random with respect to the orientation of a host gene. Thus, for chimeric RNAs derived from integrated viral sequences, about half of the chimeric reads will link positive-strand host RNA sequences to negative-strand viral sequences. In some patient samples, negative-strand viral reads accounted for 40–50% of the total viral RNA sequences and a similar fraction of the chimeric reads contained negative-strand viral RNA sequences, suggesting that the majority if not all of the viral RNAs in these samples were derived from integrated viral sequences.

It is important to note that, because we have detected only subgenomic sequences derived mainly from the 3′ end of the viral genome integrated into the DNA of the host cell, infectious virus cannot be produced from such integrated subgenomic SARS-CoV-2 sequences. The possibility that SARS-CoV-2 sequences can be integrated into the human genome and expressed in the form of chimeric RNAs raises several questions for future studies. Do integrated SARS-CoV-2 sequences express viral antigens in patients and might these influence the clinical course of the disease? The available clinical evidence suggests that, at most, only a small fraction of the cells in patient tissues express viral proteins at a level that is detectable by immunohistochemistry. However, if a cell with an integrated and expressed SARS-CoV-2 sequences survives and presents a viral- or neo-antigen after the infection is cleared, this might engender continuous stimulation of immunity without producing infectious virus and could trigger a protective response or conditions such as autoimmunity as has been observed in some patients (62, 63). The presence of LCMV sequences integrated in the genomes of acutely infected cells in mice led the authors to speculate that expression of such sequences “potentially represents a naturally produced form of DNA vaccine” (30). It is not known how many antigen-presenting cells are needed to elicit an antigen response, but derepressed LINE1 expression, induced by viral infection or by exposure to cytokines (38–40), may stimulate SARS-CoV-2 integration into the genome of infected cells in patients. More generally, our results suggest that integration of viral DNA in somatic cells may represent a consequence of a natural infection that could play a role in the effects of other common disease-causing RNA viruses such as dengue, Zika, or influenza virus.

Our results may also be relevant for current clinical trials of antiviral therapies (64). If integration and expression of viral RNA are fairly common, reliance on extremely sensitive PCR tests to determine the effect of treatments on viral replication and viral load may not always reflect the ability of the treatment to fully suppress viral replication because the PCR assays may detect viral transcripts that derive from viral DNA sequences that have been stably integrated into the genome rather than infectious virus.

Materials and Methods

Cell Culture and Plasmid Transfection. HEK293T cells were obtained from ATCC (CRL-3216) and cultured in DMEM supplemented with 10% heat-inactivated FBS (HyClone; SH30396.03) and 2 mM L-glutamine (MP Biomedicals; IC10180683) following ATCC’s method. Calu3 cells were obtained from ATCC (HTB-55) and cultured in EMEM (ATCC; 30-2003) supplemented with 10% heat-inactivated FBS (HyClone; SH30396.03) following ATCC’s method.

Plasmids for human LINE1 expression, pBS-L1PA1-CH-mneo (CMV-LINE-1), was a gift from Astrid Roy-Engel, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans, LA (Addgene plasmid #51288 ; <http://addgene.org/51288>; RRID:Addgene_51288) (65); EF06R (5′-UTR-LINE-1) was a gift from Eline Luning Prak, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA (Addgene plasmid #42940 ; <http://addgene.org/42940>; RRID:Addgene_42940) (66). Transfection was done with Lipofectamine 3000 (Invitrogen; L3000001) following manufacturer’s protocol.

SARS-CoV-2 Infection. SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 (GenBank: MN985325.1) was obtained from BEI Resources and expanded and titered on Vero cells. Cells were infected in DMEM plus 2% FBS for 48 h using a multiplicity of infection (MOI) of 0.5 for infection of HEK293T cells and an MOI of 1 or 2 for Calu3 cells. All sample processing and harvest with infectious virus were done in the BSL3 facility at the Ragon Institute.

Nucleic Acids Extraction and PCR Assay. Cellular DNA extraction was done using a published method (31). For purification of genomic DNA, total cellular DNA was fractionated on a 0.4% (wt/vol) agarose/1× TAE gel for 1.5 h with a 3 V/cm voltage, with λ DNA-HindIII Digest (NEB; N30125) as size markers. Large fragments (>23.13 kb) were cut out, frozen in -80°C , and then crushed with a pipette tip. Three volumes (vol/vol) of high T-E buffer (10 mM Tris-10 mM EDTA, pH 8.0) were added, and then NaCl was added to give a final concentration of 200 mM. The gel solution was heated at 70°C for 15 min with constant mixing and then extracted with phenol:chloroform:isoamyl alcohol (25:24:1, vol/vol/vol) (Life Technologies; 15593031) and chloroform:isoamyl alcohol 24:1 (Sigma; C0549-1PT). DNA was precipitated by the addition of sodium acetate and isopropyl alcohol. For samples with low DNA concentration, glycogen (Life Technologies; 10814010) was added as a carrier to aid precipitation.

RNA extraction was done with RNeasy Plus Micro Kit (Qiagen; 74034) following manufacturer's protocol.

To detect DNA copies of SARS-CoV-2 sequences, we chose four NC genotyping PCR primer sets that are used in COVID-19 tests [SI Appendix, Fig. S1A, primer source from World Health Organization (67)], modified to match the genome version of NC_045512.2. See SI Appendix, Table S4 for PCR primer sequences used in this study. PCR was done using AccuPrime Taq DNA Polymerase, high fidelity (Life Technologies; 12346094). PCR products were run on 1% or 2% (wt/vol) agarose gel to show amplifications.

Nanopore DNA Sequencing and Analysis. A total of 1.6 μg of DNA extracted from HEK293T cells transfected with the pBS-L1PA1-CH-mneo (CMV-LINE-1) plasmid and infected with SARS-CoV-2 was used to make a sequencing library with the SQK-LSK109 kit (Oxford Nanopore Technologies) and sequenced on one R9 PromethION flowcell (FLO-PRO002) for 3 d and 5 min. The sequencing data were base-called using Guppy 4.0.11 (Oxford Nanopore Technologies) using the high-accuracy model.

Nanopore reads were mapped using minimap2 (68) (version 2.15) with parameters “-p 0.3 -ax map-ont” and a fasta file containing the human genome sequence from ENSEMBL release 93 ([ftp://ftp.ensembl.org/pub/release-93/fasta/homo_sapiens/dna/Homo_sapiens.GRCh38.dna.primary_assembly.fa.gz](http://ftp.ensembl.org/pub/release-93/fasta/homo_sapiens/dna/Homo_sapiens.GRCh38.dna.primary_assembly.fa.gz)) concatenated to the SARS-CoV-2 sequence, GenBank ID: MN988713.1, “Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate SARS-CoV-2/human/USA/IL-CDC-IL1/2020, complete genome.” From the SAM file, we selected all the sequences that mapped to the viral genome and divided them into groups based on the human chromosomes they mapped to. We blasted the selected sequences, using blastn, against a BLAST database made with the human and virus sequences described above. We parsed the blast output into a text file containing one row per high-scoring segment pair (HSP) with a custom perl script. We further filtered that file, for each sequence, by selecting all the viral HSPs and the top three human HSPs. We inspected those files visually to identify sequences containing human-viral-human or human-viral junctions. For a few sequences, longer than 30 kb, we inspected the top 15 human HSPs. Additionally, we visually inspected all the identified reads containing human and viral sequences by the University of California, Santa Cruz (UCSC) BLAT (69) tool. Due to errors in Nanopore sequencing and/or base-calling, artifactual “hybrid sequences” exist in a subset of these reads, sometimes with Watson and Crick strands from the same DNA fragment present in the same read. Therefore, we only focused on chimeric sequences showing clear human-viral junctions and analyzed known LINE1-mediated retroposition features such as target-site duplications and LINE1 endonuclease recognition sequences for evidence of integration.

Tn5 Tagmentation-Mediated Integration Site Enrichment. We used a tagmentation-based method to enrich for viral integration sites (47, 48). Briefly, we used Tn5 transposase (Diagenode; C01070010) to randomly tagment the cellular DNA with adapters (adapter A, the Illumina Nextera system). Tagmentation was done using 100 ng of DNA for 10 min at 55°C , followed by stripping off the Tn5 transposase from the DNA with SDS. We used a reverse primer targeting the near-5' end of SARS-CoV-2 NC gene (CCAAGACGACGATTATTGGGTTAAA) or a forward primer targeting the near-3' end of SARS-CoV-2 genome (CTGTGACAG-AATGAATTCTCGTAACT) to linearly amplify (PCR0, 45 cycles) the tagmented DNA fragments containing viral sequences. We took the product of PCR0 and amplified the DNA fragments containing adapter and viral sequences (potential integration sites) using 15–20 cycles of PCR1, with a barcoded (i5) Nextera primer

(AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACNNNNNNNNNTCGTCGGCAGCGTC, NNNNNNNN indicates the barcode) against the adapter sequence and a viral primer. The viral primer was designed to either target the near-5' end of SARS-CoV-2 NC gene (GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGCCGAC GTTGTITTTGATCG, viral sequence underlined) or target the near-3' end of SARS-CoV-2 genome (GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGCCGCGA GTACGATCGAGTG, viral sequence underlined). The viral primer also contained an adapter sequence for further PCR amplification. We amplified the PCR1 product by 15–20 cycles of PCR2, using a short primer (AATGATACGGCGACCACCGA) against the i5 Nextera primer sequence and a barcoded (i7) Nextera primer (CAAGCAGAAGACGGCATACGAGATNNNNNNNNNTCTCGTGGGCTCGG, NNNNNNNN indicates the barcode) against the adapter sequence introduced by the viral primer in PCR1. The final product of the PCR2 amplification was fractionated on 1.5% agarose gel (Sage Science; HTC1510) with PippinHT (Sage Science; HTP0001) and 500- to 1,000-bp pieces were selected for Illumina paired-end sequencing. All three PCR steps (PCR0-PCR2) were done with KAPA HiFi HotStart ReadyMix (KAPA;KK2602).

Illumina DNA Sequencing and Analysis. We constructed libraries for HEK293T cell whole-genome sequencing using the Tn5-based Illumina DNA Prep kit (Illumina; 20018704). The whole-genome sequencing libraries or the libraries from Tn5-mediated integration site enrichment after sizing (described above) were subjected to Illumina sequencing. qPCR was used to measure the concentrations of each library using KAPA qPCR library quant kit according to the manufacturer's protocol. Libraries were then pooled at equimolar concentrations, for each lane, based on qPCR concentrations. The pooled libraries were denatured using the Illumina protocol. The denatured libraries were loaded onto an SP flowcell on an Illumina NovaSeq 6000 and run for 2×150 cycles according to the manufacturer's instructions. Fastq files were generated and demultiplexed with the bcl2fastq Conversion Software (Illumina).

To identify human-SARS-CoV-2 chimeric DNA reads, raw sequencing reads were aligned with STAR (70) (version 2.7.1a) to a human plus SARS-CoV-2 genome made with a fasta file containing the human genome sequence version hg38 with no alternative chromosomes concatenated to the SARS-CoV-2 sequence from National Center for Biotechnology Information (NCBI) reference sequence NC_045512.2. The following STAR parameters were used to call chimeric reads: `-alignIntronMax 1 -chimOutType Junctions SeparateSAMold WithinBAM HardClip -chimScoreJunctionNonGTAG 0 -alignSjstitchMismatchNmax -1-1 -1-1 -chimSegmentMin 25 -chimJunctionOverhangMin 25 -outSAMtype BAM SortedByCoordinate`. We extracted viral reads from the generated BAM file by samtools (71) (version 1.11) using command: `samtools view -b Aligned.sortedByCoord.out.bam NC_045512v2 > NC_Aligned.sortedByCoord.out.bam`. We extracted human-viral chimeric reads by using the read names from the STAR generated Chimeric.out.junction file to get the read alignments from the STAR generated Chimeric.out.sam file by Picard (<http://broadinstitute.github.io/picard>), using command: `java -jar picard.jar FilterSamReads I = Chimeric.out.sam O = hv-Chimeric.out.sam READ_LIST_FILE = hv-Chimeric.out.junction.ids FILTER = includeReadList`. We further confirmed each of the chimeric reads and filtered out any unconvincing reads (too short or aligned to multiple sites of the human genome) by visual inspection with the UCSC BLAT (69) tool. We also loaded the STAR generated Aligned.sortedByCoord.out.bam file or the NC_Aligned.sortedByCoord.out.bam file containing extracted viral reads to the UCSC browser SARS-CoV-2 genome (NC_045512.2) to search for additional chimeric reads that were missed by the STAR chimeric calling method. To generate genome coverage file, we used the bamCoverage from the deepTools suite (72) (version 3.5.0) to convert the STAR generated Aligned.sortedByCoord.out.bam file to a bigwig file binned at 10 bp, using command: `bamCoverage -b Aligned.sortedByCoord.out.bam -o Aligned.sortedByCoord.out.bw -binSize 10`.

RNA-Seq and Analysis. To identify human-SARS-CoV-2 chimeric reads, published RNA-seq data were downloaded from Gene Expression Omnibus (GEO) with the accession numbers GSE147507 (50), GSE153277 (51), GSE156754 (52), GSE157852 (53), GSE153684 (54), and GSE154998 (55) (summarized in SI Appendix, Fig. S5C). Raw sequencing reads were aligned with STAR (70) (version 2.7.1a) to human plus SARS-CoV-2 genome and transcriptome made with a fasta file containing the human genome sequence version hg38 with no alternative chromosomes concatenated to the SARS-CoV-2 sequence from NCBI reference sequence NC_045512.2, and a gtf file containing the human gene annotations from ENSEMBL version GRCh38.97 concatenated to the SARS-CoV-2 gene annotations from NCBI (<http://hgdownload.soe.ucsc.edu/goldenPath/wuh-Cor1/bigZips/genes/>). The following STAR parameters (56) were used to call chimeric reads unless otherwise specified (SI Appendix, Fig. S5C): `-chimOutType Junctions SeparateSAMold WithinBAM HardClip -chimScoreJunctionNonGTAG`

0 \-alignSJstitchMismatchNmax -1-1 -1-1 \-chimSegmentMin 50
 \-chimJunctionOverhangMin 50.

For RNA-seq strandedness analysis, we generated RNA-seq data using RNA from SARS-CoV-2-infected Calu3 cells. Stranded libraries were constructed with the Kapa mRNA HyperPrep kit (Roche; 08098115702). Libraries were qPCR'ed using a KAPA qPCR library quant kit as per manufacturer's protocol. Libraries were then pooled at equimolar concentrations, for each lane, based on qPCR concentrations. The pooled libraries were denatured using the Illumina protocol. The denatured libraries were loaded onto an HiSeq 2500 (Illumina) and sequenced for 120 cycles from one end of the fragments. Basecalls were performed using Illumina offline basecaller (OLB) and then demultiplexed. We downloaded published RNA-seq data (stranded libraries) from GEO with the accession numbers GSE147507 (50) (Calu3, *SI Appendix, Table S1*), GSE148697 (58) (lung organoids, *SI Appendix, Table S1*), and GSE150316 (60) (patient FFPE tissues, *SI Appendix, Table S2*). Raw RNA-seq reads were aligned as described above, using parameters `-chimSegmentMin 30 \-chimJunctionOverhangMin 30` to call chimeric reads. We extracted total viral reads and human-viral chimeric reads as described above. We convert the viral read BAM files into Bed files using the `bamToBed` utility in BEDTools (73). We then counted the total and stranded read numbers in the converted BED files.

Published single-cell RNA-seq data were downloaded from GEO with the accession number GSE145926 (61) (patient BALF samples, *SI Appendix, Table S3*). For bulk analysis, duplicate reads with the same read1 (UMI) and read2 sequences in raw fastq files were removed by `dedup_hash` (https://github.com/mvdbeek/dedup_hash). Then the pool of read2 were aligned as described above, using parameters `-chimSegmentMin 30 \-chimJunctionOverhangMin 30` to call chimeric reads. Read strandedness was analyzed as described above. For single-cell analysis, we generated a custom genome by Cell Ranger (10x Genomics Cell Ranger 3.0.2) (74) mkref, using a fasta file containing the human genome

sequence from ENSEMBL release 93 (ftp://ftp.ensembl.org/pub/release-93/fasta/homo_sapiens/dna/Homo_sapiens.GRCh38.dna.primary_assembly.fa.gz) concatenated to the SARS-CoV-2 sequence, GenBank ID: MN988713.1, and a gtf file containing human and viral annotations. Read mapping, assigning reads to cell barcodes and removing PCR duplicates were done with Cell Ranger (10x Genomics Cell Ranger 4.0.0) (74) count, using the custom genome described above. We processed the counts using Seurat (version 3.2.2) (75). We removed cells that had less than 200 genes detected or more than 20% of transcript counts deriving from the mitochondria. For each cell, we counted the number of reads mapping to either the positive or negative viral strand.

Data Availability. All data supporting the findings of this study are available within the article and supporting information. All sequencing data generated in this study have been deposited to the Sequence Read Archive, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra> (accession no. PRJNA721333). All published data analyzed in this study are cited in this article with accession methods provided in *Materials and Methods*.

ACKNOWLEDGMENTS. We thank members in the laboratories of R.J. and R.A.Y. and other colleagues from Whitehead Institute and Massachusetts Institute of Technology (MIT) for helpful discussions and resources. We thank Thomas Volkert and staff from the Whitehead genomics core, and Stuart Levine from the MIT/Koch Institute BioMicro center for sequencing support. We thank Lorenzo Bombardelli for sharing protocol and advice for Tn5 tagmentation-mediated integration enrichment sequencing. We thank Jerold Chun, Inder Verma, Joseph Ecker, and Daniel W. Bellott for discussion and suggestions. This work was supported by grants from the NIH to R.J. (1U19AI13135-01; 5R01MH104610-21) and by a generous gift from Dewpoint Therapeutics and from Jim Stone. S.H.H. was supported by the Intramural Research Program of the Center for Cancer Research of the National Cancer Institute. Finally, we thank Nathans Island for inspiration.

1. Korean Disease Control and Prevention Agency, Findings from investigation and analysis of re-positive cases. <https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>. Accessed 12 June 2020.
2. J. Bullard *et al.*, Predicting infectious severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from diagnostic samples. *Clin. Infect. Dis.* **71**, 2663–2666 (2020).
3. X. He *et al.*, Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat. Med.* **26**, 672–675 (2020).
4. N. Li, X. Wang, T. Lv, Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: Not a rare phenomenon. *J. Med. Virol.* **92**, 2286–2287 (2020).
5. M. J. Mina, R. Parker, D. B. Larremore, Rethinking COVID-19 test sensitivity—a strategy for containment. *N. Engl. J. Med.* **383**, e120 (2020).
6. N. Sethuraman, S. S. Jeremiah, A. Ryo, Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* **323**, 2249–2251 (2020).
7. J.-R. Yang *et al.*, Persistent viral RNA positivity during the recovery period of a patient with SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Virol.* **92**, 1681–1683 (2020).
8. J. An *et al.*, Clinical characteristics of recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. *Ann. Transl. Med.* **8**, 1084 (2020).
9. D. Chen *et al.*, Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: A case report. *Int. J. Infect. Dis.* **93**, 297–299 (2020).
10. L. Lan *et al.*, Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA* **323**, 1502–1503 (2020).
11. D. Loconsole *et al.*, Recurrence of COVID-19 after recovery: A case report from Italy. *Infection* **48**, 965–967 (2020).
12. J. Lu *et al.*, Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. *EBioMedicine* **59**, 102960 (2020).
13. S. Luo, Y. Guo, X. Zhang, H. Xu, A follow-up study of recovered patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.* **99**, 408–409 (2020).
14. G. Ye *et al.*, Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J. Infect.* **80**, e14–e17 (2020).
15. R. Wölfel *et al.*, Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* **581**, 465–469 (2020).
16. M. Cevik *et al.*, SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* **2**, e13–e22 (2021).
17. A. L. Rasmussen, S. V. Popescu, SARS-CoV-2 transmission without symptoms. *Science* **371**, 1206–1207 (2021).
18. K. K. To *et al.*, COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin. Infect. Dis.*, 10.1093/cid/ciaa1275 (2020).
19. J. Huang *et al.*, Recurrence of SARS-CoV-2 PCR positivity in COVID-19 patients: A single center experience and potential implications. *medRxiv* [Preprint] (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20089573> (Accessed 6 June 2020).
20. B. Yuan *et al.*, Recurrence of positive SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients during medical isolation observation. *Sci. Rep.* **10**, 11887 (2020).
21. P. V'Kovski, A. Kratzel, S. Steiner, H. Stalder, V. Thiel, Coronavirus biology and replication: Implications for SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.* **19**, 155–170 (2021).
22. L. Alanagreh, F. Alzoughool, M. Atoum, The human coronavirus disease COVID-19: Its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. *Pathogens* **9**, 331 (2020).
23. E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, V. J. Munster, SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* **14**, 523–534 (2016).
24. A. R. Fehr, S. Perlman, Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* **1282**, 1–23 (2015).
25. V. A. Belyi, A. J. Levine, A. M. Skalka, Unexpected inheritance: Multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate genomes. *PLoS Pathog.* **6**, e1001030 (2010).
26. M. Horie *et al.*, Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature* **463**, 84–87 (2010).
27. M. Horie, K. Tomonaga, Non-retroviral fossils in vertebrate genomes. *Viruses* **3**, 1836–1848 (2011).
28. A. Shimizu *et al.*, Characterisation of cytoplasmic DNA complementary to non-retroviral RNA viruses in human cells. *Sci. Rep.* **4**, 5074 (2014).
29. M. B. Geuking *et al.*, Recombination of retrotransposon and exogenous RNA virus results in nonretroviral cDNA integration. *Science* **323**, 393–396 (2009).
30. P. Klenerman, H. Hengartner, R. M. Zinkernagel, A non-retroviral RNA virus persists in DNA form. *Nature* **390**, 298–301 (1997).
31. M. H. Lee *et al.*, Somatic APP gene recombination in Alzheimer's disease and normal neurons. *Nature* **563**, 639–645 (2018).
32. C. R. Huang, K. H. Burns, J. D. Boeke, Active transposition in genomes. *Annu. Rev. Genet.* **46**, 651–675 (2012).
33. H. H. Kazazian Jr, J. V. Moran, Mobile DNA in health and disease. *N. Engl. J. Med.* **377**, 361–370 (2017).
34. J. M. Coffin, H. Fan, The discovery of reverse transcriptase. *Annu. Rev. Virol.* **3**, 29–51 (2016).
35. M. De Cecco *et al.*, L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation. *Nature* **566**, 73–78 (2019).
36. B. Rodriguez-Martin *et al.*; PCAWG Structural Variation Working Group; PCAWG Consortium, Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat. Genet.* **52**, 306–319 (2020).
37. E. C. Scott *et al.*, A hot L1 retrotransposon evades somatic repression and initiates human colorectal cancer. *Genome Res.* **26**, 745–755 (2016).
38. R. B. Jones *et al.*, LINE-1 retrotransposable element DNA accumulates in HIV-1-infected cells. *J. Virol.* **87**, 13307–13320 (2013).
39. M. G. Macchietto, R. A. Langlois, S. S. Shen, Virus-induced transposable element expression up-regulation in human and mouse host cells. *Life Sci. Alliance* **3**, e201900536 (2020).
40. Y. Yin, X. Z. Liu, X. He, L. Q. Zhou, Exogenous coronavirus interacts with endogenous retrotransposon in human cells. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **11**, 609160 (2021).
41. H. Kaessmann, N. Vinckenbosch, M. Long, RNA-based gene duplication: Mechanistic and evolutionary insights. *Nat. Rev. Genet.* **10**, 19–31 (2009).
42. S. Lanciano, G. Cristofari, Measuring and interpreting transposable element expression. *Nat. Rev. Genet.* **21**, 721–736 (2020).
43. T. A. Morrish *et al.*, DNA repair mediated by endonuclease-independent LINE-1 retrotransposition. *Nat. Genet.* **31**, 159–165 (2002).
44. J. C. Venter *et al.*, The sequence of the human genome. *Science* **291**, 1304–1351 (2001).

Zhang *et al.*

Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues

45. T. Sultana *et al.*, The landscape of L1 retrotransposons in the human genome is shaped by pre-insertion sequence biases and post-insertion selection. *Mol. Cell* **74**, 555–570.e7 (2019).
46. D. A. Flasch *et al.*, Genome-wide de novo L1 retrotransposition connects endonuclease activity with replication. *Cell* **177**, 837–851.e28 (2019).
47. D. L. Stern, Tagmentation-based mapping (TagMap) of mobile DNA genomic insertion sites. *bioRxiv* [Preprint] (2017). <https://doi.org/10.1101/037762> (Accessed 16 February 2021).
48. S. Picelli *et al.*, Tn5 transposase and tagmentation procedures for massively scaled sequencing projects. *Genome Res.* **24**, 2033–2040 (2014).
49. L. Zhang *et al.*, SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome. *bioRxiv* [Preprint] (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.12.12.422516> (Accessed 16 March 2021).
50. D. Blanco-Melo *et al.*, Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* **181**, 1036–1045.e9 (2020).
51. J. Huang *et al.*, SARS-CoV-2 infection of pluripotent stem cell-derived human lung alveolar type 2 cells elicits a rapid epithelial-intrinsic inflammatory response. *Cell Stem Cell* **27**, 962–973.e7 (2020).
52. J. A. Perez-Bermejo *et al.*, SARS-CoV-2 infection of human iPSC-derived cardiac cells reflects cytopathic features in hearts of patients with COVID-19. *Sci. Transl. Med.*, [10.1126/scitranslmed.abf7872](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf7872) (2021).
53. F. Jacob *et al.*, Human pluripotent stem cell-derived neural cells and brain organoids reveal SARS-CoV-2 neurotropism predominates in choroid plexus epithelium. *Cell Stem Cell* **27**, 937–950.e9 (2020).
54. G. G. Giobbe *et al.*, SARS-CoV-2 infection and replication in human fetal and pediatric gastric organoids. *bioRxiv* [Preprint] (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.167049> (Accessed 28 October 2020).
55. S. E. Gill *et al.*, Transcriptional profiling of leukocytes in critically ill COVID19 patients: Implications for interferon response and coagulation. *Intensive Care Med. Exp.* **8**, 75 (2020).
56. D. Kim *et al.*, The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell* **181**, 914–921.e10 (2020).
57. B. Yan *et al.*, Host-virus chimeric events in SARS-CoV2 infected cells are infrequent and artifactual. *bioRxiv* [Preprint] (2021). <https://doi.org/10.1101/2021.02.17.431704> (Accessed 20 February 2021).
58. Y. Han *et al.*, Identification of candidate COVID-19 therapeutics using hPSC-derived lung organoids. *bioRxiv* [Preprint] (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.079095> (Accessed 10 March 2021).
59. S. Alexandersen, A. Chamings, T. R. Bhatta, SARS-CoV-2 genomic and subgenomic RNAs in diagnostic samples are not an indicator of active replication. *Nat. Commun.* **11**, 6059 (2020).
60. N. Desai *et al.*, Temporal and spatial heterogeneity of host response to SARS-CoV-2 pulmonary infection. *Nat. Commun.* **11**, 6319 (2020).
61. M. Liao *et al.*, Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* **26**, 842–844 (2020).
62. M. C. Dalakas, Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* **7**, e781 (2020).
63. S. Pfeuffer *et al.*, Autoimmunity complicating SARS-CoV-2 infection in selective IgA-deficiency. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* **7**, e881 (2020).
64. A. Baum *et al.*, REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* **370**, 1110–1115 (2020).
65. B. J. Wagstaff, M. Barnerssoi, A. M. Roy-Engel, Evolutionary conservation of the functional modularity of primate and murine LINE-1 elements. *PLoS One* **6**, e19672 (2011).
66. E. A. Farkash, G. D. Kao, S. R. Horman, E. T. Prak, Gamma radiation increases endonuclease-dependent L1 retrotransposition in a cultured cell assay. *Nucleic Acids Res.* **34**, 1196–1204 (2006).
67. WHO, World Health Organization (WHO) resource of in-house–developed molecular assays. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whoinhouseassays.pdf?sfvrsn=de3a76aa_2. Accessed 6 June 2020.
68. H. Li, Minimap2: Pairwise alignment for nucleotide sequences. *Bioinformatics* **34**, 3094–3100 (2018).
69. W. J. Kent, BLAT—the BLAST-like alignment tool. *Genome Res.* **12**, 656–664 (2002).
70. A. Dobin *et al.*, STAR: Ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics* **29**, 15–21 (2013).
71. H. Li *et al.*; 1000 Genome Project Data Processing Subgroup, The sequence alignment/map format and SAMtools. *Bioinformatics* **25**, 2078–2079 (2009).
72. F. Ramirez *et al.*, deepTools2: A next generation web server for deep-sequencing data analysis. *Nucleic Acids Res.* **44**, W160–W165 (2016).
73. A. R. Quinlan, I. M. Hall, BEDTools: A flexible suite of utilities for comparing genomic features. *Bioinformatics* **26**, 841–842 (2010).
74. G. X. Zheng *et al.*, Massively parallel digital transcriptional profiling of single cells. *Nat. Commun.* **8**, 14049 (2017).
75. T. Stuart *et al.*, Comprehensive integration of single-cell data. *Cell* **177**, 1888–1902.e21 (2019).

R. Jaenisch

Publications **779**
 h-index **209**
 Citations **181 328**
 Highly Influential Citations **7 900**

Follow Author...

[Claim Author Page](#)

Author pages are created from data sourced from our academic publisher partnerships and public sources.

[Publications](#) [Influence](#)

Share This Author [Twitter](#) [Facebook](#) [LinkedIn](#) [Email](#)

Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells

[T. Mikkelsen](#), [Manching Ku](#), +19 authors [B. Bernstein](#) · Biology, Medicine · Nature · 2 August 2007

TLDR The application of single-molecule-based sequencing technology for high-throughput profiling of histone modifications in mammalian cells is reported and it is shown that chromatin state can be read in an allele-specific manner by using single nucleotide polymorphisms. [Expand](#)

[4 025](#) [334](#) [PDF](#) · [View on Nature](#) [Save](#) [Alert](#) [Cite](#)

Core Transcriptional Regulatory Circuitry in Human Embryonic Stem Cells

[L. Boyer](#), [Tong Jhn Lee](#), +11 authors [R. Young](#) · Medicine, Biology · Cell · 23 September 2005

TLDR Insight is provided into the transcriptional regulation of stem cells and how OCT4, SOX2, and NANOG contribute to pluripotency and self-renewal and how they collaborate to form regulatory circuitry consisting of autoregulatory and feedforward loops. [Expand](#)

[4 297](#) [329](#) [PDF](#) · [View on Elsevier](#) [Save](#) [Alert](#) [Cite](#)

A Bivalent Chromatin Structure Marks Key Developmental Genes in Embryonic Stem Cells

[B. Bernstein](#), [T. Mikkelsen](#), +12 authors [E. Lander](#) · Biology, Medicine · Cell · 21 April 2006

TLDR It is proposed that bivalent domains silence developmental genes in ES cells while keeping them poised for activation, highlighting the importance of DNA sequence in defining the initial epigenetic landscape and suggesting a novel chromatin-based mechanism for maintaining pluripotency. [Expand](#)

[4 896](#) [311](#) [PDF](#) · [View on Elsevier](#) [Save](#) [Alert](#) [Cite](#)

Histone H3K27ac separates active from poised enhancers and predicts developmental state

[M. Creyghton](#), [A. Cheng](#), +10 authors [R. Jaenisch](#) · Biology, Medicine · Proceedings of the National Academy of Sciences · 24 November 2010

TLDR The epigenetic landscape of enhancer elements in embryonic stem cells and several adult tissues in the mouse is interrogated and it is found that histone H3K27ac distinguishes active enhancers from inactive/poised enhancers and poised enhancer networks provide clues to unrealized developmental programs. [Expand](#)

[3 019](#) [197](#) [PDF](#) · [View on Publisher](#) [Save](#) [Alert](#) [Cite](#)

Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals

[R. Jaenisch](#), [A. Bird](#) · Biology, Medicine · Nature Genetics · 1 March 2003

TLDR Advances in the understanding of the mechanism and role of DNA methylation in biological processes are reviewed, showing that epigenetic mechanisms seem to allow an organism to respond to the environment through changes in gene expression. [Expand](#)

[5 468](#) [176](#) [PDF](#) · [View on Nature](#) [Save](#) [Alert](#) [Cite](#)

Polycomb complexes repress developmental regulators in murine embryonic stem cells

[L. Boyer](#), [K. Plath](#), +13 authors [R. Jaenisch](#) · Biology, Medicine · Nature · 18 May 2006

TLDR It is shown that PcG proteins directly repress a large cohort of developmental regulators in murine ES cells, the expression of which would otherwise promote differentiation, and dynamic repression of developmental pathways by Polycomb complexes may be required for maintaining ES cell pluripotency and plasticity during embryonic development. [Expand](#)

[2 500](#) [172](#) [PDF](#) · [View on Nature](#) [Save](#) [Alert](#) [Cite](#)

Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells

[A. Meissner](#), [T. Mikkelsen](#), +10 authors [E. Lander](#) · Biology, Medicine · Nature · 6 July 2008

TLDR Low-throughput reduced representation bisulphite sequencing is established as a powerful technology for epigenetic profiling of cell populations relevant to developmental biology, cancer and regenerative medicine. [Expand](#)

[2 422](#) [162](#) [PDF](#) · [View on Springer](#) [Save](#) [Alert](#) [Cite](#)

Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals

[M. Guttman](#), [I. Amit](#), +17 authors [E. Lander](#) · Medicine, Biology · Nature · 12 March 2009

TLDR It is demonstrated that specific lincRNAs are transcriptionally regulated by key transcription factors in these processes such as p53, NFκB, Sox2, Oct4 (also known as Pou5f1) and Nanog, defining a unique collection of functional linc RNAs that are highly conserved and implicated in diverse biological processes. [Expand](#)

[3 616](#) [149](#) [PDF](#) · [View on Nature](#) [Save](#) [Alert](#) [Cite](#)

Recommended Authors

R. Young
523 Publications • 112 374 Citations

A. Meissner
261 Publications • 61 613 Citations

Austin G Smith
188 Publications • 45 863 Citations

K. Hochedlinger
184 Publications • 34 030 Citations

THE CONVERSATION

L'expertise universitaire, l'exigence journalistique

Covid-19 : ce que révèle le classement des experts médicaux les plus médiatisés

3 novembre 2020, 20:36 CET

Hervé Joly

Directeur de recherche histoire contemporaine, CNRS, Laboratoire Triangle, Université Lumière Lyon 2



Sans surprise, le controversé professeur marseillais Didier Raoult compte le plus d'occurrences dans Google Actualités, loin devant ses confrères. Christophe Simon / AFP

Jamais avant cette crise sanitaire le ministère et les administrations de la Santé n'avaient eu autant de poids dans les politiques publiques, au point notamment d'en faire oublier des règles budgétaires qui paraissaient jusqu'alors intangibles, et justifiaient notamment depuis des décennies de limiter la progression de dépenses de santé. Nous n'avions jamais vu non plus les médias grand public envahis par autant de spécialistes des sciences médicales. Plusieurs d'entre eux ont ainsi, à travers cette crise, acquis une notoriété nouvelle ou renforcé une notoriété limitée.

Le critère retenu ici pour mesurer sommairement cette audience est celui du nombre d'occurrences de leur « prénom nom » sur le moteur de recherche Google Actualités. Il peut bien sûr y avoir des biais mineurs, en cas d'homonymies, de mentions du seul nom, ou d'interventions récentes sur d'autres sujets.

Ce critère ne fait pas non plus de différence entre communication maîtrisée par l'intéressé et réactions positives ou négatives. Ne sont pris en compte ici que les spécialités qui sont directement liées à la Covid-19, la virologie, l'infectiologie, l'épidémiologie, l'immunologie, la santé publique et la réanimation. Des interventions de représentants d'autres spécialités plus éloignées, comme celles du généticien Axel Kahn ou du chirurgien urologue blogueur Gérard Maudrux, ne sont pas intégrées.

Des « mâles blancs » plutôt parisiens

Si l'on fixe le seuil à 500 occurrences sur Google Actualités, on arrive à un corpus de près d'une quarantaine de personnalités, avec des écarts considérables. En effet, le premier, sans surprise le controversé Didier Raoult, professeur de microbiologie à la faculté de médecine et à l'institut hospitalo-universitaire de Marseille, avec 1,5 million d'occurrences, n'est suivi que de très loin par Éric Caumes, chef du service des maladies infectieuses de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris (69 700), Jean-François Delfraissy, président du conseil scientifique (52 500), Bruno Lina (46 600), professeur de virologie au CHU de Lyon et membre du conseil scientifique, Philippe Amouyel, professeur de santé publique au CHU de Lille (32 600), et les autres.

Une sociologie sommaire montre qu'il s'agit, également sans surprise, de manière écrasante de « mâles blancs », avec cinq femmes seulement, dont plusieurs sont toutefois bien classées, comme Karine Lacombe, cheffe de service des maladies infectieuses à l'hôpital Saint-Antoine à Paris (9^e), ou l'épidémiologiste et biostatisticienne Catherine Hill (12^e). Ils ne sont que deux à être issus de manière visible d'une immigration récente, les membres du conseil scientifique Lila Bouadma, réanimatrice à l'hôpital Bichat à Paris, fille de travailleurs immigrés algériens, ouvrier et femme de ménage, et le médecin infectiologue Yazdan Yazdanpanah, né dans une famille de la bourgeoisie iranienne.

Autre résultat un peu tautologique vu les critères de constitution du corpus – qui excluent des représentants des sciences humaines et sociales – quatre cinquièmes sont médecins. Outre l'immunologiste Éric Vivier, vétérinaire, et le virologue Yves Gaudin, biochimiste, cinq épidémiologistes sont biomathématiciens, biostatisticiens ou, dans le cas de Laurent Toubiana – certains ont d'ailleurs cherché à disqualifier ses positions dissidentes à ce titre –, physicien de formation initiale.

Le président du conseil scientifique, Jean-François Delfraissy, arrive troisième dans le classement du plus grand nombre d'occurrences dans Google Actualités. Joel Saget/AFP

Parmi les médecins, une écrasante majorité sont professeurs dans des facultés de médecine. Mais on trouve aussi des médecins sans statut universitaire, qui se sont fait une place dans le débat, comme l'épidémiologiste passé par l'Inserm, fondateur d'un cabinet d'expertise privé Martin Blachier, ou les réanimateurs Arnaud Chiche, Gérard Kierzek et Louis Fouché.

Les Parisiens sont très largement majoritaires, seule Marseille étant, parmi les différentes villes de province, représentées de manière plurielle, avec, outre Éric Vivier, Didier Raoult bien sûr et deux de ses proches (Philippe Parola, Louis Fouché). On comprend mieux pourquoi le débat autour du directeur de l'IHU pouvait se lire dans une opposition Paris-Marseille, voire Paris-province. Plusieurs spécialistes des facultés de province doivent se contenter d'une audience plus limitée dans la presse régionale.

De manière générale, aucune de ces personnalités n'avait de véritable notoriété auprès du grand public avant cette crise, y compris Didier Raoult dont beaucoup ont découvert le « look » inattendu à cette occasion, même s'il avait déjà publié des ouvrages de vulgarisation aux éditions Michel Lafon et tenu des chroniques dans plusieurs journaux comme l'hebdomadaire *Le Point*.

Nouvelles figures

Jean-François Delfraissy avait une certaine notoriété comme président du Comité consultatif national d'éthique depuis 2016, Christian Perronne pour ses positions controversées sur la maladie de Lyme, le chercheur clinicien Gilles Pialoux pour son engagement dans la lutte contre le Sida, Catherine Hill pour son implication dans la dénonciation du scandale du Médiateur, etc., mais elle restait sans commune mesure avec ce qu'elle est aujourd'hui.

Pour beaucoup, cette crise a été l'occasion de passages inédits sur les plateaux de radio ou TV, voire dans de grandes émissions d'entretien habituellement réservées à des personnalités du monde politique, économique, social ou culturel, comme le grand entretien de la matinale sur France Inter ou Bourdin direct sur BFM-RMC. Bénéficiaire d'une telle audience est habituellement réservé, pour des scientifiques, aux lauréats d'un prix Nobel.

Si beaucoup sont déjà, comme professeurs de médecine, des figures bien installées dans leur domaine, on a aussi assisté à un relatif brassage au sein des élites médicales traditionnelles. Seuls cinq sont membres de l'Académie de médecine, alors que plusieurs spécialistes de virologie ou d'infectiologie depuis longtemps émérites, éloignés de la recherche, ne sont pas intervenus dans les débats, ou, dans le cas de l'octogénaire Luc Montagnier, l'ont fait avec une prise de position jugée déplacée. De manière générale, on trouve peu de professeurs émérites, ou alors d'assez fraîche date, jeunes septuagénaires, à l'image de Jean-François Delfraissy.

Des figures nouvelles comme l'épidémiologiste Martin Blachier, avec sa « gueule » d'acteur, ou le réanimateur d'Hénin-Beaumont Arnaud Chiche, fondateur du collectif Santé en danger, se sont trouvés une place inattendue.

Peu de spécialistes reconnus par leurs pairs

En outre, on trouve des résultats très inégaux lorsque l'on considère leur reconnaissance par les pairs, mesurée il est vrai par le contesté h-index des citations, créé par le physicien Jorge Hirsch en 2005. Didier Raoult occupant également, à la faveur de sa productivité souvent jugée suspecte, la 1^{re} place (107), suivi de près par le professeur lillois de santé publique Philippe Amouyel (101).

Les immunologistes comme Éric Vivier (87), Alain Fischer (74) ou Jean-François Delfraissy (73), dont les travaux couvrent un spectre plus large, sont mieux placés dans ce classement que les virologues comme Bruno Lina (46), les infectiologues comme Yazdan Yazdanpanah (50), Gilles Pialoux (46) ou Éric Caumes (44), les épidémiologistes comme Arnaud Fontanet (47) ou Antoine Flahaut (38), ou les réanimateurs comme Lila Bouadma (38) ou Bruno Megarbane (41).

Classement des 15 experts qui comptent le plus d'occurrences dans Google Actualités. Auteur.

La biomathématicienne non-médecin de l'Inserm Dominique Costagliola a un score élevé (75), alors que d'autres comme Catherine Hill (18), Laurent Toubiana (10) ou Pascal Crépey (10), épidémiologiste et biostatisticien à l'École des hautes études en santé publique, sont beaucoup plus bas, tous comme les simples médecins réanimateurs plutôt amenés à témoigner de leur pratique. La reconnaissance médiatique permet de brasser les cartes, en donnant leur chance à de bons clients, à l'aise devant une caméra ou un micro, qui n'ont pas nécessairement la plus grande reconnaissance de leurs pairs internationaux.

Les véritables spécialistes des maladies virales respiratoires apparaissent, à l'instar de Bruno Lina, directeur du centre national de référence sur la grippe, peu nombreux. D'autres sont plutôt spécialistes du sida (Jean-François Delfraissy, Gilles Pialoux, etc.), des maladies tropicales (Éric Caumes), voire même du cancer (Catherine Hill), etc. De manière générale, les gripes annuelles ou les coronavirus habituels ne semblent pas mobiliser autant de chercheurs, ou du moins ne leur offrent pas, même dans le cas de la pandémie H1N1 en 2009-2010, un tel relais médiatique.

Dominique Costagliola, biomathématicienne non-médecin de l'Inserm, peut compter sur un h-index élevé, signe d'une forte reconnaissance par ses pairs. Christophe Archambault/AFP

Les membres du conseil scientifique, même s'ils sont très inégalement médiatisés, occupent une place de choix, son président Jean-François Delfraissy en tête, suivi de Bruno Lina et Arnaud Fontanet (7^e). Il y a un avantage évident à en être. Dans la mesure où leurs préconisations apparaissent directement à l'origine des politiques publiques adoptées, les médias sont particulièrement avides de les interroger, qu'il s'agisse d'anticiper ou d'explicitier ces politiques.

Mais d'autres spécialistes sont également très présents, sans pour autant se démarquer particulièrement des positions du conseil, à l'image de Karine Lacombe (9^e) ou d'Antoine Flahault (11^e), ancien professeur de santé publique à Tenon devenu directeur de l'institut de santé globale de l'université de Genève. Le débat s'est longtemps réduit entre Didier Raoult, rapidement démissionnaire du conseil scientifique, soutenu en dehors de l'IHU par le seul Christian Perronne, et les autres.

Les « rassuristes » emportés la deuxième vague

Plus tardivement sont apparues des figures que les médias ont classées dans les « rassuristes » en raison de leurs positions qui minimisent la gravité de l'épidémie, comme le professeur de physiologie du sport Jean-François Toussaint ou l'épidémiologiste de l'Inserm Laurent Toubiana.

Didier Raoult a pu bénéficier pendant plusieurs mois, outre le public de la chaîne YouTube de l'IHU, d'une place exceptionnelle sur les antennes, avec des interventions qu'il réservait à de longues émissions spéciales sans contradicteur. Toutefois, l'audience tend à décliner, en raison la non-reconnaissance par les agences et autorités de santé nationales et internationales de son traitement à l'hydroxychloroquine.

Son attitude jugée grossière à l'égard de certains journalistes, femmes en particulier, l'a sans doute desservi également. Son soutien Christian Perronne a, de son côté, prononcé des accusations peu étayées à l'égard de ses confrères qui faisaient courir le risque de procès en diffamation.

Les « rassuristes » ont eu un temps une audience importante, mais ils tendent depuis quelques semaines, avec le désaveu que représente l'émergence d'une « deuxième vague » dont ils avaient pu longtemps contester l'occurrence, à être écartés des médias les plus reconnus, et à devoir se contenter d'émissions jugées « populistes ». Les occurrences sur Google Actualités peuvent aussi mesurer des relais auprès de réseaux sociaux ou blogs moins établis.

Avec l'aggravation récente de la crise, la parole des « alarmistes » est devenue hégémonique dans les grands médias, et les débats ne portent plus que sur la manière de se résister à la deuxième vague. Des dissidents comme Catherine Hill, qui remet en cause la stratégie en matière de tests, ou Éric Caumes, qui a proposé de laisser les jeunes se contaminer entre eux pendant l'été, sont plutôt rentrés dans le rang.

L'heure est à une mobilisation générale qui ne souffre plus guère de contradictions. Le spectre du judiciaire plane. Gilles Pialoux a pu ainsi, lors de la matinale de BFM-RMC du 27 octobre, menacer les « rassuristes » de devoir répondre en justice de leurs prédictions erronées.

À l'inverse, les erreurs dans les prédictions des « alarmistes » ne leur sont pas reprochées, par exemple celles relatives aux hospitalisations, réanimations et décès au 1^{er} novembre faites par le conseil scientifique dans sa note du 22 septembre dernier. Dans ce cas, même leurs scénarios les plus optimistes se sont révélés excessifs (de 1 220 à 2 730 réanimations en Île-de-France, contre 920 en réalité).

Le chercheur clinicien Gilles Pialoux, engagé dans la lutte contre le Sida, fait partie du camp des « alarmistes ». Stéphane De Sakutin/AFP

Actuellement, faire peur ne fait pas fuir les micros et caméras, au contraire. Pêcher par excès de pessimisme est toujours mieux perçu que l'inverse ; l'idée dominante est, de la part de spécialistes de santé qui relèguent les aspects économiques et sociaux au second plan, qu'on ne risque rien à prendre trop de précautions. La deuxième vague était annoncée depuis le mois de mai ; certains en sont maintenant à prendre de l'avance et annoncer le caractère inévitable d'une troisième voire quatrième vague.

Globalement, la difficulté de la science à être prédictive reste largement occultée, les médias incitant fortement leurs invités scientifiques à se projeter dans l'avenir. Cette crise donne à des médecins, en les amenant à ne pas se contenter d'étudier une pathologie et de rechercher des protocoles de soin, mais à définir des formes d'organisation sociale générale susceptibles de freiner la progression d'une maladie, un pouvoir exceptionnel ; celui-ci va bien au-delà, par les mesures attentatoires aux libertés individuelles qu'il justifie, des prescriptions habituelles en santé publique.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19 February 2021
EMA/707383/2020 Corr.1*¹
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Assessment report

Comirnaty

Common name: COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)

Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000

Note

Assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted.

¹ * Correction dated 19 February 2021 to clarify ERA statement



Table of contents

1. Background information on the procedure	8
1.1. Submission of the dossier.....	8
1.2. Steps taken for the assessment of the product.....	9
2. Scientific discussion	11
2.1. Problem statement	11
2.1.1. Disease or condition.....	11
2.1.2. Epidemiology and risk factors.....	11
2.1.3. Aetiology and pathogenesis	11
2.1.4. Clinical presentation and diagnosis	12
2.1.5. Management.....	13
2.2. Quality aspects	14
2.2.1. Introduction.....	14
2.2.2. Active Substance	15
2.2.3. Finished Medicinal Product	22
2.2.4. Discussion on chemical, pharmaceutical and biological aspects.....	31
2.2.5. Conclusions on the chemical, pharmaceutical and biological aspects	35
2.2.6. Recommendations for future quality development.....	39
2.3. Non-clinical aspects	41
2.3.1. Pharmacology	41
2.3.2. Pharmacokinetics.....	45
2.3.3. Toxicology	48
2.3.4. Ecotoxicity/environmental risk assessment	51
2.3.5. Discussion on non-clinical aspects.....	51
2.3.6. Conclusion on the non-clinical aspects.....	55
2.4. Clinical aspects	56
2.4.1. Introduction.....	56
2.4.2. Pharmacokinetics.....	58
2.4.3. Pharmacodynamics	58
2.4.4. Discussion on clinical pharmacology.....	66
2.4.5. Conclusions on clinical pharmacology	67
2.5. Clinical efficacy	67
2.5.1. Dose response study.....	67
2.5.2. Main study.....	67
2.5.3. Discussion on clinical efficacy	92
2.5.4. Conclusions on clinical efficacy	97
2.6. Clinical safety	98
2.6.1. Patient exposure	99
2.6.2. Reactogenicity.....	101
2.6.3. Adverse events	103
2.6.4. Serious adverse event/deaths/other significant events	108
2.6.5. Laboratory findings.....	109
2.6.6. Safety in special populations	109
2.6.7. Safety related to drug-drug interactions and other interactions	110

2.6.8. Discontinuation due to adverse events	110
2.6.9. Post marketing experience.....	110
2.6.10. Discussion on clinical safety	111
2.6.11. Conclusions on the clinical safety	114
2.7. Risk Management Plan	115
Safety Specification.....	115
Pharmacovigilance Plan	116
Routine pharmacovigilance activities	116
Additional pharmacovigilance activities	118
Overall conclusions on the Pharmacovigilance Plan.....	122
Plans for post-authorisation efficacy studies	122
Risk minimisation measures	123
Routine Risk Minimisation Measures	123
Summary of additional risk minimisation measures	123
Overall conclusions on risk minimisation measures.....	126
Summary of the risk management plan	127
Conclusion on the RMP	127
2.8. Pharmacovigilance.....	127
2.9. Product information	127
2.9.1. User consultation.....	127
2.9.2. Labelling exemptions	127
2.9.3. Quick Response (QR) code.....	129
2.9.4. Additional monitoring	129
3. Benefit-Risk Balance.....	130
3.1. Therapeutic Context	130
3.1.1. Disease or condition.....	130
3.1.2. Available therapies and unmet medical need	130
3.1.3. Main clinical studies	130
3.2. Favourable effects	131
3.3. Uncertainties and limitations about favourable effects	132
3.4. Unfavourable effects.....	132
3.5. Uncertainties and limitations about unfavourable effects	133
3.6. Effects Table.....	134
3.7. Benefit-risk assessment and discussion	135
3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects	135
3.7.2. Balance of benefits and risks.....	136
3.7.3. Additional considerations on the benefit-risk balance	136
3.8. Conclusions	138
4. Recommendations	139

List of abbreviations

AE	adverse event
AESI	adverse event of special interest
BDR	blinded data review
BLQ	below the level of quantitation
BMI	body mass index
CD	Circular dichroism
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (United States)
CGE	Capillary gel electrophoresis
COVID-19	coronavirus disease 2019
CPP	Critical Process Parameter
CQA	Critical Quality Attribute
CRF	case report form
CRM	Clinical Reference Material
CRO	contract research organization
CSR	clinical study report
CV	curriculum vitae
C&E	Cause and Effect Matrices
DCT	data collection tool
DLS	Dynamic Light Scattering
DMC	data monitoring committee
DOE	Design of experiments
DSPC	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine
e-diary	electronic diary
EU	European Union
FIH	first-in-human
FSFV	first subject first visit
GCP	Good Clinical Practice
GMC	geometric mean concentration
GMFR	geometric mean fold rise
GMR	geometric mean ratio
GMT	geometric mean titer
HBc Ab	hepatitis B core antibody

HBsAg	hepatitis B surface antigen
HBV	hepatitis B virus
HCS	human convalescent serum
HCV	hepatitis C virus
HCV	Ab hepatitis C virus antibody
HIV	human immunodeficiency virus
HPLC-CAD	High-Performance Liquid Chromatography - Charged Aerosol Detector
IA	interim analysis
ICD	informed consent document
ICH	International Council for Harmonisation
ICU	intensive care unit
IEC	independent ethics committee
IgG	immunoglobulin G
IgM	immunoglobulin M
IMP	investigational medicinal product
IND	Investigational New Drug
IPT-C	In-process testing control
IPT-M	In-process testing monitoring
IRB	institutional review board
IRC	internal review committee
IRR	illness rate ratio
IRT	interactive response technology
IVT	in vitro transcription
IWR	interactive web response
LAL	Limulus Amebocyte Lysate
LC-UV/MS	Liquid Chromatography – Ultraviolet / Mass Spectrometry
LLOQ	lower limit of quantitation
LNP	lipid nanoparticle
MCB	Master Cell Bank
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MERS	Middle East respiratory syndrome
mRNA	Messenger ribonucleic acid
modRNA	nucleoside-modified messenger ribonucleic acid

NAAT	nucleic acid amplification test
N-binding	SARS-CoV-2 nucleoprotein binding
NMT	Not more than
NOR	Normal Operating Range
NT50	neutralizing titer 50
NT90	neutralizing titer 90
NVA	nonvaccine antigen
P2 S	SARS-CoV-2 full-length, P2 mutant, prefusion spike glycoprotein
PAR	Proven Acceptable Range
(q)PCR	(quantitative) Polymerase Chain Reaction
PD	protocol deviation
Ph.Eur.	European Pharmacopoeia
PPQ	Process Performance Qualification
PRM	Primary Reference Material
Prevax	prevaccination
PT	preferred term
QA	quality assurance
QA	Quality Attribute
QTL	quality tolerance limit
RBD	receptor-binding domain
RCDC	reverse cumulative distribution curve
RDC	remote data capture
RNA	ribonucleic acid
RP-HPLC	Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography
RT-PCR	Real Time Polymerase Chain Reaction
SAE	serious adverse event
SAP	statistical analysis plan
SARS	severe acute respiratory syndrome
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SIRVA	shoulder injury related to vaccine administration
SMQ	standardized MedDRA queries
SOC	system organ class
Tdap	diphtheria vaccine toxoid; pertussis vaccine acellular 3 component; tetanus vaccine toxoid

TME	targeted medical event
TSE	Transmissible Spongiform Encephalopathy
UFDF	Ultrafiltration/diafiltration
US	United States
Vax	vaccination
VE	vaccine efficacy
WBC	white blood cell count
WCB	Working Cell Bank
WHO	World Health Organization
WRM	Working Reference Material
YOA	years of age

1. Background information on the procedure

1.1. Submission of the dossier

The applicant BioNTech Manufacturing GmbH submitted on 30 November 2020 an application for marketing authorisation to the European Medicines Agency (EMA) for Comirnaty, through the centralised procedure falling within the Article 3(1) and point 1 of Annex of Regulation (EC) No 726/2004. The eligibility to the centralised procedure was agreed upon by the EMA/CHMP on 23 July 2020.

The applicant applied for the following indication:

“Active immunisation to prevent COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 virus, in individuals 16 years of age and older. The use of Comirnaty vaccine should be in accordance with official guidance.”

The legal basis for this application refers to:

Article 8.3 of Directive 2001/83/EC - complete and independent application.

The application submitted is composed of administrative information, complete quality data, non-clinical and clinical data based on applicants' own tests and studies and/or bibliographic literature substituting/supporting certain tests or studies.

Information on Paediatric requirements

Pursuant to Article 7 of Regulation (EC) No 1901/2006, the application included an EMA Decision P/0480/2020 on the agreement of a paediatric investigation plan (PIP).

At the time of submission of the application, the PIP P/0480/2020 was not yet completed as some measures were deferred.

Similarity

Pursuant to Article 8 of Regulation (EC) No. 141/2000 and Article 3 of Commission Regulation (EC) No 847/2000, the applicant did not submit a critical report addressing the possible similarity with authorised orphan medicinal products because there is no authorised orphan medicinal product for a condition related to the proposed indication.

Conditional marketing authorisation

The applicant requested consideration of its application for a Conditional marketing authorisation in accordance with Article 14-a of the above-mentioned Regulation, as it is intended for the prophylaxis of a life-threatening disease. In addition, the above-mentioned medicinal product is intended for use in an emergency situation, in response to public health threats duly recognised by the World Health Organisation and by the Union.

New active Substance status

The applicant requested the active substance Single-stranded, 5'-capped messenger RNA produced using a cell-free in vitro transcription from the corresponding DNA templates, encoding the viral spike

(S) protein of SARS-CoV-2 contained in the above medicinal product to be considered as a new active substance, as the applicant claims that it is not a constituent of a medicinal product previously authorised within the European Union.

Scientific advice

The applicant did not seek Scientific advice from the CHMP.

COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)

In line with their mandate as per the EMA Emerging Health Threats Plan, the ETF undertook the following activities in the context of this marketing authorisation application:

The ETF confirmed eligibility to the rolling review procedure based on the information provided by the applicant and agreed the start of the rolling review procedure.

Furthermore, the ETF discussed the (Co-)Rapporteur's assessment reports overviews and provided their recommendation to the CHMP in preparation of the written adoption rolling review procedures. The corresponding interim opinions were subsequently adopted by the CHMP.

For the exact steps taken at ETF, please refer to section 1.2.

1.2. Steps taken for the assessment of the product²

The Rapporteur and Co-Rapporteur appointed by the CHMP were:

Rapporteur: Filip Josephson Co-Rapporteur: Jean-Michel Race

The CHMP confirmed eligibility to the centralised procedure on	23 July 2020
Confirmation by ETF on the eligibility to the rolling review procedure on	24 July 2020
Agreement by ETF to start the rolling review procedure on	25 September 2020
The applicant submitted documentation as part of a rolling review on non-clinical data to support the marketing authorisation application	05 October 2020
The procedure (Rolling Review 1) started on	06 October 2020
The Rapporteur's first Assessment Report was circulated to all CHMP, Peer Reviewer and ETF on	22 October 2020
The Rapporteurs circulated updated Joint Assessment reports to all CHMP, Peer Reviewer and ETF on	28 October 2020
ETF discussions took place on	29 October 2020
Adoption of first Interim Opinion on the RR via 24 hour written procedure on	06 November 2020
The applicant submitted documentation as part of a rolling review on quality data to support the marketing authorisation application	06 November 2020

² These steps do not reflect the additional submissions made by the applicant during the active assessment phases.

The procedure (Rolling Review 2) started on	07 November 2020
The Rapporteur's first Assessment Report was circulated to all CHMP, BWP, Peer Reviewer and ETF on	19 November 2020
BWP extraordinary adobe meeting was held on	24 November 2020
Updated joint draft overview and LoQ drafted by Rapporteurs and circulated to CHMP and ETF on	25 November 2020
ETF discussions took place on	26 November 2020
Adoption of the 2nd interim opinion for this rolling review on	30 November 2020
The application for the marketing authorisation was formally received by the EMA on	30 November 2020
The procedure started on	1 December 2020
BWP extraordinary adobe meeting was held on	15 December 2020
The Rapporteur's first Assessment Report was circulated to all CHMP, BWP, peer reviewer and ETF on	16 December 2020
The Co-Rapporteur's first Assessment Report was circulated to all CHMP members on	16 December 2020
BWP extraordinary adobe meeting with an Oral Explanation by the applicant was held on	16 December 2020
ETF discussions took place on	17 December 2020
The Rapporteurs circulated the Joint Assessment Report to all CHMP members on	17 December 2020
BWP extraordinary adobe meeting was held on	18 December 2020
The PRAC agreed on the PRAC Assessment Overview and Advice to CHMP during an extraordinary meeting on	18 December 2020
CHMP extraordinary adobe meeting was held on	18 December 2020
The following GMP and GLP inspections were requested by the CHMP and their outcome taken into consideration as part of the Quality/Safety/Efficacy assessment of the product:	
<ul style="list-style-type: none"> – GMP inspections (distant assessments) of the sites Wyeth BioPharma, Andover (manufacturer DS, QC DS, QC DP) and Pfizer Inc., Chesterfield (QC DP, QC DP), both located in the USA, were carried out between 20 November 2020 and 02 December 2020. The outcome of the inspections carried out were issued on 15 December 2020. 	15 December 2020
<ul style="list-style-type: none"> – A GLP inspection at a CRO in Germany between 3 to 6 November 2020. The outcome of the inspection carried out was issued on 6 November 2020. 	6 November 2020

The CHMP, in the light of the overall data submitted and the scientific discussion within the Committee, issued a positive opinion for granting a conditional marketing authorisation to Comirnaty on	21 December 2020
---	------------------

2. Scientific discussion

2.1. Problem statement

2.1.1. Disease or condition

COVID-19 is caused by SARS-CoV-2, a zoonotic virus that first emerged as a human pathogen in China and has rapidly spread around the world by human to human transmission. In December 2019, a pneumonia outbreak of unknown cause occurred in Wuhan, China. In January 2020, it became clear that a novel Coronavirus (2019-nCoV) was the underlying cause. In early January 2020, the genetic sequence of the 2019-nCoV became available to the World Health Organization (WHO) and public, and the virus was categorized in the Betacoronavirus subfamily. By sequence analysis, the phylogenetic tree revealed a closer relationship to severe acute respiratory syndrome (SARS) virus isolates than to other coronaviruses that infect humans, including the Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus. SARS-CoV-2 infections and the resulting disease COVID-19 have spread globally, affecting a growing number of countries. On 11 March 2020 the WHO characterized the COVID-19 outbreak as a pandemic. As of 01 December 2020, there have been >63 million globally confirmed COVID-19 cases and >1.4 million deaths, with 191 countries/regions affected.

At the time of this marketing application submission, confirmed cases and mortality continue to rise globally. The ongoing pandemic remains a significant challenge to public health and economic stability worldwide.

2.1.2. Epidemiology and risk factors

Every individual is at risk of infection as there is no pre-existing immunity to the SARS-CoV-2. Following infection some but not all individuals develop protective immunity in terms of neutralising antibody responses and cell mediated immunity. However, it is currently unknown to what extent and for how long this protection lasts.

According to WHO 80% of infected individuals recover without need for hospital care, while 15% develop more severe disease and 5% need intensive care.

Increasing age and underlying medical conditions are considered risk factors for developing severe disease.

2.1.3. Aetiology and pathogenesis

SARS-CoV-2 is an RNA virus with four structural proteins. One of them, the Spike protein is a surface protein which binds the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) present on host cells. Therefore, the Spike protein is considered a relevant antigen for vaccine development. It has been shown that antibodies against the Spike protein neutralise the virus and prevent infection.

2.1.4. Clinical presentation and diagnosis

The presentation of COVID-19 is generally with cough and fever, with chest radiography showing ground-glass opacities or patchy shadowing. However, many patients present without fever or radiographic changes, and infections may be asymptomatic which is relevant to controlling transmission. For symptomatic subjects, progression of disease may lead to acute respiratory distress syndrome requiring ventilation and subsequent multi-organ failure and death.

Common symptoms in hospitalized patients (in order of highest to lowest frequency) include fever, dry cough, shortness of breath, fatigue, myalgias, nausea/vomiting or diarrhoea, headache, weakness, and rhinorrhoea. Anosmia (loss of smell) or ageusia (loss of taste) may be the sole presenting symptom in approximately 3% of individuals who have COVID-19.

The US Centres for Disease Control and Prevention (CDC) defined COVID-19 symptoms as including 1 or more of the following:

- Fever
- New or increased cough
- New or increased shortness of breath
- Chills
- New or increased muscle pain
- New loss of taste or smell
- Sore throat
- Diarrheal
- Vomiting
- Fatigue
- Headache
- Nasal congestion or runny nose
- Nausea

All ages may present with the disease, but notably case fatality rates (CFR) are elevated in persons >60 years of age. For example, in Italy the CFR was 0.3% in adults <40 years of age but 12.8% in adults 70 to 79 years of age and 20.2% in patients ≥80 years of age. Comorbidities are also associated with increased CFR, including cardiovascular disease, diabetes, hypertension, and chronic respiratory disease. Healthcare workers are overrepresented among COVID-19 patients due to occupational exposure to infected patients.

In most situations, a molecular test is used to detect SARS-CoV-2 and confirm infection. The reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test methods targeting SARS-CoV-2 viral RNA are the gold standard in vitro methods for diagnosing suspected cases of COVID-19. Samples to be tested are collected from the nose and/or throat with a swab. Molecular methods used to confirm an active infection are usually performed within a few days of exposure and around the time that symptoms may begin.

2.1.5. Management

The management of COVID-19 has developed during 2020, and now includes antiviral therapy (e.g. remdesivir), antibodies administered from convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulins, anti-inflammatory agents such as dexamethasone and statins, targeted immunomodulatory agents and anticoagulants. These therapies have shown variable and limited impact on the severity and duration of illness, with different efficacies depending on the stage of illness and manifestations of disease.

While care for individuals who have COVID-19 has improved with clinical experience, there remains an urgent and unmet medical need for a prophylactic vaccine during the ongoing pandemic, both for protection of particularly vulnerable groups as well as mitigating the effects of the pandemic at a population level, e.g. to maintain a functioning health care system, and to avoid the social and economic consequences of the stringent measures needed to diminish virus spread. There is currently no approved vaccine in EU for prevention of COVID-19.

About the product

BNT162b is a mRNA vaccine for prevention of COVID-19. The vaccine is made of a mRNA encoding for the full-length SARS-CoV-2 spike glycoprotein (S) encapsulated in lipid nanoparticles (LNPs). The sequence of the S protein was chosen based on the sequence for the "SARS-CoV-2 isolate Wuhan-Hu-1", which was available when the program was initiated: GenBank: MN908947.3 (complete genome) and GenBank: QHD43416.1 (spike surface glycoprotein).

The active substance consists of a single-stranded, 5'-capped mRNA that is translated into a codon-optimized sequence encoding the spike antigen of SARS-CoV-2. The RNA contains common structural elements optimized for mediating high RNA stability and translational efficiency (see section 2.2). The LNPs protect the RNA from degradation by RNAses and enable transfection of host cells after intramuscular (IM) delivery.

The mRNA is translated into the SARS-CoV-2 S protein in the host cell cytosol. The S protein is then expressed on the cell surface where it induces an adaptive immune response. The S protein is identified as a target for neutralising antibodies against the virus and is therefore considered a relevant vaccine component.

The vaccine, BNT162b2 (30 µg), is administered intramuscularly (IM) in two 30 µg doses of the diluted vaccine solution given 21 days apart.

Intended indication: *'Active immunisation to prevent COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 virus, in individuals 16 years of age and older'*.

Type of Application and aspects on development

The applicant requested consideration of its application for a Conditional Marketing Authorisation in accordance with Article 14-a of the above-mentioned Regulation, based on the following criteria:

- The benefit-risk balance is positive:

According to the Applicant, there is a positive benefit-risk balance for Comirnaty in the active immunisation to prevent COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2, in individuals 16 years of age and older. This is based on evidence from the pivotal study C4591001 (also referred to as BNT162-02), a Phase 1/2/3, placebo-controlled, randomized, observer-blind, dose-finding Study investigating the safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of SARS-COV-2 RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in healthy individuals.

The Applicant stated that the available data to date indicate that its vaccine was 95 percent effective and had no serious side effects, showing that the vaccine prevented mild and severe forms of COVID-19.

- It is likely that the applicant will be able to provide comprehensive data.

The Applicant intends to continue the ongoing pivotal Phase 3 study with participants as originally allocated for as long as possible, to obtain long-term data and to ensure sufficient follow-up to support a standard marketing authorisation. In case of availability of any COVID-19 vaccine, the sponsor will appeal to participants to remain in the ongoing study as originally randomized for as long as possible, ideally until a COVID-19 vaccine has full regulatory approval. In all cases, it is intended to follow participants up to the original planned 24 months post-vaccination, regardless of any participants opting to crossover from placebo to active vaccination. The safety and effectiveness of COMIRNATY in individuals <16 years of age have not been established for this application. Four studies in paediatric subjects are planned as laid down in the paediatric investigation plan. A study in pregnant women is also planned in the EU. A Post-Approval Active Surveillance Safety Study to Monitor Real-World Safety of Comirnaty (Study C4591010) will be conducted in the EU using primary data collection that monitors a cohort of vaccinees and evaluates risk of AESIs. The Applicant will also conduct, non-interventional studies (test negative design) of individuals presenting to the hospital or emergency room with symptoms of potential COVID-19 in a real-world setting. These studies will allow to determine the effectiveness of vaccine in a real-world setting and against severe disease, and in specific racial, ethnic, and age groups.

- Unmet medical needs will be addressed

According to the Applicant, as there is no approved other vaccine in the EU or successful COVID-19 therapy available in the EU, unmet medical need is existing and is likely to be addressed by this vaccine in view of the high level of protection observed in the pivotal clinical trial.

- The benefits to public health of the immediate availability outweigh the risks inherent in the fact that additional data are still required.

According to the Applicant, Efficacy of COMIRNATY to prevent COVID-19 was demonstrated at the final analysis. The observed VE in each subgroup as defined by age, including elderly ≥ 65 years old, sex, race/ethnicity, country, obese subjects, and subjects at risk due to comorbidities, was overall consistent with the effectiveness of BNT162b2 to protect vaccinees against the disease. The benefit of immediate availability of Comirnaty through conditional marketing authorisation is based on the fact that there is no approved vaccine or successful COVID-19 therapy available in the European Union. An effective vaccine can impact the pandemic at this critical time and a COVID-19 vaccination program implemented soon can likely prevent further pandemic waves and thus substantially reduce mortality due to disease.

2.2. Quality aspects

2.2.1. Introduction

The finished product is presented as a concentrate for dispersion for injection containing 225 µg/ 0.45 mL (prior to dilution) of BNT162b2 (5'capped mRNA encoding full length SARS-CoV-2 Spike protein) as active substance (AS).

Other ingredients are: ALC-0315 (4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate), ALC-0159 (2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide), 1,2-

Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC), cholesterol, potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, disodium phosphate dihydrate, sucrose and water for injections.

The product is available in a 2 mL clear vial (type I glass) with a stopper (synthetic bromobutyl rubber) and a flip-off plastic cap with aluminium seal. Pack size: 195 vials.

The multidose (5 dose) vial is stored frozen and must be thawed prior to dilution. After thawing, the vaccine should be diluted and used immediately.

After dilution with 1.8 mL sodium chloride (0.9%) solution (not supplied), one dose (0.3 mL) contains 30 micrograms of COVID-19 mRNA Vaccine (embedded in lipid nanoparticles).

2.2.2. Active Substance

General Information

The active substance consists of a single-stranded, 5'-capped mRNA that is translated into a codon-optimised sequence encoding the spike antigen of SARS-CoV-2. The vaccine is based on the spike glycoprotein (S) of SARS-CoV-2. The sequence was chosen based on the sequence for the "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1". The protein sequence contains two proline mutation, which ensures an antigenically optimal pre-fusion confirmation (P2 S). The RNA does not contain any uridines; instead of uridine the modified N1-methylpseudouridine is used in RNA synthesis. The applicant will provide clarification on the mechanism of action for BNT162b2.

Manufacture, process controls and characterisation

Manufacturers

The active substance is manufactured and controlled by either Wyeth BioPharma Division, Andover, United States or by BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Germany, and Rentschler Biopharma SE, Laupheim, Germany.

During the procedure, a number of issues were highlighted relating to the GMP status of the manufacture of the active substance and of the testing sites of the finished product for the purpose of batch release. These issues were classified as a Major Objection (MO). After further information was obtained from the sites and inspectors, the MO was considered resolved.

EU GMP certificates for the manufacturing and testing sites were subsequently obtained. In conclusion, appropriate manufacturing authorisations and GMP certificates are in place for all active substance and finished product manufacturing sites.

Description of manufacturing process and process controls

Information on the manufacturing process and process controls for both the Andover and the BNT Mainz & Rentschler manufacturing sites were provided.

The manufacturing process of BNT162b2 active substance involves five major steps. The RNA is synthesised from linear DNA via an in vitro transcription (IVT) step. The IVT step is followed by a number of purification and filtration steps. Lastly, the RNA undergoes a final filtration before being dispensed and stored frozen.

Flow diagrams were provided, presenting the process steps, process inputs and the process controls for each step. The purpose of each step in the manufacturing process is sufficiently described. The ranges of hold times and process parameters and routine in-process controls are listed with corresponding acceptance criteria, for each step. It is noted that not all process parameters are listed, but that the lists include all critical and several non-critical process parameters. It is agreed that the key process parameters are described in the dossier. The applicant has agreed to upgrade these parameters to critical process parameters (CPPs) and to include acceptable ranges for these CPPs. Updated information has been submitted during the procedure which comprised modifications of the acceptable ranges of several process parameters and the addition of some controls. The strategy is found acceptable, and the Applicant will provide information on acceptable ranges for some parameters.

The active substance is stored between -15°C and -25°C. Transportation using an insulated shipper is qualified and shipping time to finished product manufacturing sites are defined. Shipping validation of the intermediate has been agreed as recommendation.

The batch numbering system is sufficiently described.

Control of materials

An adequate overview of the raw materials and solutions used in the active substance manufacturing process is provided.

Representative certificates of analysis have been provided. The submitted information supports the appropriate quality of raw materials. It is recommended that the applicant should implement relevant testing strategies to ensure an adequate microbiological control for the starting materials **(REC1)** and should implement a relevant testing strategy to ensure that HEPES (Pfizer) raw material, included in the formulation buffer of FP, is free from contaminating RNases **(REC2)**. The description of synthesis of 5'cap and its related impurities were requested during the procedure. Appropriate information was given. The applicant should implement in-house functional activity analytical methods for release testing of enzymes used in the manufacturing process at all relevant manufacturing sites, by Q1 2021 **(REC3)**.

The BNT162b2 active substance is manufactured by in vitro transcription using a linear DNA template, produced via plasmid DNA from transformed *Escherichia coli* cells.

The linear DNA template is not part of the final product but defines the sequence of the mRNA product and therefore it is fundamental to ensure the adequate control of the active substance. Changes to the manufacturing process of the linear DNA template (e.g. change to plasmid host cell) may result in a different impurity profile in the active substance. Additional details on the manufacturing process and the control strategy for this starting material, initially only shortly described, have been provided and the dossier will be updated accordingly.

The cell banks involved in the plasmid manufacturing process are described. Master cell bank (MCB) and working cell bank (WCB) qualification tests are listed. Relevant specifications are set and data from the current MCB and WCB are provided. The plasmid MCBs and WCBs are enrolled in a cell bank stability program. The strategy is considered adequate, noting that the dossier will be updated as appropriate. A protocol for establishment of future WCBs is provided.

Following fermentation, the cells are harvested and chemically lysed to recover the plasmid DNA. After this lysis step, the circular plasmid DNA is purified. The circular plasmid DNA is filtered and stored frozen. The strategy for establishing the initial shelf-life is endorsed and data provided support the proposed shelf life. A list of the raw materials as well as other materials used in the manufacture of the

linear DNA template is provided. All materials used are animal origin free and sourced from approved suppliers.

Specifications for the circular plasmid DNA as well as for the DNA linear template are provided. Process- and product-related impurities including host cell genomic DNA, RNA, proteins, endotoxins, bioburden and plasmid isoforms, for the plasmid DNA, are routinely quantified. The reference material is described. Implementation of any changes in the manufacture of the linear DNA template should be applied for in a variation application.

Control of critical steps and intermediates

Process parameters and tests that are used to control the process and active substance quality are provided. The list of CPPs was provided with corresponding updated acceptable ranges.

A summary of the quality attributes with the rationale for the criticality assignment is provided. The rationale for classification into COA or QA is presented for each attribute and appears reasonable.

The in-process test methods are defined and described in the dossier.

Acceptable information has been provided on the control system in place to monitor and control the active substance manufacturing process with regard to critical, as well as non-critical operational parameters and in-process tests. Actions taken if limits are exceeded are specified.

Process validation

The BNT162b2 active substance manufacturing process has been validated adequately. Consistency in production has been shown on full scale commercial process validation/ process performance qualification batches at all sites. All acceptance criteria for the critical operational parameters and acceptance criteria for the in-process tests are fulfilled demonstrating that the purification process consistently produces active substance of reproducible quality that complies with the predetermined specification and in-process acceptance criteria.

In comparability studies, a decrease in RNA integrity was observed for the initial Process 2 batches compared to Process 1 batches. This is further discussed in the subsequent section on manufacturing process development. After adjustment of process parameters for CTP and ATP volumes, RNA integrity level is more consistent and verify that the volume adjustments made for ATP and CTP volumes consistently provide reproducible results with RNA integrity levels more similar to levels achieved in Process 1 batches. Since the target volumes for ATP and CTP have been increased, the proven acceptable ranges (PARs) ranges need to be adjusted and the dossier updated accordingly **(REC8)**. The robustness of the DNase digestion step is not considered comprehensively demonstrated although there is routine control of residual DNA impurities at the active substance level. It has been confirmed that studies to enhance the robustness of this step are ongoing and these should be reported **(REC7)**. The finalised indirect filter qualification assessment, according to the applicant, already available and should be provided for evaluation **(REC6)**.

Relevant hold times and transport times have been defined and were validated by appropriate studies.

The shipping qualification strategy is described in detail and considers both thermal and mechanical aspects of shipping. The shipping procedures and configuration for transport of frozen AS to the

finished product manufacturing sites were validated to maintain product temperature in the acceptable range for a defined duration.

A transport verification study is planned and results will be available in Q1/2021. The recommendation to provide shipping performance qualification data has been agreed **(REC6)**.

Manufacturing process development

Process development changes were adequately summarised. Two active substance processes have been used during the development history; Process 1 (clinical trial material) and Process 2 (commercial process). Details about process differences, justification for making changes, and results from a comparability study are provided. The major changes between active substance process versions were described in the dossier.

Batch analysis results showing comparability between non-clinical and clinical batches are provided. Additional characterization of product-related species and their relation to final product specifications will be provided as a specific obligation.

Electropherograms were presented demonstrating similarities in the peak pattern of RNA species, but some differences between Process 1 and 2 were also noted. It can therefore not be concluded that identical species are obtained by the processes. It is likely that the fragmented species will not result in expressed proteins, due to their expected poor stability and poor translational efficiency (see below). However, the lack of experimental data on the truncated RNA and expressed proteins does not permit a definitive conclusion and needs further characterisation. Therefore, additional characterisation data remain to be provided as a specific obligation **(SO1)**.

Regarding the 5' cap end of the AS, reversed phase high performance liquid chromatography-UV and mass spectrometry (LC-UV/MS) characterisation confirmed that the 5'-capped and uncapped structures are the same but that there is a slight shift towards higher 5'-capping levels in Process 2. The reported quality attribute 'capped-intact RNA' is intended to reflect the proportion of the RNA molecules in the active substance that are a fully intact molecule and have the 5'-cap. It is noted that the capped-intact RNA is not measured, but only calculated from the results of 5'-cap and %RNA integrity tests. Therefore, this argument alone cannot fully confirm the comparability of Process 2 versus Process 1, and further characterisation data and justification of specifications were requested.

According to the Applicant, the majority of fragments are expected to be comprised of truncated transcripts including the 5' region but lacking the 3' region and poly(A)tail. However, the results indicating a substantial proportion of shorter/truncated mRNA with both cap and poly(A)tail are not in agreement with this statement. Therefore, the Applicant was asked to discuss and justify the obtained results and explain the apparent discrepancy. Additional characterisation data using an orthogonal method with enriched samples for fragmented species was provided. Preliminary characterization data on isolated fragmented species suggests they predominantly include the 5'-cap but lack the poly(A) tail, supporting the hypothesis that most fragments would arise from premature termination in the IVT reaction. The characterisation data are requested to be completed with analysis of the main peak from ion pairing RP-HPLC and analysis of other samples from Process 1 and optimised Process 2 **(SO1)**. The Applicant will continue to evaluate any potential overestimation of poly(A) tail and should characterise fragments for any future AS process changes **(SO1)**.

Furthermore, the poly(A)tail of the 3' end was characterised by LC-UV/MS. While the results were demonstrated to be comparable between Process 1 and Process 2 batches, significant differences were identified. As expected, poly(A) tail heterogeneity was observed both for Process 1 and Process 2 batches. Thus, slight differences in the poly(A)tail pattern were observed when comparing Process 1

and Process 2 AS batches. The Applicant explains that the redistribution is probably due to the use of a linearised DNA plasmid template in Process 2 instead of a PCR-derived DNA template in Process 1. For both processes, the poly(A) tail is anticipated to be sufficiently long to guarantee stability of the RNA and function in translation. This explanation is considered reasonable by the CHMP.

The overall primary sequence of BNT162b2 active substance was demonstrated to be comparable by LC/MS/MS -oligonucleotide mapping. Circular dichroism (CD) spectroscopy confirmed that the higher-order structure of Process 1 and Process 2 AS batches were comparable.

To demonstrate functionality, the protein size after in-vitro expression of BNT162b2 active substance was determined. The expressed protein sizes were demonstrated to be comparable between Process 1 and Process 2 batches. However, further clarification is requested and include correlation with the calculated molecular weights of the intact S1S2 protein should be demonstrated. **(SO1)**.

A second comparability study was presented to assess comparability across the Process 2 manufacturing facilities, batches each from the Andover and BioNTech sites were included in the study. In addition, Process 2 batches, planned for clinical supply and for emergency supply in the US market and representative batches from Process 1 were included in the comparison.

In conclusion, the Process 2 batches manufactured at the Andover and BioNTech sites were demonstrated to be comparable with respect to identity as monitored by agarose gels and 5'Cap structure characterised by LC-UV and subsequent MS analysis. Furthermore, the primary sequence and the secondary structure was demonstrated to be comparable for all Process 1 and Process 2 batches included in the study. Poly(A) tail length and distribution was investigated by RP-HPLC and MS analysis. All process 2 batches were found comparable, while the Process 1 batches showed a somewhat different poly(A) tail pattern.

The expressed protein size after in-vitro expression of BNT162b2 active substance was determined and the results demonstrate comparability between batches. However, the identity of the bands identified by WB are not sufficiently justified and further clarification is requested **(SO1)**.

Overall, the submitted data confirm consistent and comparable quality of Process 2 batches manufactured at the Andover and BioNTech sites.

Process characterisation studies using scale-down models of individual unit operations, were performed.

It should be noted that future changes to any of the process parameters, regardless of the classification of CPP or non-CPP, should be applied for as variation to the terms of the MA.

Initially, addition volumes for ATP and CTP were identified as non-CPPs as both were supplied in theoretical excess. Following additional manufacturing campaigns and additional small-scale studies it was shown that these volumes could be limiting, and the ranges were widened at the higher end. It is noted that after the adjustment of these volumes, the percentage of RNA integrity has increased to levels more consistent with Process 1 batches. Nevertheless, since the target volumes for ATP and CTP have been increased to avoid that these nucleotides are rate-limiting in order to increase the percentage of RNA integrity, the PAR ranges need to be adjusted and the dossier updated accordingly **(REC8)**.

The acceptable ranges for CPPs will be updated in the dossier.

A safety risk assessment for potential process-related impurities included in the active substance process relative to patient safety was performed. The sources of the impurities are sufficiently addressed.

The safety risk assessment strategy involves comparison of the theoretical worst-case concentration of impurities, assuming no removal, to calculated safety concern thresholds.

The worst-case levels of residual raw materials and reagents from the BNT162b2 active substance manufacturing process were calculated to be significantly below the pre-determined safety limits. This is found acceptable.

Characterisation

Analytical characterisation was performed on BNT162b2 active substance manufactured at commercial scale. This is found acceptable.

The physico-chemical characterisation involved primary structure, 5' cap structure, poly(A)tail and higher order structure evaluation. Primary structure was confirmed by oligonucleotide mapping and the orthogonal method, RNA sequencing using Next Generation Sequencing (NGS) technology. The results confirm the RNA sequence. The 5'-cap and 3' poly A tail were confirmed by two separate LC-UV/MS-methods. It was demonstrated that the predominant form of the 5' terminus is the full-length nucleotide sequence with the 5'-Cap. The higher order structure of BNT162b2 mRNA active substance was characterised in solution using biophysical techniques.

Overall, state-of-the-art methods were applied for physico-chemical characterisation and the results confirmed the expected sequence and quality attributes. It is recommended that the applicant should comprehensively describe the capability of a specific analytical method to detect lower amounts of product related impurity in the presence of the correct form in the active substance. **(REC9)**.

An uncertainty in the characterisation section is that no biological characterisation is presented. In response to questions during the procedure, the applicant has committed to update dossier with the strategy for potency determination and to address relevant functional assays including the in vitro expression (potency) results and results from the analysis of expressed protein size for active substance lot 20Y513C101. It is recommended that the applicant should discuss the results and the assay suitability for a certain method used for biological characterization of protein expression for the active substance **(REC10)**.

As described above, the expressed protein size results are currently not sufficiently confirmed and a specific obligation is laid down in the terms of the MA requiring their adequate characterisation **(SO1)**.

Process-related and product-related impurities as well as potential contaminants are described. A number of batches were evaluated for impurities, i.e. clinical, initial emergency supply and PPQ batches from both manufacturing sites.

The sole product-related impurity addressed is double-stranded RNA, derived from the in-vitro transcription reaction. Results from the active substance batches demonstrate that the level of double stranded RNA is low, acceptable and consistent.

In addition to double stranded RNA, there are truncated RNA, also referred to as fragmented species. Truncated RNA is reflected in the AS specification in terms of RNA integrity. However, the characterisation of BNT162b2 AS is currently not found to be complete in relation to a specific parameter. This is especially important considering that the current AS and finished product acceptance criteria allow for a proportion of fragmented species. The Applicant should provide additional data to further characterise the truncated and modified mRNA species present in the finished product. Relevant protein/peptide characterization data for predominant species should be provided **(SO1)**.

Residual DNA template is a process-related impurity derived from the linearised DNA template added to the in-vitro transcription reaction. Residual DNA template is measured as defined in the active substance specification. The levels are controlled by a specification limit which is considered suitably low.

The potential contaminants described in this section are endotoxin and bioburden. Acceptable results are shown for the Proteinase K pool, UF retentate pre recovery, UF-product pool and the active substance, for all batches investigated.

Specification

The active substance specifications contain tests for appearance (clarity, coloration (Ph. Eur.)), pH (Ph. Eur.), content (RNA Concentration) (UV Spectroscopy), Identity of Encoded RNA Sequence (RT-PCR), RNA Integrity (Capillary Gel Electrophoresis), 5'- Cap (RP-HPLC), Poly(A) Tail (ddPCR), Residual DNA Template (qPCR), dsRNA (Immunoblot), Bacterial Endotoxin (Ph. Eur.) and Bioburden (Ph. Eur.).

The proposed specification for active substance is considered acceptable for authorisation with respect to the attributes chosen for routine release testing. During the procedure the specification limits for a number of attributes were tightened in response to questions.

The length of the poly(A) tails in BNT162b2 active substance is important for RNA stability and translational efficiency and even though comparable results have been reported to date, the poly(A) tail length should be included to the active substance release testing **(SO2)**.

The rationale used to establish the acceptance criteria is described in detail and based on a limited data set representative of BNT162b2 active substance manufactured at the intended commercial scale and process. From the available data, mRNA integrity, dsRNA and Poly(A) tail acceptance criteria are considered in relation with batches used in clinical studies and with the demonstrated manufacturing capability and need to be re-assessed and revised as appropriate as further data becomes available **(SO2)**.

Potency testing is not included in the control of active substance but instead is performed at the level of finished product release testing. Considering the nature of this product, the approach is endorsed by the CHMP.

Analytical methods

All analytical methods used for testing of the active substance are sufficiently described in the dossier. The following tests are performed in accordance with Ph Eur chapters; clarity (Ph Eur 2.2.1), colour (Ph Eur 2.2.2), pH (Ph Eur 2.2.3), bacterial endotoxins (Ph Eur 2.6.14) and bioburden (Ph Eur 2.6.12).

All non-compendial analytical methods are sufficiently described. These analytical methods were suitably validated against the parameters presented in ICH Q2(R1).

The technical procedure for the quantification of the poly(A) tail is considered, in general, sufficiently described but the suitability of this method for the intended purpose remains to be confirmed **(SO2)**.

Batch analysis

Batch results are presented for active substance batches used for nonclinical toxicology, clinical trials, process performance qualification (PPQ), emergency supply and stability.

In general, the results obtained using the commercial process (Process 2) demonstrate batch to batch consistency with a few exceptions.

Reference materials

The current reference standard is referred to as the Clinical Reference Material (CRM). A stability protocol is provided. The Applicant has agreed to provide additional information such as protocol on preparation and qualification on the future reference material, as requested **(REC12)**.

In future, a two-tiered system for future commercial reference material will be implemented. A primary reference material (PRM) and an initial working reference material (WRM) will be established for the active substance reference material.

Container closure

The information regarding container closure system is acceptable. Compliance with Ph. Eur. has been verified.

Stability

Based on the limited stability data presented a shelf-life at $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ can be approved for the active substance when stored in the commercial container closure system. The stability program is designed to follow ICH guidelines. The test methods used are stability indicating. Data from the sites Andover, Mainz, Rentschler are included.

It is noted that the Applicant states that testing is currently in progress on the clinical batches and the dossier will be updated with data for these batches, as well as any new data available for the primary process validation batches. Thermal cycling studies have been initiated and a minimum of one process validation batch will be subjected to photostability studies at a future date.

Based on the stability data presented a shelf-life at $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ can be approved for the active substance when stored in the commercial container closure system.

2.2.3. Finished Medicinal Product

Description of the product and pharmaceutical development

The BNT162b2 finished product (FP) is supplied as a preservative-free, 5 dose multidose concentrate to be diluted prior to intramuscular injection. The finished product is a sterile dispersion of RNA-containing lipid nanoparticles (LNPs) in aqueous cryoprotectant buffer.

Each vial, containing 0.45 mL of the finished product at pH 6.9 - 7.9 is designed to deliver a total of 5 doses after dilution by addition of 1.8 mL of sterile 0.9% sodium chloride solution to a total volume of 2.25 mL. Each dose contains 30 µg of RNA in 0.3 mL.

The overfill in the vial is required to ensure that the full five doses can be removed from the multi-dose vial after dilution and correctly administered, taking account of potential loss of product during these dilution and administration steps. The justification for the overfill is sufficiently discussed and considered to be acceptable. The applicant development data and finished product testing confirm that 5 doses can be consistently extracted from the vial and delivered after dilution.

The finished product is supplied in a 2 mL glass vial sealed with a bromobutyl rubber stopper and an aluminum seal with flip-off plastic cap.

The full list of excipients is listed above in section 2.2.1; ALC-0315 and ALC-0159 (functional lipids), DSPC and cholesterol (structural lipids), potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, sodium

chloride and disodium phosphate dihydrate (buffer components), sucrose (cryoprotectant) and water for injections.

All excipients except the functional lipids ALC-0315 and ALC-0159 and the structural lipid DSPC comply with Ph. Eur. The functional lipid excipients ALC-0315 and ALC-0159, are classified as novel excipients. Both structural lipids DSPC and cholesterol are used in several already approved finished products. A justification was provided for why DSPC is not considered to be a novel excipient. DSPC is used as part of the LNP for the EU approved finished product Onpattro which is administered intravenously in a much higher dose than the intramuscular dose for this product. Additionally; DOPC, a structurally related lipid, is present in finished products approved in the EU for intramuscular administration. It was therefore concluded that the level of information provided for DSPC, is in line with the requirements for a known excipient are sufficient and appropriately justified.

The vial, stopper and seal components are compliant with the appropriate Ph. Eur. monographs for primary containers and closures.

Formulation development

The section on formulation development describes and justifies the chosen formulation and is sufficiently comprehensive.

The formulation development studies of the RNA containing lipid nanoparticles have been thoroughly described. The LNPs consists of four lipids, each has a functional or structural purpose. The formed RNA-containing LNPs are solid particles. Furthermore, the accumulated batch-data to date show consistent manufacture of lipid nanoparticles both with respect to size and polydispersity.

Lipid-related impurities have been identified in the finished product and have been characterized. An investigation has been initiated and is ongoing to assess and review potential root causes. The outcome of the investigation shall be provided (SO2).

Visual particulate matter has occasionally been observed in finished product batches. Characterization data have been presented and the control strategy has been discussed. The data demonstrates that the particles are comprised of components of the finished product formulation. A 100% visual inspection is performed during manufacturing and the automatic inspection system is updated to improve the inspection. Routine release or routine stability data indicate that the propensity of particles to form following storage is low. If particles are observed in the diluted vaccine the vial should be discarded.

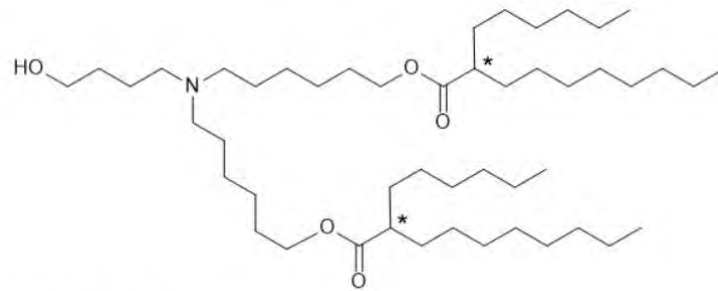
Novel excipients

Two novel excipients are included in the finished product, the cationic lipid ALC-0315 and the PEGylated lipid ALC-0159. Limited information regarding the novel excipients are provided.

ALC-0315 (cationic lipid)

The ALC-0315 novel excipient is a cationic lipid containing a tertiary amine and two ester moieties, ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate).

Figure 1 ALC-0315 structure



Asterisks (*) indicate chiral centers.

A brief description of the chemical synthesis is provided. The suppliers are defined in the dossier. A similar manufacturing process is used for ALC-0315 in clinical and commercial finished product batches.

In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the applicant should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0315. **(SO4)**

The proposed specification is considered acceptable based on the available data. However, additional information regarding specifications that should be provided **(SO4)**.

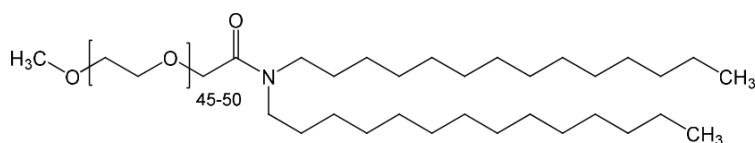
Stability data from one supplier indicate that ALC-0315 is stable when stored at the recommended storage conditions. Additionally, the excipient is stable at room temperature suitable for use in further manufacturing steps. Stability data from one supplier is considered representative for lipid from another supplier.

Lipid related impurities have been observed in some recently manufactured finished product batches, correlated with ALC-0315 lipid batches. The quality of ALC-0315 excipient is considered acceptable based on the available data on condition that specific impurities in the finished product will be further evaluated **(SO2)**.

ALC-0159 (PEGylated lipid)

The ALC-0159 novel excipient is a PEGylated lipid, 2 [(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide.

Figure 2 ALC-0159 structure



A brief description of the chemical synthesis is provided.

The suppliers are defined in the dossier. The same supplier was used during development for clinical phase 1, 2 and 3 studies. The same synthetic route was used for ALC-0159 throughout development of the finished product.

In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the applicant is requested to provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0159. **(SO5)**

The proposed specification is considered acceptable based on available data. However, in order to improve impurity control strategy and to ensure batch to batch consistency of the finished product, there are additional information regarding specifications that should be provided **(SO5)**.

Stability data indicate that ALC-0159 is stable when stored at the recommended storage conditions.

Manufacturing process development

The development history of the finished product is sufficiently described. The process has been transferred to commercial facilities for manufacture of later clinical materials, emergency supply and commercial supply. A table on finished product lot genealogy and usage has been provided.

The applicant states that comparability is demonstrated in a stepwise approach through a combination of release testing and extended characterization methods. It is agreed that comparability was sufficiently demonstrated with only small differences noted.

During the present regulatory procedure, release testing results of a number of recently manufactured GMP-batches was presented. The release data for the GMP-batches are compared to the clinical batches as well as to the results of the emergency supply lots. It is agreed that the differences noted are few and minor for all tests included in the FP specification and that comparability has been sufficiently demonstrated subject to the specific obligations further described, for the attributes tested and given the pandemic situation. In addition, the comparison will be further extended with additional characterization testing on future batches of finished product. The applicant has confirmed that testing will be performed according to the agreed finished product comparability testing protocol and the results will be submitted in the frame of a specific obligation **(SO3)**.

A concurrent validation approach will be used due to the urgent need for this product and the pandemic situation. The rationale for this approach has been documented and is agreed. This concurrent approach requires interim reports to be documented for each individual validation run. An overall report per site will be compiled that summarises all evaluations and contains a comparability assessment of the data of all batches manufactured. Finally, a concluding report linked to this plan will be written that summarises all findings from the different validation reports. Process validation (PPQ) for commercial scale batches were initiated, and a summary report from one PPQ validation batch was provided.

In summary, given that an acceptable validation program at the commercial facility has been established, and a summary report from one PPQ validation batch was provided, the information on process validation is considered acceptable subject to the agreed specific obligation that the MAH should provide additional validation data **(SO3)**.

The development of the manufacturing process is extensively described, and critical process parameters are defined. Process characterisation studies using scale-down models of individual unit operations, were performed.

Overall control strategy was presented but some parameters and ranges may be updated after PPQ and additional characterization studies completed. As for assessment of overall control strategy, a complete set of data and information is needed, this document will be assessed when finalised. A time-plan for the provision of the final data set has been agreed with the applicant **(SO3)**.

The analytical testing strategy of finished product has changed throughout the development and these changes have been described. Bridging studies have been performed for analytical tests that have been changed or replaced (subvisible particles, identity of encoded RNA sequence and RNA integrity). This is found acceptable.

Container closure system

The development of the container closure system is sufficiently presented. The primary packaging is composed of glass vial and rubber stopper and are compliant with the compendial requirements of Ph. Eur.

Controlled extraction studies have been performed on the bromobutyl rubber stopper. The applicant will provide the updated results from the leachables study for assessment. **(REC13)**

Microbiological attributes

Container closure integrity testing has been performed to demonstrate that the 2 mL container closure presentation is integral.

In order to improve the control strategy, the MAH should provide validation results of alternative sterility test i.e. rapid sterility test for assessment before implementation **(REC14)**.

Compatibility

The studies described have been performed to assess physicochemical stability of the FP after dilution with 0.9% sodium chloride solution in the original glass vial as well with commonly used commercially available administration components and using worst-case conditions for dosage and administration in the clinical setting. The thawed hold time (in-use period) of undiluted finished product has been defined as 5 days at 2-8 °C and 2 hours at up to 30 °C.

Results presented support physicochemical stability of FP diluted in 0.9% sodium chloride solution for up to 24 hours at ambient or refrigerated temperatures (2-30°C) following an in-use thawed hold time of up to 5 days at 2-8 °C and 2 hours at 30 °C.

Compatibility with dosing components (syringes and needles) has been established for up to 6 hours. Furthermore, a microbiological in-use hold time study has been performed by a challenge test including five compendial micro-organisms. No significant growth ($>0.5\log_{10}$ from the start-point) was observed for any of the microorganisms within 12 hours of inoculation with storage at 20-25°C of diluted FP in 0.9% sodium chloride solution. Therefore, based on the results from the microbiological in-use hold time study, the proposed in-use period for up to 6 hours at ambient temperatures is agreed, as reflected in the product information. Furthermore, it is also stated by the applicant that the in-use period is in alignment with the WHO policy on the use of opened multi-dose vaccine vials (WHO Policy Statement: Multi-dose vial policy (MDVP) – handling of multi-dose vaccine vials after opening, rev 2014).

The compatibility of finished product is acceptably demonstrated by the dilution and administration simulation studies performed.

Manufacture of the product and process controls

The finished product is batch released by Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Belgium or BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Germany. The GMP status of the manufacturing and testing sites of the finished product have been confirmed.

The finished product manufacturing process includes the following main steps: active substance thawing and dilution, LNP formation and stabilisation, buffer exchange, concentration and filtration, concentration adjustment and addition of cryoprotectant, sterile filtration, aseptic filling, visual inspection, labelling, freezing and storage. Critical manufacturing steps are discussed, and relevant in-process controls are applied.

Dossier should be updated to provide more details on increase batch size including range number of AS bag and batches used, configuration of filters filter surfaces used and process controls (**REC14**). The absence of a test for residuals is considered acceptable.

Shipping validation

This section gives a summary of the qualification of the shipping process for transport of BNT162b2 finished product by passive thermal shipping containers for air and road shipments at temperature conditions of -90 to -60 °C from the finished product manufacturing and packaging site to dosing sites in the EU.

Short periods of time outside of the intended routine shipping condition of -90 to -60 °C during transport and at distribution sites have been defined.

The shipping temperature range of -90 to -60 °C is based on available stability data.

One thaw and refreeze cycle is allowed during transportation. Time during transportation out of the intended storage and shipping temperature range (-90 to -60 °C) without thaw is allowed for specified times and conditions for multiple transfers and redistribution during shipping with subsequent refreezing to -90 to -60 °C between transfers. The temperature excursion allowances are supported by data.

The selected shipping methods include shipping containers designed to maintain product temperature through a combination of insulation and dry ice. The applicant has prior experience with these passive thermal conveyances and has demonstrated that they maintain the -90 to -60 °C temperature range during product shipments, including minor shipping delays and short exposures to extreme temperatures occasionally observed during shipping and handling.

All shipments are continuously monitored using temperature data loggers.

The overall qualification strategy considered both thermal and mechanical aspects of shipping in passive thermal conveyance, supported by operational qualification and performance qualification testing. A summary of the shipping qualification strategy has been provided.

For the passive thermal conveyance, the qualification is focused on the ability of the passive system to maintain the required temperatures with specified phase change materials or dry ice when exposed to ambient temperature profiles for worst-case season. These studies are carried out in laboratory chambers to simulate the summer as worst-case ambient profiles.

A simulated distribution study demonstrated finished product and package integrity after exposure to simulated distribution hazard conditions, following the durations outlined in the worst-case extended transport lanes.

Results of thermal qualification have met specified acceptance criteria and support shipments of BNT162b2 finished product using the passive thermal conveyance shipping containers either directly or

via qualified distribution centres. Passive thermal conveyance performance qualification and the simulated shipping study finished product impact testing have been performed to complete shipping qualification assessing both thermal and mechanical aspects of shipping.

Process parameters for storage and shipping are found acceptable.

Media fills

Media fills have been performed for the filling line to validate the aseptic filling process and were run in accordance to guidelines. Results have been provided from three consecutive simulation studies and gave satisfactory results without any contaminated units. Results for the media fill cover the maximum process time for the manufacturing of finished product and simulate worst-case manufacturing conditions. The media fill validation demonstrated that aseptic conditions are maintained during the filling process. For the filling line, the maximum time will be established upon completion of media fill qualification studies. This is found acceptable.

Verification of in-process test methods

Data on verification of in-process test methods was pending at the time of the present regulatory procedure and should be provided during Q2 2021 (**REC15**).

Hold times

Hold times have been established. It is noted that any change of this section needs to be submitted to the Agency via a variation application.

Process validation plan

A FP process validation plan has been provided.

A concurrent validation approach will be used due to the urgent need for this product and the pandemic situation. The rationale for this approach has been documented. This concurrent approach requires interim reports to be documented for each individual validation run. An overall report per site will be compiled that summarises all evaluations and contains a comparability assessment of the data of all batches manufactured. Finally, a concluding report linked to this plan will be written that summarises all findings from the different validation reports.

It is described in the dossier that commercial scale PPQ-batches will be manufactured during Dec 2020 to Jan 2021 and the applicant has provided a process validation plan. In order to confirm the consistency of the finished product manufacturing process, the applicant should provide additional validation data, by March 2021. (**SO3**)

Filter validation

Acceptable information has been provided during the procedure for filter validation on the filters used for sterile filtration, describing the material, pore size and surface area. All study results met the predetermined acceptance criteria and the studies for microbial retention, membrane compatibility, extractable substances and integrity test determination have shown that the filters are appropriate for sterile filtration of the finished product. In addition, the applicant has clarified that the filter used for bioburden reduction is identical to the filters used for sterile filtration.

The MAH should provide the results for assessment from the filter validation as soon as they are available (**REC23**).

Control of excipients

ALC-0315 and ALC-0159 are novel excipients, not previously used in an approved finished product within EU. Additional information is provided separately in Section A.3 of the dossier.

DSPC is a non-compendial excipient sufficiently controlled by an in-house specification.

Cholesterol is sufficiently controlled according to the Ph. Eur. monograph with additional tests for residual solvents and microbial contamination.

The other excipients (sucrose, sodium chloride, potassium chloride, disodium phosphate dihydrate, potassium dihydrogen phosphate and water for injection) are controlled according to respective Ph. Eur. monograph.

The processing aids ethanol and citrate buffer are controlled according to Ph. Eur. standards and for HEPES and EDTA, reference is made to the active substance.

Product specification

The release and stability testing specifications for BNT162b2 finished product include tests for Appearance (Visual), Appearance (Visible Particulates), Subvisible Particles (Ph. Eur.), pH (Ph. Eur.), Osmolality (Osmometry), LNP Size (Dynamic Light Scattering), LNP Polydispersity (Dynamic Light Scattering), RNA Encapsulation (Fluorescence assay), RNA content (Fluorescence assay), ALC-0315 content (HPLC-CAD), ALC-0159 content (HPLC-CAD), DSPC content (HPLC-CAD), Cholesterol content (HPLC-CAD), extractable volume (Ph. Eur.), Lipid identities (HPLC-CAD), Identity of encoded RNA sequence (RT-PCR), Potency / in Vitro Expression (Cell-based flow cytometry), RNA Integrity (Capillary Gel Electrophoresis), Bacterial Endotoxin (Ph. Eur.), Sterility (Ph. Eur.) and Container Closure Integrity (Dye incursion). For all quality attributes tested on stability except for RNA integrity, the acceptance criteria for release and stability testing throughout shelf life are the same.

The specifications document for finished product in section 3.2.P.5.1 of the dossier includes a comprehensive panel of relevant tests along with corresponding acceptance criteria.

With the exception of osmolality, volume of injections in containers, HPLC-CAD (lipid identities) and RT-PCR (identity of encoded RNA sequence), which are performed only at FP release, all other analytical procedures are conducted at release and stability studies for finished product. It is stated by the applicant that the acceptance criteria used for stability during shelf-life will be the same as the acceptance criteria used for lot release.

Several questions in relation to the acceptance criteria in the FP specifications were raised during the procedure (i.e. the LNP size, polydispersity, RNA encapsulation, in-vitro expression and RNA integrity). The acceptance criteria were tightened.

For potency, RNA integrity, RNA encapsulation, lipid content and polydispersity index, the acceptance criteria will be re-assessed during Q2 2021 in order to ensure a consistent product quality by providing additional information to enhance the control strategy. This is found acceptable subject to a specific obligation. **(SO2)**

The vial contains an overfill in order to ensure that the full required volume (5 doses) can be delivered following dilution and administration in line with the product information. The finished product specification includes a test to confirm the extractable volume from the vial provides 5 doses. During the procedure the applicant proposed to update the product information and instructions for use to indicate that up to 6 doses can be delivered from the vial. This proposed change to the product information was not considered acceptable as no supporting data were provided to demonstrate that 6 doses can be consistently extracted. In order to support such a change in the product information, a variation should be submitted to update the specification limits for extractable volume, supported by appropriate pharmaceutical development data to support the claim of 6 doses **(REC21)**.

A risk evaluation regarding the risk of N-nitrosamines impurities was provided concluding that there is no risk of the presence of nitrosamines in the finished product taking into account the active

substance, the finished product formulation and primary packaging. The risk assessment is considered acceptable.

It is recommended that a risk assessment should be provided with respect to the potential presence of elemental impurities in the active product based on the general principles outlined in Section 5.1 of ICH Q3D **(REC17)**.

A question was raised during the procedure since no information and discussion was provided in the dossier on lipid-related impurities originating from the degradation of the LNP. It is argued by the applicant that with respect to potential lipid-related impurities originating from the degradation of LNPs, no degradation of the LNP FP has been observed in the stability studies at the recommended storage temperature (-70 to -90 °C) for the LNP as shown by specifications for size and polydispersity, RNA encapsulation, RNA and lipid content and RNA integrity quality attributes. This is acknowledged. In addition, further evaluation of lipid-related impurities in the finished product should be performed and the results submitted and discussed in the frame of a specific obligation **(SO2)**.

Analytical methods

The analytical methods used have been adequately described and (non-compendial methods) appropriately validated in accordance with ICH guidelines.

Batch analysis

The dossier includes release testing results of four recently manufactured GMP-batches. These finished product GMP batches were manufactured at the commercial FP manufacturing site. The release data for these GMP-batches are compared to min-max ranges of the small-scale clinical batches as well as to the results of the emergency supply lots. It is agreed that the differences noted are few and minor for all tests included in the FP specification. Therefore, it can be concluded that comparability has been sufficiently demonstrated for the attributes tested given the pandemic situation and considering that further data is to be provided in the frame of a specific obligation. In addition, the comparison will be further extended with additional characterization testing on future PPQ-batches of finished product. The applicant has confirmed that testing will be performed according to the finished product comparability testing protocol. and the results will be provided in the frame of specific obligation **(SO3)**.

Reference materials

The finished product reference materials is the same as for active substance.

Stability of the product

A shelf-life of 6 months for the finished product is proposed when stored at the recommended storage condition of -90°C to -60°C.

The applicant has provided stability results up to 6 months at -80 to -60°C of one clinical batch and up to 6 months of a non-clinical batch of finished product. Two weeks data are also provided for two emergency supply under recommended storage conditions. In addition, there are newly initiated stability studies on the recently manufactured GMP-batches as well as plans to initiate stability studies on the future PPQ-batches.

Stability data have also been provided at accelerated (-40°C to +5°C) and stressed (+25°C to +30°C) storage conditions.

The stability studies are performed in accordance with ICH Q5C (Quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological products) and the same or representative container-

closure system are used in these stability studies as will be used for commercial batches. The test methods used are stability indicating.

Overall, the presented stability data indicate no signs of degradation, significant trends or changes in terms of quality at the recommended storage condition (-90 to -60°C).

The applicant has provided updated reports from the ongoing stability studies and the presented data are considered sufficient and in support of the shelf-life claim since comparability has been sufficiently demonstrated between commercial scale GMP batches and the small-scale clinical batches.

In addition, the initial in-use period for the thawed, undiluted vial is 5 days at 2-8°C followed by storage at up to 30°C for not more than 2 hours. This is found acceptable.

Chemical and physical in-use stability has also been demonstrated for 6 hours at 2°C to 30°C after dilution in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.

It is described that the future PPQ-lots will be enrolled in the stability program and the stability protocol has been defined in the dossier. This is acceptable; however, the applicant should commit to provide the 6 months stability data for the PPQ-batches for assessment as soon as they are available. **(REC20)**. Notwithstanding requests for further stability updates, in accordance with EU GMP guidelines, any confirmed out-of-specification result, or significant negative trend, should be reported to the Rapporteur and EMA.

It has been clarified by the applicant that results on photostability testing studies will be provided for assessment **(REC19)**.

It is recommended that the applicant should investigate the opportunities for an increased temperature at long term storage conditions for the finished product from -70°C to -20°C. In addition, the applicant should investigate the possibility to prolong the in-use storage time (before dilution) of 5 days at 2-8°C as well as the possibilities to extend the claims for transport conditions at 2-8°C **(REC22)**.

A shelf-life of 6 months for the finished product at -90 to -60°C is accepted.

Adventitious agents

Adventitious agents' safety evaluation has been provided for the AS manufacturing sites and for the finished product manufacturing site.

Reagents used in active substance manufacturing and in the establishment of the MCB and WCB are the only materials of animal origin used in the manufacture of BNT162b2. The applicant has identified contamination of the product by Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) agents as the main theoretical risk associated with these ingredients and it is deemed of minimal risk.

Additional clarifications were requested and provided for a number of other materials.

Sufficient details on the aseptic validation filling and media fills have been provided. Furthermore, adequate testing for bioburden and endotoxin is performed at different stages of the manufacturing process. Therefore, no additional concerns are raised.

2.2.4. Discussion on chemical, pharmaceutical and biological aspects

During the procedure, a number of issues were highlighted relating to the GMP status of the manufacture of the active substance and of the testing sites of the finished product for the purpose of batch release, the comparability between clinical and commercial material and the absence of validation data on finished product manufactured at the commercial site. These issues were classified as Major Objections (MOs).

After further information was obtained from the sites and inspectors, questions regarding the manufacturing were addressed and manufacturing authorisations and GMP certificates are in place for all active substance and finished product manufacturing and testing sites.

Some of the proposed sites for batch control testing are currently located in the USA. The following time-limited derogation has been introduced as a condition to the MA:

'In view of the declared Public Health Emergency of International Concern and in order to ensure early supply this medicinal product is subject to a time-limited exemption allowing reliance on batch control testing conducted in the registered site(s) that are located in a third country. This exemption ceases to be valid on 31 August 2021. Implementation of EU based batch control arrangements, including the necessary variations to the terms of the marketing authorisation, has to be completed by the 31 August 2021 at the latest, in line with the agreed plan for this transfer of testing. Progress reports have to be submitted on 31 March 2021 and included in the annual renewal application'.

Additional data have been submitted by the applicant during the procedure in response to the other MOs and other questions raised.

Having considered the emergency situation and the quality documentation provided, the CHMP imposed some specific obligations (SOs) with clearly defined due dates (refer to Conclusions for details). In addition, the CHMP adopted some Recommendations (RECs) to be addressed by the Applicant.

In addition, it should be ensured that, in accordance with Annex I of Directive 2001/83/EC and Article 16 of Regulation (EC) No 726/2004, the active substance and finished product are manufactured and controlled by means of processes and methods in compliance with the latest state of scientific and technical progress. As a consequence, the manufacturing processes and controls (including the specifications) shall be designed to ensure product consistency and a product quality of at least shown to be safe and efficacious in clinical trials and shall introduce any subsequent changes to their manufacturing process and controls as needed.

Active substance

Overall, the information provided is satisfactory. However, certain information is still pending due to the very short time frame of product development and will either be updated in the dossier imminently or further addressed in specific obligations and other post-approval measures.

Information on the manufacturing process and process controls for the manufacturing sites Andover and BNT Mainz & Rentschler have been provided and are considered satisfactory.

Two active substance processes have been used during the development; Process 1 and 2. The major changes between AS Process 1 and 2 are: increased process scale, DNA template changed from a PCR template to linearised plasmid DNA, magnetic bead purification replaced with proteinase K digestion and UDFD steps. Based on the differences observed between batches manufactured by active substance Process 1 and 2 for the CQA mRNA integrity and lack of characterisation data, a MO was raised regarding comparability, characterisation and clinical qualification of the one proposed acceptance criteria. Biological characterisation of the active substance was limited, and additional data and discussion were requested to address functionality. Additional characterisation data for the active substance are to be provided to confirm the identities of the observed Western Blot (WB) bands obtained by the *in vitro* expression assay (SO1).

Truncated RNA species are regarded as product-related impurities and can be expected due to the principle of the in-vitro transcription reaction (i.e. directional polymerase activity) and (theoretical) hydrolysis during manufacturing. Analysis of RNase treated samples showed that all species detected

by the capillary gel electrophoresis (CGE)-based method are composed of RNA. Manufacturing consistency with respect to fragmented species has been sufficiently demonstrated.

There were some differences in truncated RNA species level, however further analyses revealed a comparable overall fragmentation profile among Process 1 and Process 2 active substance batches. Additionally, oligonucleotide mapping data demonstrated no significant differences observed between Process 1 and Process 2 active substance batches.

The company does not expect truncated transcripts formulated in the finished product to pose a safety or efficacy concern, as in their view no protein expression is expected from truncated transcripts. Further, clinical trials with process 1 material have not revealed major safety concerns to date. Truncated BNT162b2 RNA species lacking either the 5' cap or the poly(A) tail are expected to be rapidly targeted for degradation in the cytoplasm or would show a decrease or loss of translation efficiency. Preliminary characterization data on isolated fragment species suggest that fragment species predominantly include the 5'-cap but lack the poly(A) tail, supporting the hypothesis that most fragments would arise from premature termination in the IVT reaction.

However, as the overall characterisation of the truncated species is still limited, additional analysis of truncated species, additional translated protein characterisation, additional characterisation of lipid-related impurities and potential lipid-RNA species should be provided to support that they are not impacting clinical performance in terms of safety and/or efficacy. The current specification allows for a certain level of truncated mRNA species to be present however data from recent batches have shown levels of truncated species below that level. No related safety issues have been identified in the clinical studies thus far in subjects who received vaccine containing up to a certain level of truncated species. Therefore, the current specification is considered acceptable subject to the submission of additional data in the frame of a specific obligation (**SO1**).

Based on available data, the proposed specification for active substance is acceptable with respect to the attributes chosen for routine release testing. However, the length of the poly(A) tails in BNT162b2 active substance is critical for RNA stability and translational efficiency and therefore should be introduced in active substance release testing in the frame of a specific obligation (**SO2**). Moreover, the active substance specification acceptance limits should be re-assessed and revised as appropriate, as further data become available from ongoing clinical trials and in line with manufacturing process capability (**SO2**).

It is noted that the Applicant states that testing is currently in progress on the clinical batches and data for these batches, as well as any new data available for the primary process validation batches, will be provided. Based on the limited stability data presented, a shelf-life is approved for the active substance.

Finished product

The finished product is a preservative-free, multi-dose concentrate to be diluted for intramuscular injection, intended for 5 doses. The finished product is a sterile dispersion of RNA-containing lipid nanoparticles (LNPs) in aqueous cryoprotectant buffer.

The formulation development studies of the RNA containing lipid nanoparticles have been thoroughly described including studies that were performed with available active substance, representative of the mRNA platform and included in the finished product.

The development of the manufacturing process is extensively described, and critical process parameters are defined.

The manufacturing process includes lipid nanoparticle fabrication and bulk finished product formulation followed by fill and finish, and the process has been acceptably described.

Comparability between the commercial finished product and the clinical finished product has been sufficiently demonstrated for the attributes tested and will be subject to a specific obligation.

Limited data on the finished product batches manufactured at the commercial facility (entire manufacturing process at the commercial site Pfizer, Puurs, at commercial scale, active substance from process 2) were presented. A process validation plan for PPQ lots has been provided.

A concurrent validation approach will be used due to the urgent need for this product and the pandemic situation. The rationale for this approach has been documented. This concurrent approach requires interim reports to be documented for each individual validation run. An overall report per site will be compiled that summarises all evaluations and contains a comparability assessment of the data of all batches manufactured. Finally, a concluding report linked to this plan will be written that summarises all findings from the different validation reports.

Further data was requested in order to conclude on the consistency of finished product manufacturing, to assure comparability between the commercial product with the product used in clinical trials, and to support the claimed finished product shelf-life and storage conditions. A process validation plan for PPQ lots has been provided. Process validation (PPQ) for commercial scale batches were initiated, and a summary report from one PPQ validation batch was provided.

In summary, given that an acceptable validation program, also comprising the commercial facility at Puurs, Belgium, has been established, and a summary report from one PPQ validation batch was provided, the information on process validation is considered acceptable subject to the agreed specific obligation that the MAH should provide additional validation data **(SO3)**.

The specifications for finished product include a comprehensive panel of relevant tests along with corresponding acceptance criteria. Several issues in relation to the acceptance criteria in the finished product specifications were raised, i.e. the LNP size, polydispersity, RNA encapsulation, in-vitro expression and RNA integrity. Whilst FP specifications were subsequently amended and overall found to be acceptable, the acceptance limits should be re-assessed, and revised as appropriate, as further data becomes available from ongoing clinical trials and in line with manufacturing process capability **(SO2)**.

Two novel excipients are included in the LNP. Complete information is not provided for both the cationic lipid ALC-0315 and the PEGylated lipid ALC-0159. In order to assure comprehensive control throughout the lifecycle of the finished product and to ensure batch to batch consistency, further information needs to be submitted regarding the synthetic process and control strategy in line with specific obligations **(SO4, SO5)**.

Lipid-related impurities have been observed in some recently manufactured finished product batches. For the batches with lipid-related impurities the existing quality control parameters including RNA integrity remain unchanged.

Considering the above and the emergency situation, the characterisation of the active substance and finished product is considered acceptable, and the proposed specifications for RNA Integrity and 5'-Cap are considered to be scientifically justified and acceptable. Nevertheless, additional data to complete the characterisation of the active substance and finished product and additional clinical data from batches currently in use in ongoing clinical studies, are considered important to confirm the clinical qualification of these specifications. These data are requested to be provided as specific obligations to the applied conditional marketing authorisation **(SO1, SO2)**.

Efficacy, safety and immunogenicity was demonstrated using clinical batches of vaccine from Process 1. The commercial batches are produced using a different process (Process 2), and the comparability of these processes relies on demonstration of comparable biological, chemical and physical characteristics of the active substance and finished product.

The characterisation and control of active substance and finished product are limited in relation to critical quality attributes and impurities. The suitability of the analytical methods used for control of potency and poly(A) tail have not been fully demonstrated.

Data demonstrate the presence of significant amounts of truncated/modified forms of mRNA at somewhat higher levels in the batches manufactured with the commercial process as compared to material used in clinical trials. These forms are poorly characterised, and the limited data provided for protein expression do not fully address the uncertainties relating to the risk of translating proteins/peptides other than the intended spike protein.

The control strategy for active substance and finished product is important to guarantee acceptable quality and ensure batch to batch consistency of the finished product. Regarding the proposed control strategy, questions were raised both with regard to the suitability of the test methods used and the acceptance criteria for some tests.

Based on the above, the following uncertainties are considered to be of importance for the benefit-risk assessment:

- Truncated and modified RNA are present as impurities. Considering the low dose of mRNA (30 µg), the impurities are not considered a safety issue based on general toxicological principles. However, when present in the cell there is a possibility that aberrant proteins will be expressed with possibilities for unwanted immunological events. The risk of this occurring is considered low based on the following observations and considerations:
 - Such impurities were present in the vaccine used in the Phase 3 clinical trials with an acceptable safety profile. Although the lack of characterisation hinders a full comparability evaluation there is no indication that there would be important qualitative differences in the nature of these impurities.
 - The high levels of these impurities reflect the instability of RNA resulting in generation of RNA fragments both in the transcription step and thereafter. Based on electrophoretic data it appears that there is a diverse set of fragments. Although not confirmed, it is unlikely that these RNA molecules to a large extent would be mRNA molecules with intact 5'-cap and 3'-polyA.
 - The level of any individual aberrant mRNA species would in any way be magnitudes lower than the level of the intact mRNA and this would be mirrored by the level of protein expression. The amount of the protein would be expected to be too low to elicit an immune response. The spike protein is a highly immunogenic protein and immunodominance would also ascertain that the immune response to the aberrant protein would be non-significant.
- Lipid related impurities were observed in recently produced finished product batches. Based on the low dose (30 µg mRNA) it is considered that the amounts of these impurities are too low to be of toxicological significance.

2.2.5. Conclusions on the chemical, pharmaceutical and biological aspects

The quality of this medicinal product, submitted in the emergency context of the current (COVID-19) pandemic, is considered to be sufficiently consistent and acceptable subject to the specific obligations abovementioned.

In general, physicochemical and biological aspects relevant to the clinical performance of the product have been investigated and are controlled in an acceptable way. While the characterisation data still

need to be completed, the results of tests carried out indicate consistency of product quality characteristics, and these in turn lead to the conclusion that from a quality perspective the product is expected to have a satisfactory clinical performance.

The submitted information indicate that currently manufactured product batches are of a quality that is appropriate and sufficiently comparable to that of clinical development batches. However, to ensure that the quality of future batches will also remain appropriate and comparable to that of clinical development batches over the life cycle of the medicinal product a number of issues are expected to be addressed through fulfilment of specific obligations, within defined time frames.

The CHMP has identified the following specific obligations to address the identified quality development issues that may have a potential impact on the safe and effective use of the medicinal product, and which therefore are needed to achieve comprehensive pharmaceutical (quality) data and controls for the product. The specific points that need to be addressed in order to fulfil the imposed specific obligations are detailed below.

In addition, and in accordance with Article 16 of regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall inform the Agency of any information which might influence the quality of the medicinal product concerned, such as any necessary tightening of the finished product specifications earlier than July 2021. This is also related to the general obligation to vary the terms of the marketing authorisation to take into account the technical and scientific progress and enable the medicinal product to be manufactured and checked by means of generally accepted scientific methods.

In the context of the conditional marketing authorisation, the applicant should fulfil the following specific obligations (SOs):

- SO1: In order to complete the characterisation of the active substance and finished product, the MAH should provide additional data. **Due date: July 2021. Interim reports: March 2021.**
- SO2: In order to ensure consistent product quality, the MAH should provide additional information to enhance the control strategy, including the active substance and finished product specifications. **Due date: July 2021. Interim reports: March 2021.**
- SO3: In order to confirm the consistency of the finished product manufacturing process, the MAH should provide additional validation data. **Due date: March 2021.**
- SO4: In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the MAH should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0315. **Due date: July 2021, Interim reports: January 2021, April 2021.**
- SO5: In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the MAH should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0159. **Due date: July 2021, Interim reports: January 2021, April 2021.**

As regards SO1, the following data are requested in order to complete the information on the active substance and finished product characterisation.

- a) Additional data is to be provided to further characterise the truncated and modified mRNA species present in the finished product. Data are expected to cover batches used in clinical trials (for which the characterisation data could be available earlier) and the PPQ batches. These data should address results from ion pairing RP-HPLC addressing 5'cap levels and presence of the poly(A) tail. These data should further address the potential for translation into

truncated S1S2 proteins/peptides or other proteins/peptides. Relevant protein/peptide characterization data for predominant species should be provided. Any homology between translated proteins (other than the intended spike protein) and human proteins that may, due to molecular mimicry, potentially cause an autoimmune process should be evaluated. **Due date: July 2021. Interim reports: March 2021, and on a monthly basis.**

- b) The analysis of the main peak of the RNA integrity test representing the full-length RNA, should be also undertaken addressing 5'cap levels and presence of the poly (A) tail. **Due date: July 2021. Interim report: March 2021**
- c) Additional data for the active substance are to be provided to confirm the identities of the observed Western Blot (WB) bands obtained by the *in vitro* expression assay. Protein heterogeneity, resulting in broad bands on the WB and uncertainties in the theoretical intact molecular weight of the spike protein, is assumed to be due to glycosylation. Therefore, to further confirm protein identities, enzymatic deglycosylation of the expressed proteins followed by WB analysis should be performed. Correlation with the calculated molecular weights of the intact S1S2 protein should be demonstrated. **Due date: July 2021. Interim report: March 2021**

As regards SO2, the following data are requested to be provided in order to ensure a comprehensive control strategy, including active substance and finished product specifications:

- a) The active substance and finished product specifications acceptance limits, should be re-assessed and revised as appropriate, as further data becomes available from ongoing clinical trials and in line with manufacturing process capability and stability data of the product. Comprehensive data should be provided comprising batch analyses of a suitable number of commercial batches as well as analyses of batches that have been used in the (ongoing) clinical trials. **Due date: July 2021, Interim reports March 2021, and on a monthly basis.**
- b) Poly(A) tail length is considered a critical attribute, which should be controlled on each batch, even though comparable results were obtained until now. An active substance specification to control poly(A) length should be introduced. A suitable method should be developed and appropriate acceptance criteria should be set. **Due date: July 2021, Interim reports: March 2021**
- c) The poly(A) tail percentage is considered a critical attribute, but uncertainties remain on the suitability of the method. Additional data should be provided to support the suitability of the method used for %poly(A) tail or an alternative suitable assay should be developed and introduced. The %poly(A) tail should be characterised following any future active substance process changes. **Due date: July 2021, Interim reports: March 2021**
- d) Since mRNA integrity and polydispersity are CQAs for the efficacy of the medicinal product, the finished product acceptance criteria for these parameters should be revised as further data becomes available from ongoing clinical trials and in line with manufacturing process capability. **Due date: July 2021, Interim reports: March 2021.**
- e) Additional data should be provided to support the suitability of the method used for potency determination or an alternative suitable assay for this purpose should be developed and introduced. Then the finished product acceptance criteria for potency should be revised accordingly. **Due date: July 2021, Interim reports: March 2021**
- f) Lipid-related impurities should be further evaluated. An appropriate control strategy should be introduced, suitably justified and provided for assessment during Q2 2021. **Due date: July**

**2021, Interim reports (LMS content in commercial FP batches, investigation results):
March 2021, and on a monthly basis.**

As regards SO3, the following data are requested to be provided in order to ensure batch to batch consistency and to complete the information on process validation of the finished product manufacturing process.

- a) Full commercial scale finished product PPQ-batches will be manufactured at the commercial facility Pfizer Puurs, Belgium. The applicant should provide the summary report on the completed commercial scale process validation activities. **Due date: March 2021.**
- b) The applicant should perform testing of future process validation-batches of finished product according to the extended comparability testing protocol and the results should be provided for assessment. **Due date: March 2021.**

As regards SO4, the data are requested to be provided regarding the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0315 in order to improve the impurity control strategy, assure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product.

- a) A detailed description of the chemical synthesis of ALC-0315 (e.g. information on reagents and process conditions) should be provided. **Due date: January 2021**
- b) Differences in the manufacturing process between two suppliers should be described and possible impact on impurity profile should be discussed **by July 2021. Interim report: January 2021**
- c) Information and justification of quality control of starting materials (e.g. general synthetic route, supplier and specifications) and solvents should be provided. **Due date: July 2021, Interim report: January 2021**
- d) Information and justification on critical steps and intermediates (including specifications) should be provided. **Due date: July 2021, Interim report: January 2021**
- e) Specified impurities should be further evaluated and appropriate specification limits for individual impurities should be included when more data are available. Acceptance criteria for specified and un-specified impurities should be added to the specification for ALC-0315 and should also be evaluated during stability studies. **Due date: July 2021, Interim report: April 2021**
- f) The specification limit for total impurities should be re-evaluated as more batch data becomes available and revised, as appropriate. **Due date: July 2021**
- g) The specification limit for assay should be tightened based on the provided batch data to improve the quality control strategy of the finished product. **Due date: July 2021**
- h) Detailed method validation reports for assay, impurities, and residual solvents for ALC-0315 should be provided. **Due date: July 2021**
- i) Results of stability studies in accordance with ICH guidelines should be provided. **Due date: July 2021, Interim report: April 2021**

As regards SO5, the following data is requested to be provided regarding the synthetic process and control strategy for ALC-0159 in order to improve impurity control strategy, assure comprehensive control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the active product.

- a) A detailed description of the chemical synthesis of ALC-0159 (e.g. information on reagents and process conditions) should be provided. **Due date: January 2021**
- b) Information and quality control of starting materials (e.g. general synthetic route, supplier and specifications) and solvents should be provided. Relevant acceptance criteria for molecular weight and polydispersity should be included in the specification for the starting material carboxy-MPEG. **Due date: July 2021, Interim report: January 2021**
- c) Information and justification of critical steps and intermediates (including specifications) should be provided. **Due date: July 2021, Interim report: January 2021**
- d) The specification limit for assay should be tightened based on batch data in order to provide a more stringent quality control of the finished product. **Due date: July 2021, Interim report: April 2021**
- e) Specified impurities should be further evaluated and appropriate specification limits for individual impurities should be included when more data are available. Acceptance criteria for specified and un-specified impurities should be added to the specification for ALC-0159 and should also be evaluated during stability studies. **Due date: July 2021, Interim report: April 2021**
- f) The specification limit for total impurities should be re-evaluated as more batch data are available and revised, as appropriate. **Due date: July 2021**
- g) Acceptance criteria for tetrahydrofuran should be added to the specification for ALC-0159, unless otherwise justified, as it is included as a solvent in step 2 of the synthesis. **Due date: January 2021**
- h) Detailed method validation reports for assay, impurities and residual solvents for ALC-0159 should be provided. **Due date: July 2021, Interim report: April 2021**
- i) Results of stability studies in accordance with ICH guidelines should be provided. **Due date: July 2021, Interim report: April 2021**

2.2.6. Recommendations for future quality development

In the context of the obligation of the Marketing Authorisation Holder (MAH) to take due account of technical and scientific progress, the CHMP recommends the following points for investigation:

Active substance

1. The MAH should implement relevant testing strategies to ensure an adequate microbiological control for the starting materials.
2. The MAH should implement a relevant testing strategy to ensure that HEPES (Pfizer) raw material, included in the formulation buffer of FP, is free from contaminating RNases.
3. The MAH should implement in-house functional activity analytical methods for release testing of enzymes used in the manufacturing process at all relevant manufacturing sites, by Q1 2021.
4. The MAH should reassess the specification for the linear DNA template purity and impurities. The Applicant has already agreed to supply these by Q2 2021.
5. The MAH should perform and document a gap analysis to identify any supplemental qualification needed to align the methods used for the DNA template control with ICH requirements. The gaps identified should be addressed either prior to transferring the methods to relevant sites or during the transfer activities.
6. The MAH should provide active substance process validation data regarding the finalised

indirect filter qualification assessment and the shipping validation between sites.

7. The MAH should provide the results of the studies performed to enhance the robustness of the DNase digestion step.
8. The MAH should tighten the low limits of the proven acceptable ranges for the target volumes for ATP and CTP, to the levels needed to ensure a sufficiently high mRNA integrity in the active substance manufacturing process.
9. The MAH should comprehensively describe the capability of the next generation sequencing technology platform to detect lower amounts of RNA species of alternative sequence in the presence of the correct, more abundant RNA for the active substance.
10. The MAH should discuss the results and the assay suitability for the cell-based flow cytometry and the western blot method used for biological characterization of protein expression for the active substance.
11. The MAH should provide a summary of the validation/verification status of the immunoblot analytical procedure used to detect double stranded RNA (dsRNA) in BNT162b2 active substance.
12. In order to improve the control strategy, the MAH should provide the protocol on preparation and qualification of future primary and working reference standards for the active substance.

Finished Product

13. The updated results from the finished product leachables studies should be provided for assessment.
14. In order to ensure batch to batch consistency of the finished product the MAH should expand the description of the manufacturing process with more details. (1) When the batch size is twice the original one, the range number of active substance bags and active substance batches to be thawed, and the number of mixers should be stated. (2) The MAH should confirm the configuration of filters used in finished product manufacture. (3) The surface area of the sterile filter should be adapted to the batch size, unless otherwise justified; (4) process control for RNA content prior to dilution is important, particularly if several runs of TFF are performed in parallel with batch sizes
15. Data on verification of in-process test methods should be provided for assessment during Q1 2021.
16. In order to improve the control strategy, the MAH should provide results of the validation plan phase 2 of the rapid sterility test for assessment before implementation.
17. A risk assessment should be provided with respect to the potential presence of elemental impurities in the active product based on the general principles outlined in Section 5.1 of ICH Q3D and Ph. Eur. monograph Pharmaceutical Preparations (2619). A summary of this risk assessment should be submitted. The risk assessment should cover all relevant elements and sources in accordance with the guideline. The summary must enable a quantitative comparison of observed or predicted levels with the PDE's given in the guideline. It should contain what is necessary to evaluate the appropriateness and completeness of the risk assessment, including any assumptions, calculations etc. made. The control strategy for elemental impurities should be justified based on the risk assessment.
18. The MAH should provide the protocol on preparation and qualification of future primary and working reference materials for finished product testing.
19. In order to provide further information regarding the stability of finished product, Results from photostability testing and temperature cycling studies of the finished product should be provided for assessment in Q1 2021.
20. The applicant should provide the 6 months stability data for the finished product process performance qualification batches for assessment as soon as they are available.
21. This applicant proposed change to the product information to indicate that up to 6 doses can

be delivered from the vial was not considered acceptable as no supporting data was provided. In order to support such a change in the product information, a variation should be submitted to update the specification limits for extractable volume, supported by appropriate pharmaceutical development data to support the claim of 6 doses.

22. The MAH should investigate the opportunities for an increased temperature at long term storage conditions for the finished product from -70 °C to -20 °C. In addition, the MAH should investigate the possibility to prolong the in-use storage time (before dilution) of 5 days at 2-8 °C as well as the possibilities to extend the claims for transport conditions at 2-8 °C.
23. The MAH should provide the results for assessment from the filter validation as soon as they are available.

2.3. Non-clinical aspects

GLP inspections

The pivotal toxicological studies are stated to be GLP compliant by the Applicant. There were some issues identified during the assessment with repeat-dose toxicity study #38166 regarding the documentation which have led to a study audit GLP inspection conducted by the local German GLP Compliance Monitoring Authority at the facility where the study was performed, in November 2020. All the answers to the issues were acknowledged by the CHMP. The Applicant gave also comments on these issues. In light of all the elements provided, the issues identified were considered resolved.

With regard to repeat-dose toxicity study #20GR142 the only major concern identified was resolved with the answers from the Applicant that were considered satisfactory by the CHMP.

2.3.1. Pharmacology

The pharmacology dossier is based on initial studies of the functionality of the BNT162b2 (V9) RNA-based product and the encoded SARS-CoV-2 P2 S protein as well as on supporting studies of SARS-CoV-2 P2 S protein structure. This is followed by characterisation of the humoral and cellular immune response in mouse and nonhuman primate upon immunization with BNT162b2 (V9) and ends up with a SARS-CoV-2 challenge study of BNT162b2 (V9) immunized nonhuman primates.

No secondary pharmacodynamic, safety pharmacology or pharmacodynamic drug interaction studies have been conducted with BNT162b2 due to the nature of the RNA-based vaccine product, which is according to applicable guidelines (WHO guideline on nonclinical evaluation of vaccines, WHO Technical Report Series, No. 927, 2005).

Mechanism of action

SARS-CoV-2 infects the body by the use of the Spike protein (S) to attach to specific cell surface receptors, of which the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) may constitute a major part, as recently suggested. In addition to the initial attachment to a host cell, the S protein is also responsible for viral envelope fusion with the host cell membrane resulting in genome release. Due to its indispensable role, the S protein is a major target of virus neutralizing antibodies and has become a key antigen for vaccine development. By immunisation with the modified RNA (modRNA) product BNT162b2, encoding for the S protein, the intention is to trigger a strong and relatively long-lasting production of high affinity virus neutralizing antibodies, which can act through blocking the S-protein and its receptor-binding domain (RBD) interaction with host cell receptors but also by opsonisation mediated virus clearance. In addition, the immunisation with BNT162b2 is also intended to elicit a concomitant T cell response of the Th1 type, supporting the B cells responsible for the production of S-specific antibodies and cytotoxic T cells that kill virus infected cells.

The S protein is a trimeric class I fusion protein that exists in a metastable prefusion conformation before engaging with a target cell. BNT162b2 encodes a P2 mutant (P2 S) variant of S where two consecutive proline mutations have been introduced in order to lock the RBD in the prefusion conformation. In addition, BNT162b2 is nucleoside-modified by a substitution of 1-methyl-pseudouridine for uridine and thus its inherent adjuvant activity mediated by binding to innate immune sensors such as toll-like receptors (TLRs) 7 and 8, is dampened, but not abrogated. Furthermore, the structural elements of the vector backbones of the BNT162b2 are optimised for prolonged and strong translation of the antigen-encoding RNA.

The potency of the RNA vaccine is further optimised by encapsulation of the RNA into lipid nano particles (LNPs), which protects the RNA from degradation by RNases and enable transfection of host cells after intramuscular (i.m.) delivery. The functional and ionizable lipid, ALC-0315, is identified as the primary driver of delivery as it allows the LNPs to have a neutral charge in a physiological environment to facilitate internalization; the endosomal environment exhibits a positive charge and therefore triggers the translocation of RNA into the cytosol (Midoux & Pichon, 2015; Hassett et al, 2019; Patel et al, 2019); ALC-0159 is included in the formulation to provide a steric barrier to: 1) facilitate the control of particle size and homogeneity during manufacturing and product storage, and 2) regulate the association of plasma and proteins with the LNP surface. The composition of the LNPs may also affect the distribution of injected BNT162b2. In addition, it cannot be excluded the LNP composition contributes to the overall immunogenicity.

Administration of LNP-formulated RNA vaccines IM results in transient local inflammation that drives recruitment of neutrophils and antigen presenting cells (APCs) to the site of delivery. Recruited APCs are capable of LNP uptake and protein expression and can subsequently migrate to the local draining lymph nodes where T cell priming occurs. In general, following endocytosis of LNPs, the mRNA is released from the endosome into the host cell cytosol (Sahay et al, 2010; Maruggi et al, 2019). The process of an RNA vaccine-elicited immune response has been demonstrated in both murine and nonhuman primate models (Pardi et al, 2015; Liang et al, 2017).

Primary pharmacodynamic studies

Primary pharmacodynamic studies in vitro

To confirm the functionality of the BNT162b2 (V9) RNA-based product, protein expression, transfection frequency from BNT162b2 and cell surface expression of the SARS-CoV-2 P2 S protein antigen was assessed. BNT162b2 (V9) transfection of HEK293T cells indicated SARS-CoV-2 P2 S was correctly expressed on the cell surface, as indicated by flow cytometry staining of non-permeabilized cells with an anti-S1 monoclonal antibody. In addition, the cellular localisation of expressed S1 protein was investigated. The S protein co-localized with an ER marker, as detected by immunofluorescence experiments in HEK293T cells expressing BNT162b2-RNA, suggesting the S protein is processed within the ER.

In a set of supportive studies, it was investigated whether BNT162b2 RNA encodes for an amino acid sequence that authentically express the ACE2 binding site (RBD). Recombinant P2 S was expressed from DNA encoding for the same amino acid sequence as BNT162b2 RNA encodes for. Flow cytometry staining with spike protein (S) binding agents, as human ACE2 and monoclonal antibodies known to bind to authentic S-protein all indicated an authentically presented P2 S protein and ACE2 binding site. Low nanomolar affinity of P2 S binding to ACE2 PD and B38 mAb was demonstrated with the use of biolayer Interferometry.

To further structurally characterize the P2 spike protein, a cryo-electron microscopy (cryoEM) investigation of purified P2 S, expressed from DNA, was conducted. The cryoEM revealed, according to

the Applicant, a particle population closely resembling the prefusion conformation of SARS-CoV-2 spike protein. By fitting a previously published atomic model on to a processed and refined cryoEM dataset, a rebuilt model was obtained showing good agreement with reported structures of prefusion full-length wild type S and its ectodomain with P2 mutations. In the prefusion state the RBD undergo hinge-like conformational movements and can either be in an “up” position (open for receptor binding) or in a “down” position (closed for receptor binding). Three-dimensional classification of the dataset showed a class of particles that was in the conformation one RBD ‘up’ and two RBD ‘down’. This partly open conformation represented 20.4% of the trimeric molecules. The remainder were in the all RBD ‘down’ conformation. Although potent neutralizing epitopes have been described when the RBD is in the “heads down” closed conformation, the “heads up” receptor accessible conformation exposes a potentially greater breadth of neutralizing antibody targets. It is concluded that antibodies to both the up and down conformations will potentially be formed upon immunisation with the P2 S encoding BNT162b2.

Primary pharmacodynamic studies in vivo

The humoral and cellular immune response following IM administration of BNT162b2 (V9) was investigated in mice and nonhuman primates. The choice and relevance of the mouse for pharmacological animal model studies was based on the in-depth knowledge about the suitability, dosing and immunization regimen of BALB/c mice for RNA-based vaccine development. Non-human primates were chosen as they are a higher-ordered species, more closely related to humans, which may better reflect immune responses in humans. The selection of rats as the toxicology test species is consistent with the World Health Organization (WHO) guidance documents on nonclinical evaluation of vaccines (WHO, 2005). The documents recommend conducting vaccine toxicity studies in a species which mounts an immune response to the vaccine. The Wistar Han (WH) rat developed an antigen-specific immune response following BNT162b2 vaccination.

Balb/c, females were immunized IM on day 0 with 0.2, 1 or 5 µg RNA/animal of BNT162b2 (V9), or with buffer alone (n=8). Blood samples were collected on Days 7, 14, 21 and 28 after immunization. The IgG antibody response to SARS-CoV-2- RBD or S1 was analysed by ELISA. Immunization with BNT162b2 induced IgGs that bound to S1 and RBD, as detected by ELISA, and on day 28 after immunization showed a binding affinity of KD 12 nM or 0.99 nM (geometric mean) respectively, as detected by surface plasmon resonance.

To further characterise the antibody response to BNT162b2 and its potential capacity to reduce SARS-CoV-2 infections, a pseudo virus type neutralization assay (pVNT) was used as a surrogate of virus neutralization since studies with authentic SARS-CoV-2 requires a BSL3 containment. The pVNT was based on a recombinant replication-deficient vesicular stomatitis virus (VSV) vector that had been pseudotyped with SARS-CoV-2 S protein according to published protocols. A dose-dependent increases in SARS-CoV-2-S VSV pseudovirus neutralizing antibodies were observed in sera from BNT162b2-immunized mice. On day 14, the difference of the group treated with 5 µg RNA compared to the buffer control was statistically significant (p = 0.0010). On days 21 and 28, the differences of the groups treated with 1 µg and 5 µg BNT162b2 compared to the buffer control were statistically significant. The relevance of the pseudovirus assay for authentic SARS-CoV-2 was not discussed. For technical reasons, it was not possible to determine a ratio of neutralizing to non-neutralizing antibodies.

Immunisation of mice with BNT162b2 also induced IFN-γ secreting cells of both the CD4+ and CD8+ T-cell subsets. This was shown by ELISPOT after *ex vivo* re-stimulation of splenocytes with an S-protein overlapping peptide pool Day 28 after immunization. Cytokine profiling was also carried out by Multiplex analysis of cytokine release from the Day 28 Splenocytes. High levels of the Th1 cytokines IFNγ and IL-2 but minute amounts of the Th2 cytokines IL-4, IL-5 and IL-13 were detected after re-stimulation with S but not RBD overlapping peptide mix. The much higher immune cellular responses

elicited against the S1 protein compared to the RBD domain could be explained by the presence of significantly more T cell epitopes in the larger full-length S peptide mix (in addition, S1 covers the RBD domain). It should be emphasized that cellular immune reactivity is much more important against S1 than against the RBD domain, where neutralizing antibodies are more important to the latter. In addition, an elevated secretion of TNF α , GM-CSF, IL-1 β , IL-12p70 and IL-18 was recorded after re-stimulation. In order to characterize the immunophenotype of B- and T-cells appearing in lymph nodes from mice immunized with BNT162b2 (V9), B- and T-cell subsets in draining lymph node cells were quantified by flow cytometry 12 days after immunization. Higher numbers of B cells were observed in the samples from mice that received BNT162b2 compared to controls. That included plasma cells, class switched IgG1- and IgG2a-positive B cells, and germinal centre B cells. T-cell counts were elevated, particularly numbers of T follicular helper (Tfh) cells, including subsets with ICOS upregulation, which play an essential role in the formation of germinal centres (Hutloff 2015).

In the nonhuman primate (rhesus macaques) studies, BNT162b2 (V9) was shown to be immunogenic after intramuscular administration. The serum concentrations of both S1-binding and the SARS-CoV-2 neutralizing antibody titres were at least an order of magnitude higher after BNT162b2 immunization of rhesus macaques than for the panel of SARS-CoV-2 convalescent human sera. In this study, total antibody response is measured using a luminex assay and results expressed on U/ml and for the neutralization assay results are expressed in VNT 50.

Antigen specific S-reactive T-cell response after BNT162b2 immunization of the macaques was measured by ELISPOT and ICS. While S-specific T cells were low to undetectable in naïve animals, strong IFN γ but minimal IL-4 ELISpot responses were detected after the second 30 or 100 μ g dose of the BNT162b2. Intra cellular staining (ICS) confirmed that BNT162b2 immunization elicited strong S-specific IFN γ producing T cell responses, including a higher frequency of CD4+ T cells that produced IFN γ , IL-2, or TNF-alpha but a lower frequency of CD4+ cells that produce IL-4. An S-specific IFN γ producing CD8+ T cell response was also recorded.

A challenge study in rhesus macaques was conducted as nonclinical proof of concept (PoC). Rhesus macaques share a 100% homology with the human ACE2 sequence that interacts with the RBD of the S protein. BNT162b2 (V9) immunized macaques were challenged with SARS-CoV-2 intra nasally and intratracheally 55 days after the second immunization with BNT162b2. Rhesus macaques were immunized on days 0 and 21, in order to align with the clinical vaccination regimen. Some other COVID-19 vaccine candidates have different prime-boost intervals, such as 4 weeks for both ChAdOx1 (Graham et al., 2020) and mRNA-1273 (Corbett et al., 2020). At the time of challenge, SARS-CoV-2 neutralising titres ranged from 260 to 1,004 in the BNT162b2 (V9)-immunized animals. Neutralising titres were undetectable in animals from the control-immunized and sentinel groups. The presence of SARS-CoV-2 RNA was monitored by nasal and oropharyngeal (OP) swabs and bronchoalveolar lavage (BAL). Viral RNA was detected in BAL fluid from 2 of the 3 control-immunized macaques on Day 3 after challenge and from 1 of 3, on Day 6. At no time point sampled was viral RNA detected in BAL fluid from the BNT162b2 (V9)-immunized and SARS-CoV-2 challenged macaques. The difference in viral RNA detection in BAL fluid between BNT162b2-immunized and control-immunized rhesus macaques after challenge is statistically significant ($p=0.0014$). From control-immunized macaques, viral RNA was detected in nasal swabs obtained on Days 1, 3, and 6 after SARS-CoV-2 challenge; from BNT162b2 (V9)-immunized macaques, viral RNA was detected only in nasal swabs obtained on Day 1 after challenge and not in swabs obtained on Day 3 or subsequently. The pattern of viral RNA detection from OP swabs was similar to that for nasal swabs. No signs of viral RNA detected vaccine-elicited disease enhancement were observed. The viral RNA levels between control-immunized and BNT162b2-immunized animals after challenge were compared by a non-parametric analysis (Friedman's test), and the p-values are 0.0014 for BAL fluid, 0.2622 for nasal swabs, and 0.0007 for OP swabs.

Despite the presence of viral RNA in BAL fluid from challenged control animals, none of the challenged animals, immunized or control, showed clinical signs of illness (weight change, body temperature change, blood oxygen saturation and heart rate). The Applicant concluded, the absence of clinical signs in any of the challenged animals, immunised or control, despite the presence of viral RNA in BAL fluid from challenged control animals, indicates that the 2-4 year old male rhesus monkey challenge model appears to be an infection model, but not a clinical disease model. However, a further investigation by lung radiograph and computerized tomography (CT) was conducted. Radiographic evidence of pulmonary abnormality was observed in challenged controls but not in unchallenged sentinels nor in challenged BNT162b2-immunized animals except for a CT-score signal in 1 of 6 pre infection and 2 out of six at Day 10/EOP in BNT162b immunised animals. The CT score signal was at the same level as the control at Day 10/EOP. No radiographic evidence of vaccine-elicited enhanced disease was observed.

Secondary pharmacodynamic studies

No secondary pharmacodynamics studies were conducted with BNT162b2, which is acceptable to the CHMP.

Safety pharmacology studies

No safety pharmacology studies were conducted with BNT162b2. The Applicant refers to that they are not considered necessary according to the WHO guideline (WHO, 2005). In addition, no findings on vital organ functions have been recorded in the repeat dose toxicology studies. Thus, the absence of safety pharmacology studies is endorsed by the CHMP.

Pharmacodynamic drug interactions studies

No pharmacodynamics drug interaction studies were conducted with BNT162b2. This is agreeable to the CHMP.

2.3.2. Pharmacokinetics

The applicant has determined the pharmacokinetics of the two novel LNP excipients ALC-0315 (aminolipid) and ALC-0159 (PEG-lipid) in plasma and liver as well as their elimination and metabolism in rats. Furthermore, the Applicant has studied the biodistribution of the two novel lipids (in rats) and the biodistribution of a LNP-formulated surrogate luciferase RNA in mice (IV), as well as the biodistribution of a [³H]-Labelled Lipid Nanoparticle-mRNA Formulation in rats (IM).

No traditional pharmacokinetic or biodistribution studies have been performed with the vaccine candidate BNT162b2.

In study PF-07302048_06Jul20_072424, the applicant has used a qualified LC-MS/MS method to support quantitation of the two novel LNP excipients. The bioanalysis methods appear to be adequately characterized and validated for use in the GLP studies.

PK studies with the two novel LNP-excipients ALC-0315 and ALC-0159:

Wistar Han rats were IV bolus injected with LNP formulated luciferase-encoding RNA at 1 mg/kg and ALC-0315 and ALC-0159 concentrations at 15,3 mg/kg and 1,96 mg/kg respectively. ALC-0315 and ALC-0159 levels in plasma, liver, urine and faeces were analysed by LC-MS/MS at different time-points up to 2-weeks.

ALC-0315 and ALC-0159 were rapidly cleared from plasma during the first 24 hours with an initial $t_{1/2}$ of 1.62 and 1.72 h, respectively. 24 hours post-dosing, less than 1% of the maximum plasma concentrations remained. A slower clearance rate was observed after 24 hours with ALC-0315 and ALC-0159 terminal elimination $t_{1/2}$ of 139 and 72.7 h, respectively.

Following plasma clearance, the liver appears to be the major organ to which ALC-0315 and ALC-0159 distribute. The applicant has estimated the percent of dose distributed to the liver to be ~60% for ALC-0315 and ~20% for ALC-0159. The observed liver distribution is consistent with the observations from the biodistribution study and the repeat-dose toxicology, both using IM administration.

For ALC-0315 (aminolipid), the maximum detected concentration in the liver (294 $\mu\text{g/g}$ liver) was reached 3 hours after IV injection. ALC-0315 was eliminated slowly from the liver and after 2-weeks the concentration of ALC-0315 was still ~25% of the maximum concentration indicating that ALC-0315 would be eliminated from rat liver in approximately 6-weeks. For ALC-0159 (PEG-lipid), the maximum detected concentration in the liver (15.2 $\mu\text{g/g}$ liver) was reached 30 minutes following IV injection. ALC-0159, was eliminated from the liver faster than ALC-0315 and after 2-weeks the concentration of ALC-0159 was only ~0.04% of the maximum detected concentration. The applicant was asked to discuss the long half-life of ALC-0315 and its effect, discussion on the comparison with patisiran, as well as the impact on the boosts and post treatment contraception duration. The applicant considered that there were no non-clinical safety issues based on the repeat dose toxicity studies at doses (on a mg/kg basis) much greater than administered to humans; this was acceptable to the CHMP.

Both patisiran lipids showed an essentially similar PK profile in clinic with a strongly biphasic profile and long terminal half-lives. According to the applicant, it is difficult to further contextualize the pharmacokinetic data and therefore to understand the safety of these molecules, beyond consideration of dose. There is a large dose differential between the human BNT162b2 dose and the dose used in the toxicity studies (300-1000x) which provides an acceptable safety margin.

Moreover, according to the Applicant given the large difference in dose between the toxicity studies and the clinically efficacious dose (300-1000x), it is unlikely that the administration of a booster dose will lead to significant accumulation. Finally, the applicant is of the opinion that these results support no requirements for contraception. The CHMP found this position agreeable.

While there was no detectable excretion of either lipid in the urine, the percent of dose excreted unchanged in faeces was ~1% for ALC-0315 and ~50% for ALC-0159.

Biodistribution of a LNP-formulated luciferase surrogate reporter:

To determine the biodistribution of the LNP-formulated modRNA, the applicant did study distribution of the modRNA in two different non-GLP studies, in mice and rats, determined the biodistribution of a surrogate luciferase modRNA formulated with a LNP with identical lipid composition used in BNT162b2 (mouse study) or the biodistribution of a [3H]-Labelled Lipid Nanoparticle-mRNA Formulation (rat study).

The mouse study used three female BALB-c mice per group and luciferase protein expression was determined by *in vivo* bioluminescence readouts using an *In Vivo* Imaging System (IVIS) following injection of the luciferase substrate luciferine. The readouts were performed at 6h, 24h, 48h, 72h, 6d and 9d post IM injection (intended clinical route) in the right and left hind leg with each 1 μg (total of 2 μg) of LNP-formulated luciferase RNA.

In vivo luciferase expression was detected at different timepoints at the injection sites and in the liver region indicating drainage to the liver. As expected with an mRNA product, the luciferase expression was transient and decreased over time. Luciferase signals at the injection sites, most likely reflecting distribution to the lymph nodes draining the injection sites, peaked 6h post injection with signals of

approximately 10 000 times of buffer control animals. The signal decreased slowly during the first 72 hours and after 6 and 9 days the signals were further weakened to approximately levels of 18 and 7 times the signals obtained from animals injected with buffer control.

The signals from the liver region peaked 6h post injection and decreased to background levels 48h after injection. The liver expression is also supportive of the data from the rat PK study and the findings in the rat repeat-dose toxicological study showing reversible liver vacuolation and increased γ GGT levels.

The biodistribution was also studied in rats using radiolabeled LNP and luciferase modRNA (study 185350). The radiolabeling data, measuring distribution to blood, plasma and selected tissues, of IM injection of a single dose of 50 μ g mRNA over a 48-hour period is considered more sensitive than the bioluminescence method and indicate a broader biodistribution pattern than was observed with bioluminescence. Over 48 hours, distribution from the injection site to most tissues occurred, with the majority of tissues exhibiting low levels of radioactivity.

Radioactivity was detected in most tissues from the first time point (0.25 h) and results support that injections site and the liver are the major sites of distribution. The greatest mean concentration was found remaining in the injection site at each time point in both sexes. Low levels of radioactivity were detected in most tissues, with the greatest levels in plasma observed 1-4 hours post-dose. Over 48 hours, distribution was mainly observed to liver, adrenal glands, spleen and ovaries, with maximum concentrations observed at 8-48 hours post-dose. Total recovery (% of injected dose) of radiolabeled LNP+modRNA outside the injection site was greatest in the liver (up to 21.5%) and was much less in spleen ($\leq 1.1\%$), adrenal glands ($\leq 0.1\%$) and ovaries ($\leq 0.1\%$). The mean concentrations and tissue distribution pattern were broadly similar between the sexes. No evidence of vaccine-related macroscopic or microscopic findings were found in the ovaries in the repeat-dose toxicity studies (Study 38166 and Study 20GR142) and no effects on fertility were identified in the DART study.

Immunogenicity of a LNP formulated luciferase modRNA:

Activation of the innate immune system following IM injection of a LNP-formulated luciferase reporter RNA into mice was assessed in a Luminex-based multiplex assay where serum samples (day -1 (pre), 6 h and day 9) were tested for levels of the following chemokines and cytokines: MCP-1, MIP-1 β , TNF- α , IFN- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-10, IL1- β , IP-10. The applicant tested 3 different LNPs, all formulated together with luciferase RNA. The results suggest that the LNP formulation used in BNT162b2 (LNP8) slightly increased levels of MCP-1, IL-6, and IP-10 at 6h post immunisation. All chemokine/cytokine levels dropped to background levels at day 9.

In addition to innate immune activation, LNP formulated luciferase modRNA was able to induce IFN- γ T-cell responses (when challenged with MHC I-specific luciferase peptide pools) measured in splenocytes isolated from the mice at day 9. The LNP formulated luciferase modRNA did not induce the formation of luciferase-specific IgGs as measured by ELISA.

In an additional hPBMC study (R-20-0357), overall, low levels of pro-inflammatory cytokines (TNF, IL-6, IFN γ , IL-1 β) and low or medium levels of chemokines (IP-10, MIP-1 β , MCP-1) were secreted when assayed in an exploratory *in vitro* reactogenicity assay using human PBMCs from three donors. IP-10, MIP-1b, MCP-1 were seen to be increased among donors, because of transfection of antigen presenting cells after infection.

Metabolism of the two novel LNP-excipients ALC-0315 and ALC-0159:

Metabolism studies were conducted to evaluate the two novel lipids in the LNP, ALC-0315 (aminolipid) and ALC-0159 (PEG-lipid). No metabolic studies were performed with the modRNA or the other two lipids of the LNP. Overall, it seems as both ALC-0159 and ALC-0315 are metabolised by hydrolytic

metabolism of the amide or ester functionalities, respectively, and this hydrolytic metabolism is observed across the species evaluated.

The metabolism of the novel excipients, ALC-0159 and ALC-0315, were examined *in vitro* using blood, liver S9 fractions and hepatocytes, all from mouse, rat, monkey and human. The *in vivo* metabolism was examined in rat plasma, urine, faeces, and liver from a rat pharmacokinetics study where a luciferase-encoding modRNA formulated in an LNP was used.

Metabolism of ALC-0315 appears to occur via two sequential ester hydrolysis reactions, first yielding the monoester metabolite followed by the doubly de-esterified metabolite. The monoester metabolite was observed *in vitro* in rat blood, monkey S9 fraction, and *in vivo* in rat plasma and rat liver. The doubly de-esterified metabolite was observed *in vitro* in mouse and rat blood; monkey liver S9 fraction; and *in vivo* in rat plasma, urine, faeces and liver. Subsequent metabolism of the doubly de-esterified metabolite resulted in a glucuronide metabolite which was observed in urine only from the rat pharmacokinetics study. Additionally, 6-hexyldecanoic acid, the acid product of both hydrolysis reactions of ALC-0315, was identified *in vitro* in mouse and rat blood; mouse, rat, monkey and human hepatocytes; mouse, rat and human liver S9 fractions; and *in vivo* in rat plasma.

ALC-0315 was stable over 120 min (>93% remaining) in liver microsomes and S9 fractions and over 240 min (>93% remaining) in hepatocytes in all species and test systems.

The primary route of metabolism for ALC-0159 appears to involve amide bond hydrolysis yielding *N,N*-ditetradecylamine. This metabolite was identified in mouse and rat blood as well as hepatocytes and liver S9 from mouse, rat, monkey and human.

ALC-0159 was stable over 120 min (>82% remaining) in liver microsomes and S9 fractions and over 240 min (>87% remaining) in hepatocytes in all species and test systems.

Excretion of the two novel LNP-excipients ALC-0315 and ALC-0159:

Excretion of the two novel lipids in the LNP, ALC-0315 (aminolipid) and ALC-0159 (PEG-lipid) was studied in the rat PK study. No excretion studies were performed with the modRNA or the other two lipids of the LNP which is considered acceptable by the CHMP.

While there was no detectable excretion of either lipid in the urine, the percent of dose excreted unchanged in faeces was ~1% for ALC-0315 and ~50% for ALC-0159. Since almost no unchanged ALC-0315 was detected in urine or faeces, metabolism may play a bigger role in the elimination of ALC-0315 than ALC-0159.

2.3.3. Toxicology

The toxicological dossier for BNT162b2 is based on a total of three pivotal toxicological experimental studies; two repeat-dose toxicity rat studies and one DART fertility-EFD rat study. The test substance in the repeat-dose toxicity studies is BNT162b2 (100 µg of variant 8 in one study (study 38166) and 30 µg of the clinically relevant variant 9 in the second study (study 20GR142)), which consists of a modified RNA in a lipid nanoparticle (LNP) formulation. The differences between the variants are due to codon optimization. The LNP contains four excipients whereof two are considered novel (ALC-0315 and ALC-0159).

Repeat dose toxicity

The two general/repeat-dose toxicity studies involved IM exposure of Han Wistar rats to BNT162b2 for a total of 17 days (three weekly administrations) followed by three weeks of recovery. Overall, the

study designs only included a single experimental group each with a variant of BNT162b2 (V8 or V9 variant), with no dose-response assessment or specific experimental groups for the LNP alone or its novel excipients. No test substance-linked mortality or clinical signs were observed (except a slight increase [$<1^{\circ}\text{C}$] in body temperature). No ophthalmological and auditory effects were found. The animal model of choice, the rat, has not been assessed in the pharmacological dossier but a limited absorption/distribution study has been conducted in pharmacokinetics dossier. Immunogenicity was assessed in the toxicology studies.

Body weight and food intake: Exposure generated a slight reduction of absolute BW statistically significant at D9 (-6.8% to -11.3%; BNT162b2 V8) alternatively a weak body weight increase reduction [BNT162b2 v9]. No changes in food intake were observed.

Gross pathology and organ weights: At 100ug BNT162b2 V8 and 30ug BNT162b2 V9, the tissue at the injection site was thickened/enlarged with oedema and erythema at the end of exposure in a reversible manner. The spleen was enlarged (reversible) with up to 60% for both vaccine variants and doses. There was also an enlargement of the draining and inguinal lymph nodes at 100ug (BNT162b2 V8). Overall, there were signs of a significant immune response which is likely linked to the test substance. There was a trend of slightly enlarged liver in females at 100ug (BNT162b2 V8) but not at 30ug (BNT162b2 V9).

Histopathology: At 100ug BNT162b2 V8, there were observations of various inflammatory signs at the injection site (e.g. fibrosis, myofiber degeneration, oedema, subcutis inflammation and epidermis hyperplasia). Also, there was inflammation of the perineural tissue of the sciatic nerve and surrounding bone in most rats at d17. The bone marrow demonstrated increased cellularity and the lymph nodes showed plasmacytosis, inflammation and increased cellularity. The spleen demonstrated increased haematopoiesis in half the animals at d17. The liver showed hepatocellular periportal vacuolation at d17 (fully reversed during recovery) which may be related to hepatic clearance of ALC0315. Histopathology assessment of 30ug BNT162b2 V9 generated similar results as 100ug BNT162b2 V8 although not on as extensive level (possibly due to a lesser dose). Minimal to moderate inflammation and oedema was observed at the injection site (usually resolved after ~3d). There was minimal to moderate increased plasma cell cellularity in the lymph nodes and germinal center cellularity plus hematopoietic cell cellularity in the spleen at d17 (reversible at end of recovery). There was minimal increase cellularity in the bone marrow. Reversible vacuolisation in the liver was also observed.

The Applicant explained that peri-portal liver vacuolization was observed in both pivotal studies but are not related to any microscopic evidence of liver/biliary injury in animals (cellular hypertrophy, inflammation) nor any clinical data from Phase 1 study. Vacuoles are considered by the Applicant to be a result of ALC-0315 accumulation in liver and not PEG.

A novel finding at 30ug was minimal extra-capsular inflammation in the joints at d17.

Moreover, increases in neutrophils, monocytes, eosinophils and basophils were observed in study 20GR142. For the Applicant, increases in neutrophils, monocytes, eosinophils and basophils observed in the Study 20GR142 were related to the inflammatory/immune response to BNT162b2 administration. Similar findings were also identified in Study 38166 in animals administered 100 μg BNT162b2. The applicant stated that the increases in eosinophils and basophils are a minor component of the inflammatory leukogram, which is dominated by increases in neutrophils. The applicant also informed that characterisation of large unstained cells was not conducted since the identification of these cells does not provide additional information. The CHMP found this agreeable.

Immunogenicity: Treatment of rats with 100 ug BNT162b2 V8 generated SARS-CoV-2 neutralizing titers (based on a vesicular stomatitis virus (VSV)-based pseudovirus neutralization assay) and IgG antibodies against the S1 fragment and the RBD (based on ELISA) in serum samples. Treatment of

rats with 30 ug BNT162b2 V9 generated SARS-CoV-2 neutralizing antibodies (not a pseudovirus neutralization assay).

Haematology: At 30ug BNT162b2 V9 and 100ug BNT162b2 V8, there was a moderate to strong reduction of reticulocytes (48-74%, not specified for V9) coupled to lowered red cell mass parameters (RBC, HGB, and HCT). There was a moderate to strong increase (>100%) in large unclassified cells [LUC], neutrophils, eosinophils, basophils and fibrinogen that may be related to the inflammatory/immune response. The changes were reversible. No effects on coagulation were observed for V8 whereas a slight increase in fibrinogen was observed with V8 and V9.

Clinical pathology: A very strong but reversible increase (>100%) in pro-inflammatory acute phase proteins in the blood (A1AGP, A2M) was seen with both 30ug BNT162b2 V9 and 100ug BNT162b2 V8. Also, indicative of pro-inflammation, a slight to moderate reduced albumin/globulin ratio was seen for both variants. V8 (100ug) exposure generated increased levels of γ GT (>200%) and increased γ GT enzyme activity and increased AST levels (+ ~19%). V9 (30ug) exposure led to slight to moderate increases in AST and ALP levels (+20-100%), possible indicative of liver effects but no changes in γ GT levels. There were no changes in cytokine levels (IFN γ , TNF α , IL-1b, IL6, IL-10) after 100ug V8 exposure (not measured for V9). For 100ug V8, there were no changes measured in urine whereas there was a slight-moderate reduction in pH for 30ug V9.

Genotoxicity

No genotoxicity studies have been provided. This is acceptable as the components of the vaccine formulation are lipids and RNA that are not expected to have genotoxic potential.

The novel excipient ALC-0159 contains a potential acetamide moiety. Risk assessment performed by the Applicant indicates that the risk of genotoxicity relating to this excipient is very low based on literature data where acetamide genotoxicity is associated with high doses and chronic administration (≥ 1000 mg/kg/day). Since the amount of ALC-0159 excipient in the finished product is low (50 μ g/dose), its clearance is high and only two administrations of the product are recommended for humans, the genotoxicity risk is expected to be very low.

Reproduction Toxicity

In the DART study, the test substances used were BNT162b1, BNT162b2 and BNT162b3, which were given to female rats twice before the start of mating and twice during gestation at the human clinical dose (30 μ g RNA/dosing day). The test substances were administered intramuscularly (IM) to F0 female Wistar rats 21 and 14 days before the start of mating (M-21 and M-14, respectively) and then on Gestation Day (GD) 9 and GD20, for a total of 4 doses. A subgroup was terminated at GD21 and another (litter) group was terminated at PND21. SARS-CoV-2 neutralizing antibody titers were found in the majority of females just prior to mating (M-14), in most females and fetuses at the end of gestation (GD21), and in most offspring at the end of lactation (PND21). There was transient reduced body weight gain and food consumption after each dose. No effects on the estrous cycle or fertility index were observed. There was an increase (~2x) of pre-implantation loss (9.77%, compared to control 4.09%) although this was within historical control data range (5.1%-11.5%). Among fetuses (from a total of n=21 dams/litters), there was a very low incidence of gastroschisis, mouth/jaw malformations, right sided aortic arch, and cervical vertebrae abnormalities, although these findings were within historical control data. Regarding skeletal findings, the exposed group had comparable to control group levels of presacral vertebral arches supernumerary lumbar ribs, supernumerary lumbar short ribs, caudal vertebrae number < 5). There were no signs of adverse effects on the postnatal

pups (terminated at PND21). It is noted that there is currently no available data on the placental transfer of BNT162b2. This information is reflected in section 5.3 of the SmPC.

Local Tolerance

No dedicated local tolerance studies have been conducted; however the assessment of local tolerance was performed in repeat-dose toxicity studies. At 100ug BNT162b2 V8, there was mostly slight to moderate oedemas but in some cases severe oedema. The severity increased with the 2nd and 3rd injections. The data for 30ug BNT162b2 V9 exposure indicated less severe but similar effects.

2.3.4. Ecotoxicity/environmental risk assessment

In accordance with the CHMP Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/SWP/4447100 Corr 2), due to their nature vaccines and lipids are unlikely to result in a significant risk to the environment. Therefore, environmental risk assessment studies are not provided in this Application for Marketing Authorisation, which is considered acceptable.

2.3.5. Discussion on non-clinical aspects

Pharmacology

The proposed medicinal product is composed of a modRNA formulated with functional and structural lipids forming lipid nano particles (LNPs), the latter having the purpose to protect the modRNA from degradation and enable transfection of the modRNA into host cells after IM injection. The composition of the LNPs is likely to affect the distribution of injected BNT162b2. In addition, it cannot be excluded the LNP composition contributes to the overall immunogenicity (see also toxicology below).

The general immune activating mode of action of LNP-formulated RNA vaccines have been described in the literature. The administration of LNP-formulated RNA results in transient local inflammation that drives recruitment of neutrophils and antigen presenting cells (APCs) to the site of delivery. Recruited APCs are capable of LNP uptake and protein expression and can subsequently migrate to the local draining lymph nodes where T cell priming occurs. In general, following endocytosis of LNPs, the mRNA is released from the endosome into the host cell cytosol (Sahay et al, 2010; Maruggi et al, 2019). The process of an RNA vaccine-elicited immune response has been demonstrated in both murine and nonhuman primate models (Pardi et al, 2015; Liang et al, 2017).

Whether other cells than professional APCs may transiently express the vaccine derived spike protein and therefore from a theoretical point of view, as compared to SARS-CoV-2 infected cells, also could potentially be targets for previously primed spike protein reactive cytotoxic T cells, if present, is not known. However, no overt signs of such adverse pharmacological responses have been recorded in the repeat dose toxicity study or in the clinical trials. In the clinical trial, a second dose was administered to patients who had been immunologically primed by the first dose. Moreover, in the clinical trials it appeared around 270 patients that was shown to have been seropositive for SARS-COV-2 before vaccination. In these cases, the expression of the spike protein on host cells occurred in the presence of a primed immune response to the spike protein but no overt adverse pharmacological response has been observed. The low amount of vaccine product in a single dose may limit the distribution of modRNA/LNP mainly to the injection site and to migrating APCs. Due to the transient expression of the modRNA, no persistent expression is expected.

Regarding the structural and biophysical characterization of the modRNA, a schematic description shows that 5 different sequences are included in the BNT162b2, of which two being coding sequences.

Concerning the protein expression obtained from the V8 and V9 variants, specific immune responses (total IgG binding Ab + neutralizing Ab) were obtained at significant levels against the Spike S protein in animals with both variants (in mice and rats), indicating the efficiency of the *in vivo* expression of Spike S protein. An additional study was provided (R-20-0360) further demonstrating *in vitro* protein expression. Transfection efficiency, expression rate and cellular viability were analysed in HEK293T cells, upon transfection with different constructs (saRNA, uRNA, modRNA V8 and V9). HEK293T cells were efficiently transfected by both modRNA V8 and modRNA V9 with higher transfection rate for V9, but quite similar the expression rate by V8 and V9.

Although some of the structural and biophysical characterization of P2 S as a vaccine antigen has been provided, it was investigated in supportive studies based on P2S expressed from DNA and not the product modRNA. While it is not considered to be of critical importance for the assessment in this procedure, it still provides a scientific understanding supporting the nonclinical key studies of humoral and cellular immune response, including SARS-CoV-2 neutralizing antibodies, as well as SARS-CoV-2 challenge nonclinical PoC.

In-vivo pharmacodynamics: The humoral and cellular immune response following IM administration of BNT162b2 (V9) was investigated in mice and nonhuman primates and was based on the in-depth knowledge about the suitability, dosing and immunization regimen of BALB/c mice for RNA-based vaccine development. Nonhuman primates were chosen as they are a higher-ordered species, more closely related to humans, which may better reflect immune responses in humans. This is accepted but a more in-depth discussion on the suitability of these pharmacological animal models have not been provided (e.g. susceptibility for SARS-CoV-2 infection and similarity to COVID 19 disease; potential bias for Th1- or Th2-skewed responses has been well characterized for certain mice strains). Only single immunisation was conducted in mice, as compared to the clinical 2-dose regimen, which was adequate since only characterization of the immune response, but no challenge study was carried out in mice. Also, no or limited attention to the induction of long-term memory responses nor immunogenicity and protection in aged animals has been paid. That being said, the induction of virus neutralizing antibodies in both mice (VSV-SARS-CoV-2 S) and primates (SARS-CoV-2) indicated that BNT162b2 immunization has the potential to induce neutralizing antibodies also in humans. Thus, vaccination with modRNA is expected to induce robust neutralising antibodies and a concomitant T cell response to achieve protective immunity.

In mice, the immune response was assessed by single immunization only. Taking the phenotyping of B and T cells in aggregate, the data indicates a concurrent induction of SARS-CoV-2 S-specific neutralizing antibody titers and a Th1-driven T-cell response by immunization with BNT162b2 (this was also seen in nonhuman primates).

Concerning the nonhuman primate (rhesus macaques) studies, the applicant considers the human convalescent serum panel as an assessable benchmark to judge the quality of the immune response to the vaccine; this is accepted by the CHMP.

Concerning the characterization of the T cell responses, the Applicant suggests the S-specific IFN γ producing T cell responses, including a high frequency of CD4+ T cells that produced IFN γ , IL-2, or TNF- α but a low frequency of CD4+ cells that produce IL-4, indicates a Th1-biased response occurred after the BNT162b2 (V9) immunization. This reasoning appears acceptable to the CHMP. The role of such a Th1 biased response was put in the context of antigen-specific T-cell responses playing an important role in generation of antigen-specific antibody response as well as in elimination of infected cells to mediate protection against disease.

When immunised macaques were challenged with SARS-CoV-2, a clear and statistically significant effect was observed on reduced presence of viral RNA in bronchoalveolar lavage (BAL) and oropharyngeal (OP) swabs. A clear effect was also recorded by blinded X ray scoring of the lungs. A

protective effect is also evident in the CT score Day 3 after challenge, however at Day 10/EOP, there was a CT signal in 2 out of six BNT162b immunized monkeys at the same level as observed in the control group. That signal is of unclear significance since also in 1 out of 6 pre infection BNT162b immunized animals a similar CT-score signal was observed. During this time period the SARS-CoV-2 neutralizing GMT in the BNT162b2-immunised rhesus macaques continued to decrease but remained above the GMT of a human convalescent serum panel.

In conclusion of the preclinical pharmacology, the presented data, including immunogenicity, triggering of neutralizing antibodies and Th1 response and reduced presence of viral RNA in challenged animals as well as radiological lung parameters, provide support for the vaccination approach. Due to species differences in the immune system between animal model species and humans, the conclusion whether this candidate vaccine will be sufficiently effective in humans needs to be established in clinical studies.

Pharmacokinetic

Pharmacokinetic (regarding the two novel LNP excipients): The two novel lipid excipients play different roles in the formulation and have different pharmacokinetics. It is worth to notice that the lipid displaying a persistent kinetic over time in liver is ALC-0315.

ALC-0159 is comprised of a polyethylene glycol (PEG) headgroup (~2000 M.Wt.) attached to hydrophobic carbon chains (ie, the lipid anchor). ALC-0159 is present in BNT162 at a low mol% (<2 mol%), and therefore dose, relative to the other lipids. PEGylated lipid can exchange out of the LNP after administration, thus allowing the desired binding of endogenous proteins (eg, Apolipoprotein E) and removing the steric barrier that would otherwise restrict interactions of the LNP with target cells and proteins.

ALC-0315 is an ionizable aminolipid in BNT162b2 and is the most important lipid component for efficient self-assembly and encapsulation of the mRNA within the LNP, and for providing successful delivery of mRNA into target cells.

The PEG-lipid (ALC-0159) is designed to largely exchange out of the LNP after administration and before uptake into target cells, whereas the aminolipid (ALC-0315) is critical to the efficient intracellular delivery of the mRNA through endosomal uptake and release and must remain with the LNP.

ALC-0159 is much more hydrophilic, in large part due to the presence of the PEG molecule which is known to be a strongly hydrophilic molecule (Ma et al, 1990). Due to the more hydrophilic and essential neutral nature of this molecule, ALC-0159 has a much lower affinity for tissues and relative to ALC-0315 there will be freer compound available for redistribution from tissue to plasma; thus, elimination will be more rapid.

The Applicant pointed out that during the course of the 2-week pharmacokinetic study, liver concentrations of ALC-0315 fell 4-fold from their maximum value indicating that 75% of the material delivered to the liver was eliminated over this two-week period.

ALC-0315 has no known biology. In the absence of this 'biological relevance' the applicant used an estimation of >95% elimination of ALC-0315 to represent the essential elimination from the body. The elimination half-life of ALC-0315 in the liver following IV administration in the rat is approximately 6-8 days. These data indicate that 95% elimination of ALC-0315 will occur approx. 30-40 days following final administration in the rat.

Based on the understanding of the process involved in the terminal half-life, redistribution from tissues into which the lipid nanoparticle is delivered, a similar half-life and time to 95% elimination in human is expected (Mahmood et al, 2010). Examination of the scaling of the comparable lipids (PEG2000-C-DMG, DLin-MC3-DMA) in patisiran indicates that the half-life of these lipids appears to scale with a value approaching the typically used exponent for half-life (0.25). If this is the case for ALC-0315 we may

expect a half-life approximating 20-30 days in human for ALC-0315 and 4-5 months for 95% elimination of the lipid (Mahmood et al, 2010).

Both lipids showed an essentially similar PK profile in clinic with a strongly biphasic profile and long terminal half-lives.

Given the large difference in dose between the toxicity studies and the clinically efficacious dose (300-1000x), it is unlikely that the administration of a booster dose will lead to significant accumulation. This is noted by the CHMP.

Biodistribution: Several literature reports indicate that LNP-formulated RNAs can distribute rather non-specifically to several organs such as spleen, heart, kidney, lung and brain.

In line with this, results from the newly transmitted study 185350, indicate a broader biodistribution pattern with low and measurable radioactivity in the ovaries and testes. Given the current absence of toxicity in the DART data, the absence of toxicological findings in gonads in the repeat-dose studies and that the radioactivity in the gonads were low (below 0,1% of total dose), the current data does not indicate it to be a safety concern. The relative high dose used in the rats (500x margin to human dose based on weight) also supports a low risk from distribution to the gonads in humans.

RNA stability and kinetics are not expected to be the same for all RNAs and are influenced by the nucleosides of the RNA and although expression of the full-length spike (S) protein is expected to follow similar kinetics of that of the luciferase with a transient expression fading over time, it cannot be excluded that differences in stability/persistence of the signal could differ between the luciferase protein and the spike (S) protein.

In an additional hPBMC study (R-20-0357), low levels of pro-inflammatory cytokines (TNF, IL-6, IFN γ , IL-1 β) and low or medium levels of chemokines (IP-10, MIP-1 β , MCP-1) were secreted when assayed in an exploratory *in vitro* reactogenicity assay using human PBMCs from three donors. The Applicant underlines that no specific general trend in cytokine secretion can be observed, given variability among donors and based on the low numbers of donors in the experiment.

Toxicology

Although no extensive pharmacological assessment has been conducted in rat (only in mouse and non-human primate), the rat was used as a toxicological animal model in the repeat-dose toxicity studies. The positive neutralization assay results in the repeat-dose toxicity studies demonstrate that V8 and V9 generate an immune response in this species (i.e. SARS-CoV-2 antibodies), partially supporting the use of the rat as an animal model. Other SARS-CoV-2 immune responses in rat remain unclear. The immune responses, especially at the injection sites (e.g. oedema, erythema), seem to increase with each injection in the studies (n=3). There was a marked increase in acute phase proteins, fibrinogen and reduced albumin-globulin ratio (but no increase in cytokines with V8, unclear for V9). There was also a general increase in immune cells (LUC, neutrophils, eosinophils, basophils) and a decrease in red blood cell parameters (reticulocytes, RGB, HGB, HCT). The spleen was enlarged at both 30ug V9 and 100ug V9 and the draining and inguinal lymph nodes were enlarged mostly at 100ug (V8) but also in a few animals at 30ug (V9).

Systemic complement activation (which sometimes may be induced by liposomal drugs and biologicals and potentially result in hypersensitivity reactions) was not investigated as no signs indicative of such clinical manifestations were detected. An absence of dose-response designs in the studies increases the difficulty to interpret the effects. Overall, the V8 and V9 test substances invoked a strong but mostly reversible immune-linked response in rats after 17d exposure. Increases in neutrophils, monocytes, eosinophils and basophils were observed in study 20GR142. For the Applicant, increases in neutrophils, monocytes, eosinophils and basophils observed in the Study 20GR142 were related to the

inflammatory/immune response to BNT162b2 administration. Similar findings were also identified in Study 38166 in animals administered 100 µg BNT162b2. The applicant stated that the increases in eosinophils and basophils are a minor component of the inflammatory leukogram, which is dominated by increases in neutrophils. The Applicant also informed that characterisation of large unstained cells was not conducted since the identification of these cells would not provide additional information. The CHMP agreed with this position.

With regards to the vaccine components, only the whole formulation (modified RNA in LNPs) were used, so there is no toxicological data on the LNP alone or its specific novel excipients. The novel LNP components, these are not considered primarily as adjuvant substances.

No genotoxicity nor carcinogenicity studies have been provided. The components of the vaccine formulation are lipids and RNA that are not expected to have genotoxic potential.

The novel excipient ALC-0159 contains a potential acetamide moiety. Risk assessment performed by the Applicant indicates that the risk of genotoxicity relating to this excipient is very low based on literature data where acetamide genotoxicity is associated with high doses and chronic administration (≥ 1000 mg/kg/day). Since the amount of ALC-0159 excipient in the finished product is low (50 µg/dose), its clearance is high and only two administrations of the product are recommended for humans, the genotoxicity risk is expected to be very low.

As the pharmacokinetic distribution studies in rat demonstrated that a relatively large proportion - second to the levels at the injection site - of the total dose distributes to the liver (up to 18%, and far more than levels seen in spleen [$< 1.1\%$], adrenal glands [$< 0.1\%$] and ovaries [$< 0.1\%$]). While there was no severe pathogenesis in liver, there were some reversible functional hepatic and/or biliary effects with V8 and V9 (enlarged liver, vacuolation, strongly increased γ GT levels at $> 200\%$ and activity, minor-moderate increase in levels of AST and ALP) which may be linked to the LNP. The γ GT changes were not observed with 30ug V9, which may be due to variant differences and/or, more likely, a lower dose. The applicant is of the view that the vacuoles are a result of primarily ALC-0315 accumulation in liver. It can be noted that ALC-0159 needs to be lost from the surface of the LNP to facilitate efficient uptake into target cells. At the same time, ALC-0315 is present in the LNP at a high mol% (50 mol%) relative to the other lipids in the BNT162 vaccine, suggesting that this lipid is more likely to be present within the cells (and possibly in the vacuoles).

The assessment of the data available as regards to the DART study shows that there is no clear adverse signs on fertility and early embryogenesis effects. There were no effects on the oestrous cycle in dams but there was an $\sim 2x$ increase in pre-implantation loss ($\sim 9.77\%$ vs 4.1% in controls) but these effects are within historical control data (5.1% to 11.5%) so these findings do not raise any specific concern. It can be noted that the choice of rat as an DART animal model is supported by means of the repeat-dose toxicity rat studies which demonstrates an immune response to the vaccine candidates [V8 and V9] and the publication of Bowman et al (2013; PUBMED ID [PMID] 24391099) that reports that foetal-maternal IgG ratios are relatively low during organogenesis but that these ratios approach 1 by the end of gestation in both rat and human.

2.3.6. Conclusion on the non-clinical aspects

The applicant sufficiently addressed other concerns raised to be granted MA from a non-clinical perspective.

The CHMP is of the view that non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeat dose toxicity and reproductive and developmental toxicity.

Some rats intramuscularly administered Comirnaty (receiving 3 full human doses once weekly, generating relatively higher exposure in rats due to body weight differences) developed some injection site oedema and erythema and increases in white blood cells (including basophils and eosinophils) which is consistent with an inflammatory response as well as vacuolation of portal hepatocytes without evidence of liver injury. All effects were reversible. These findings are described in SmPC section 5.3.

As per guidance, no genotoxicity nor carcinogenicity studies were performed. The components of the vaccine (lipids and mRNA) are not expected to have genotoxic potential. This is acceptable to the CHMP.

Finally, the combined fertility and developmental toxicity study showed that SARS-CoV-2 neutralising antibody responses were present in maternal animals from prior to mating to the end of the study on postnatal day 21 as well as in foetuses and offspring. There were no vaccine-related effects on female fertility, gestation, or embryo-foetal or offspring development up to weaning. The CHMP noted that no data are available on vaccine placental transfer or excretion in milk.

2.4. Clinical aspects

2.4.1. Introduction

Pfizer and BioNTech have developed a vaccine that targets SARS-CoV-2, intended to prevent COVID-19, for which BioNTech initiated a FIH study in April 2020 in Germany (BNT162-01) and Pfizer initiated a Phase 1/2/3 study (C4591001) shortly afterwards in the US which expanded to include global sites upon initiation of the Phase 2/3 part of the study.

Phase 1/2 Study BNT162-01

Study BNT162-01 is the ongoing, FIH, Phase 1 dose level-finding study, in which healthy adults 18 to 55 years of age all receive active vaccine. This study is evaluating the safety and immunogenicity of several different candidate vaccines at various dose levels. The protocol was later amended to allow inclusion of older adult participants up to 85 years of age. The available Phase 1 safety and immunogenicity data for adults 18 to 55 years of age are reported in this application. Multiple vaccine candidates are being evaluated in this study. For each vaccine candidate, participants received escalating dose levels (N=12 per dose level) with progression to subsequent dose levels based on recommendation from a Sponsor Safety Review Committee (SRC).

Phase 1/2/3 Study C4591001

Study C4591001 is the ongoing, randomized, placebo-controlled, Phase 1/2/3 pivotal study for registration. It was started as a Phase 1/2 study in adults in the US, was then amended to expand the study to a global Phase 2/3 study planning to enrol ~44,000 participants to accrue sufficient COVID-19 cases to conduct a timely efficacy assessment; amended to include older adolescents 16 to 17 years of age, then later amended to include younger adolescents 12 to 15 years of age. In Phase 1, two age groups were studied separately, younger participants (18 to 55 years of age) and older participants (65 to 85 years of age). The study population includes male and female participants deemed healthy as determined by medical history, physical examination (if required), and clinical judgment of the investigator to be eligible for inclusion in the study. Exclusions included screened individuals with high risk of exposure to SARS-CoV-2 infection due to exposure in the workplace and/or medical conditions that represent risk factors, clinically important prior illness or laboratory abnormalities, serological evidence of prior SARS-CoV-2 infection or current SARS-CoV-2 infection as measured by polymerase chain reaction (PCR).

GCP

The Applicant claimed that the Clinical trials included in the application were performed in accordance with GCP.

The applicant has provided a statement to the effect that clinical trials conducted outside the Community were carried out in accordance with the ethical standards of Directive 2001/20/EC.

In addition, to seek further reassurance of the GCP compliance of the studies included in this dossier, in the context of the COVID-19 pandemic, EMA gathered additional information as indicated below from EU and non-EU regulatory authorities, and shared them with the CHMP to be considered in the assessment:

- a full inspection report from GCP inspection by Regierungspräsidium Karlsruhe and Paul-Ehrlich-Institut conducted at one of the investigator sites and at a CRO in Germany for the study BNT 162-01;
- Establishment Inspection Reports from GCP inspection by Food and Drug Administrations (USA Regulatory Authority) of six investigator sites in USA for study C4591001 (BNT 162-02);
- A full inspection Report and the summaries of the outcome from two GCP inspections by the National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices (Argentinian Regulatory Authority) conducted at the single site located in Argentina for the study C4591001(BNT 162-02).

Based on the review of clinical data and the above-mentioned reports, CHMP did not identify the need for a GCP inspection of the clinical trials included in this dossier.

- Tabular overview of clinical studies

Table 1 Overview of the Clinical Development

Sponsor	Study Number (Status)	Phase Study Design	Test Product (Dose)	Number of Subjects	Type of Subjects (Age)
BioNTech	BNT162-01 (ongoing)	Phase 1/2 randomized, open-label, dose-escalation, first-in-human	BNT162b2 (1, 3, 10, 20, 30 µg)	Phase 1: 60	Adults (18-55 years of age)
BioNTech (Pfizer)	C4591001 (ongoing)	Phase 1/2/3 randomized, observer-blind, placebo-control	Phase 1: BNT162b2 (10, 20, 30 µg) Placebo Phase 2: BNT162b2 (30 µg) Placebo Phase 3: BNT162b2 (30 µg) Placebo	Phase 1: 90 randomized 4:1 (within each dose/age group) Phase 2: 360 randomized 1:1 Phase 3: ~44,000 randomized 1:1 (includes 360 in Phase 2)	Phase 1: Adults (18-55 years of age, 65-85 years of age) Phase 2: Adults (18-55 years of age, 65-85 years of age) Phase 3: Adolescents, Adults (12-15 years of age, 16-55 years of age, >55 years of age)

Note: study information relevant to the scope of data presented in this application are summarized in this table.

Table 2 Overview of the pivotal phase 3 study

Study ID	No. of study centres / locations	Design	Study Posology	Study Objective	Diagnosis Incl. criteria	Primary Endpoint
C4591001	131 United States 9 Turkey 6 Germany 4 South Africa 2 Brazil 1 Argentina.	randomized, multinational, placebo-controlled, observer-blind,	2 doses of 30 µg given 21 days apart	Primary: To evaluate the efficacy of BNT162b2 against confirmed severe COVID-19 occurring from 7 and 14 days after the 2nd dose in participants with and without evidence of infection before vaccination	Healthy volunteers at risk of COVID-19	COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up based on central laboratory or locally confirmed NAAT in participants with no serological or virological evidence (up to 7 days after receipt of the second dose) of past SARS-CoV-2 infection

2.4.2. Pharmacokinetics

Not applicable.

2.4.3. Pharmacodynamics

Mechanism of action

The nucleoside-modified messenger RNA in the vaccine is formulated in lipid nanoparticles, which enable delivery of the RNA into host cells to allow expression of the SARS-CoV-2 S antigen. The vaccine elicits both neutralizing antibody and cellular immune responses to the spike (S) antigen, which may contribute to protection against COVID-19.

Immunogenicity studies

For vaccines, pharmacodynamics relates to investigation of immunogenicity. The available data were generated from the phase 1/2 study BNT162-01 conducted in Germany, and from the phase 1 and 2 parts of the phase 1/2/3 study C4591001, conducted in the USA (later phases were multinational). Both studies were designed to choose the optimal vaccine candidate and an appropriate dose and schedule for further studies. Among the four prophylactic SARS-CoV-2 RNA vaccines initially tested the following two candidates were selected for further development:

BNT162b1: RNA-lipid nanoparticle (LNP) vaccine containing nucleoside-modified messenger ribonucleic acid (modRNA) that encodes the RBD (receptor-binding domain)

BNT162b2: RNA-LNP vaccine containing modRNA that encodes SARS-CoV-2 full-length, P2 mutant (see section 2.2.2), prefusion spike glycoprotein (P2 S).

Key features of the two studies are summarised in the below table.

Study id	BNT162-01	C4591001
Title	A multi-site, Phase 1/2, 2-part, dose-escalation trial investigating the safety and immunogenicity of four prophylactic SARS-CoV-2 RNA vaccines against COVID-19 using	A Phase 1/2/3, Placebo-Controlled, Randomized, Observer-Blind, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of SARS-COV-2 RNA Vaccine

	different dosing regimens in healthy adults	Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals
Design	This is an open-label, multi-site, Phase 1/2, 2-part, dose-escalation study. Part A of the study includes the first in human dose and dose ranging groups in healthy adults (aged 18 to 85yrs).	This is a Phase 1/2/3, randomized, multinational, placebo-controlled, observer-blind, dose-finding, vaccine candidate–selection, and efficacy study in healthy individuals. The study consists of 2 parts: Phase 1 to identify preferred vaccine candidate(s) and dose level(s); and Phase 2/3 as an expanded cohort and efficacy part.
Immunogenicity objectives	To describe the immune response in healthy adults after dose 1 only or after both dose 1 and dose 2 measured by a functional antibody titre	To describe the immune responses elicited by prophylactic BNT162 vaccines in healthy adults after 1 or 2 doses
Study population	Healthy adults aged 18 to 55yrs <u>BNT162b1</u> : N=84 (12/group) <u>BNT162b2</u> : N=60 (12/group) Healthy adults aged 56-85 yrs <u>BNT162b1</u> : N=36 (12/group) <u>BNT162b2</u> : N=36 (12/group)	Male or female participants between the ages of 18 and 55 years, inclusive, and 65 and 85 years, inclusive Phase 1 comprised 15 participants (randomization ratio of 4:1 so that 12 received active vaccine and 3 received placebo) per group; 13 vaccine groups were studied, corresponding to a total of 195 participants (the 100 µg dose was only used in the younger adult cohort)
IMP and dose level	<u>BNT162b1</u> : 1µg, 3µg, 10µg, 20µg, 30µg, 50µg, and 60µg. <u>BNT162b2</u> : 1µg, 3µg, 10µg, 20µg, 30µg	<u>BNT162b1</u> : 10 µg, 20 µg, 30µg, 100 µg <u>BNT162b2</u> : 10µg, 20µg, 30µg Placebo: normal saline
Dosing frequency	Two injections ~21d apart	Two injections ~21d apart
Immunogenicity endpoints	Virus neutralization test (VNT). Antibody binding assay, CMI assays, e.g. ELISpot and intracellular cytokine staining (ICS).	SARS-CoV-2 neutralization assay S1-binding IgG level assay RBD-binding IgG level assay N- binding antibody assay

Endpoints and Assays used to evaluate immunogenicity

In Study BNT162-01, immunogenicity was evaluated in Phase 1 using a SARS-CoV-2 serum neutralization assay to determine neutralizing titres and the fold rise in SARS-CoV-2 serum neutralizing titres. Immunogenicity was assessed at Day 1 (before Dose 1) and 7 days after Dose 1 (Day 8); and at Day 22 (before Dose 2) and 7 days, 14 days, and 21 days after Dose 2. Only qualified assays were used. In addition, T cells isolated from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) obtained from

whole blood samples of vaccinated Phase 1 participants were evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISPOT) and intracellular cytokine staining visualized with fluorescence activated cell sorting (FACS). Blood samples were collected from study participants prior to the first vaccine dose and on Day 29 (7 days) after the second vaccine dose. Assessments included cytokines associated with Th1 responses such as IFN γ and IL-2 and those associated with Th2 responses such as IL-4, to analyse the induction of balanced versus Th1-dominant or Th2-dominant immune responses.

In Study C4591001, immunogenicity was evaluated in Phase 1 and Phase 2 using a SARS-CoV-2 serum neutralization assay to determine titres and a SARS-CoV-2 RBD- or S1-binding IgG direct Luminex immunoassay to determine antibody binding levels. Fold rises were assessed also. Only qualified assays were used. In Phase 1, immunogenicity was assessed at Day 1 (before Dose 1) and 7 days after Dose 1; and at Day 21 (before Dose 2) and 7 days, 14 days, and 1 month after Dose 2. Data were summarized for each dose level and age group. In Phase 2, immunogenicity was assessed at Day 1 (before Dose 1) and 1 month after Dose 2. Data were summarized for each age strata group and by evidence of prior SARS-CoV-2 infection at baseline per NAAT (PCR) or N-binding IgG assay. To facilitate interpretation of immunogenicity data generated in Study C4591001, a human convalescent serum (HCS) panel was obtained from Sanguine Biosciences (Sherman Oaks, CA), MT Group (Van Nuys, CA), and Pfizer Occupational Health and Wellness (Pearl River, NY). The 38 sera in the panel were collected from SARS-CoV-2 infected or COVID-19 diagnosed individuals 18 to 83 years of age ≥ 14 days after PCR-confirmed diagnosis at a time when they were asymptomatic. The serum donors had predominantly had symptomatic infections (35 of 38) including 1 who had been hospitalized. In Phase 3, exploratory immunogenicity assessments are planned at time points up to 24 months, to be reported at a later time.

These are the immunogenicity assays that were used in clinical trials:

Single-plex Direct Luminex Assay for Quantitation of SARS-CoV-2 S1-binding IgG in Human Serum

Single-plex Direct Luminex Assay for Quantitation of SARS-CoV-2 RBD-binding IgG in Human Serum

Roche Elecsys SARS-CoV-2 N Binding Antibody Assay

mNeonGreen SARS-CoV-2 Microneutralization Assay

ELISpot Assay

Intracellular Cytokine Staining (ICS) for BNT162b1 and BNT162b2

The SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 isolate spike glycoprotein (GenBank accession # QHD43416.1) is the reference sequence for the recombinant S1 and RBD proteins used in the Luminex assays. The SARS-CoV-2 neutralisation assay used a previously described strain of SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020).

Study BNT162-01

Immunogenicity - functional antibody responses (secondary objectives)

Functional antibody titre data are available up until Day 43 for younger adults (18 to 55 yrs) dosed with 1, 10, 30, 50, and 60 μg BNT162b1 on Days 1 (all dose levels) and 22 (all dose levels except 60 μg) (n=12 per group). Data are available for the 10 and 30 μg up until Day 50 for younger adults dosed with 1, 10, 20, and 30 μg BNT162b2 on Days 1 and 22 (dose level 1 μg , n=9; dose levels 10, 20, and 30 μg , n=12).

Virus neutralizing antibody GMTs for participants aged 18 to 55 years after dosing with BNT162b1, are shown in Figure 3. On Day 22, at 21 d after the first dose, virus neutralizing antibody GMTs had increased in a dose-dependent manner for all dose groups. At 7 d after the second dose (Day 29), neutralizing GMTs showed a strong, dose level dependent booster response. In the 60 μg dose group,

which was only dosed once, neutralizing GMTs remained at a lower level, indicating that a booster dose is necessary to increase functional antibody titres.

On Day 43 (21 d after the second dose of BNT162b1), neutralizing GMTs decreased (with exception of the 1 µg dose level). Day 43 virus neutralizing GMTs were 0.7-fold (1 µg) to 3.6-fold (50 µg) those of a COVID-19 HCS panel.

The COVID-19 HCS panel is comprised of 38 human COVID-19 HCS sera drawn from individuals aged 18 to 83 yrs at least 14 d after confirmed diagnosis and at a time when the individuals were asymptomatic.

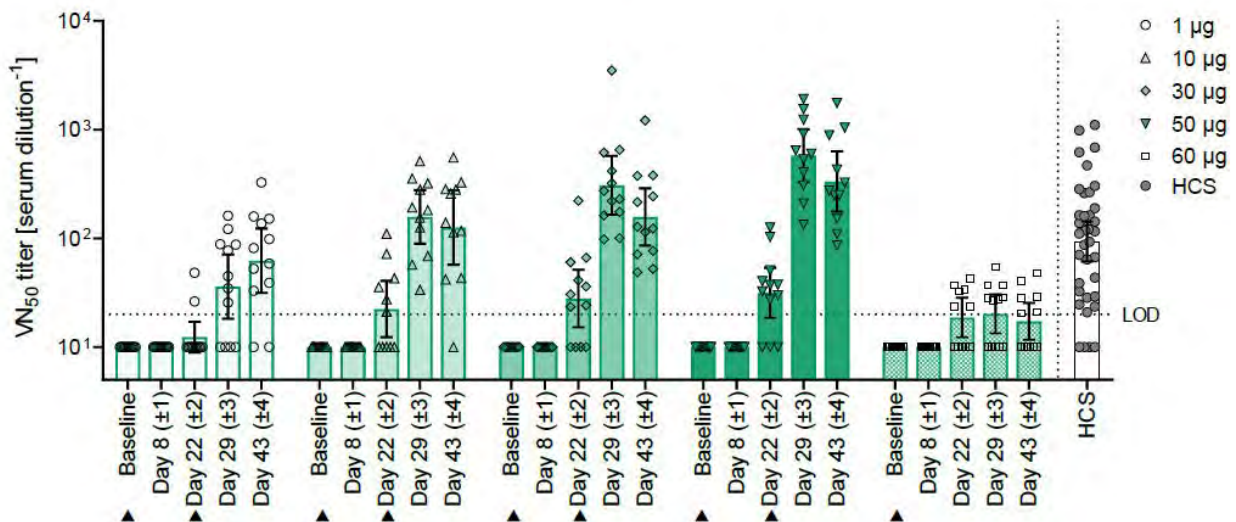


Figure 3: BNT162b1 – Functional 50% SARS-CoV-2 neutralizing antibody titers (VN50) – IMM

VN₅₀ titers with 95% confidence intervals are shown for younger participants (aged 18 to 55 years) immunized with 1, 10, 30, 50, or 60 µg BNT162b1. Values smaller than the limit of detection (LOD) are plotted as 0.5*LOD.

Arrowheads indicate baseline (pre-Dose 1, Day 1) and Dose 2 (Day 22). Dose 2 was not performed in the 60 µg dose group. The dotted horizontal line represents the LOD. IMM = Immunogenicity set; VN50 = 50% SARS-CoV-2 neutralizing antibody titers; HCS = human COVID-19 convalescent serum

For virus neutralizing antibody GMTs for participants aged 18 to 55 yrs after dosing with BNT162b2, see Figure 4. Participants dosed with BNT162b2 showed a strong IMP-induced antibody response. Virus neutralizing GMTs were detected at 21 d after Dose 1 (Day 22) and had increased substantially in younger participants (aged 18 to 55 yrs) immunized with ≥ 3 µg BNT162b2, and older participants (aged 56 to 85 yrs) immunized with 20 µg BNT162b2 by 7 d after Dose 2 (Day 29). Day 29 virus neutralizing GMTs were comparable between the younger and older adult in the 20 µg dose level cohorts. The lowest tested dose of 1 µg BNT162b2 elicited only a minimal neutralizing response in participants aged 18 to 55 yrs.

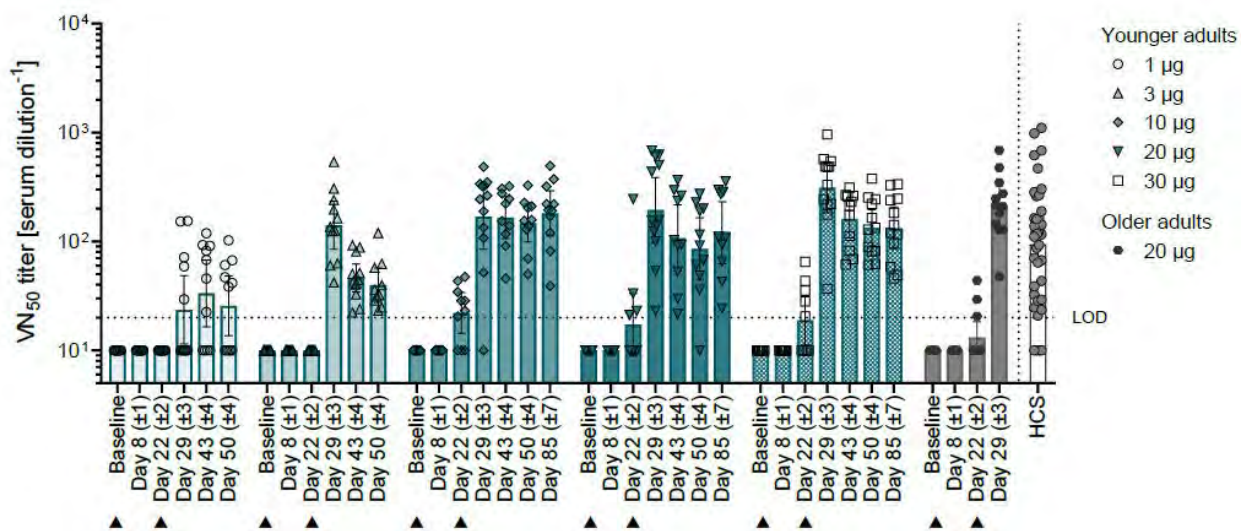
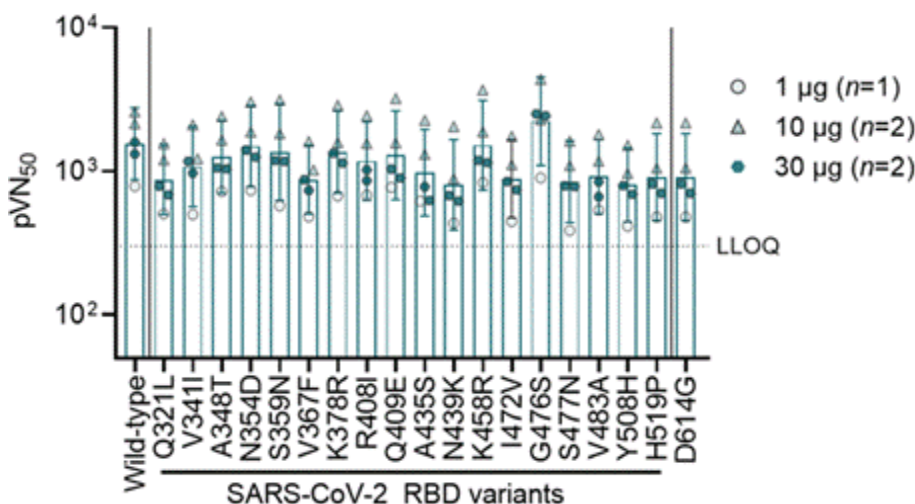


Figure 4: BNT162b2 – Functional 50% SARS-CoV-2 neutralizing antibody titres (VN50) – IMM
 VN50 titres with 95% confidence intervals are shown for younger adults (aged 18 to 55 years) immunized with 1, 3, 10, 20, or 30 µg BNT162b2, and older adults (aged 56 to 85 yrs) immunized with 20 µg BNT162b2. Values smaller than the limit of detection (LOD) are plotted as 0.5*LOD. Arrowheads indicate baseline (pre-Dose 1, Day 1) and Dose 2 (Day 22). The dotted horizontal line represents the LOD.
 IMM = Immunogenicity set; VN50 = 50% SARS-CoV-2 neutralizing antibody titres; HCS = human COVID-19 convalescent serum.

Neutralisation of different spike protein mutants

Different pseudoviruses including RBD sequence variants have been tested in a pseudovirus neutralization assay with sera from BNT162b1- and BNT162b2-immunized participants in the BNT162-01 study. Efficient neutralization of spike protein mutants was observed with sera from BNT162b1- and BNT162b2-immunized participants demonstrating the neutralization breadth of vaccine-elicited polyclonal antibodies.



BNT162b2-induced virus neutralization titres with pseudovirus 50% neutralization titres (pVNT50) across a pseudovirus panel with 19 SARS-CoV-2 spike protein variants including 18 RBD mutants and the dominant spike protein variant D614G. LLOQ = Lower level of quantification (at 300). Data shown as group (total n=5) GMT with 95% CI.

Cell mediated immunity (CMI)

CMI were measured in terms of IFN γ - producing CD4+ and CD8+ T cells by ELISpot. Both vaccine candidates elicited clear responses (baseline vs post-dose 2). Further characterisation was determined using intracellular cytokine staining for Th1 cytokines (IFN γ , IL-2) and Th2 cytokines (IL-4). Both vaccine candidates stimulated predominantly Th1 responses, both in CD4 and CD8 T cells.

Study C4591001

Methods

The statistical analyses of immunogenicity data from Study C4591001 were based on the evaluable immunogenicity populations and all-available immunogenicity populations. Phase 1 and Phase 2 data were reported as the following, for SARS-CoV-2 serum neutralizing titers and SARS-CoV-2 S1-binding and RBD-binding IgG concentrations:

- geometric mean titers/concentrations (GMTs/GMCs)
- geometric mean-fold rise (GMFR)
- geometric mean ratio (GMR) (for Phase 1 only)
- proportions of participants with ≥ 4 -fold rise (for Phase 1 only)
- antibody titers/levels at defined thresholds (for Phase 2 only)

For immunogenicity results of SARS-CoV-2 serum neutralizing titers and S1- or RBD-binding IgG concentrations, GMTs or GMCs were computed with associated 95% CIs.

The GMFR was calculated by exponentiating the mean of the difference of logarithm transformed assay results: (later time point) – (earlier time point) with two-sided CIs. The GMR was calculated as the mean of the difference of logarithm transformed assay results: (SARS-CoV-2 serum neutralizing titers) – (SARS-CoV-2 anti-S binding antibody) for each participant, then exponentiating the mean, with two-sided CIs.

Results

The study set out to evaluate 2 SARS-CoV-2 RNA vaccine candidates, as a 2-dose (separated by 21 days) schedule, at different dose levels (BNT162b1: 10, 20, 30, and 100 μg , BNT162b2: 10, 20, and 30 μg) and in different age groups (18-55 y; 65-85 y), to select a vaccine and dose level for further testing in Phase 2/3. Cut-off date: 24-Aug-2020 (1 month post-dose 2 = D52).

Immunogenicity results are available for both adult age groups up to 1 month post-Dose 2 for the BNT162b1 and BNT162b2 vaccine candidates at the 10- μg , 20- μg , and 30- μg dose levels, and up to 7 weeks after Dose 1 of BNT162b1 at the 100- μg dose level (younger age group only).

Results for the 7 days after Dose 1 time point are only analysed and presented in the younger age group (18 to 55 years of age) for 10 μg and 30 μg BNT162b1.

Immunogenicity results SARS-CoV-2 Neutralizing Titres

BNT162b1

In the younger age group, SARS-CoV-2 50% neutralizing GMTs modestly increased by Day 21 after Dose 1 and were substantially increased 7 days after Dose 2 (Day 28) of BNT162b1 (Figure 5).

Generally similar trends were observed in the older age group, with higher GMTs observed in the 20- μg and 30- μg dose groups of BNT162b1 compared to the 10- μg dose group (Figure 6). In the older age

group, the SARS-CoV-2 50% neutralizing GMTs were generally lower than the GMTs in the younger age group.

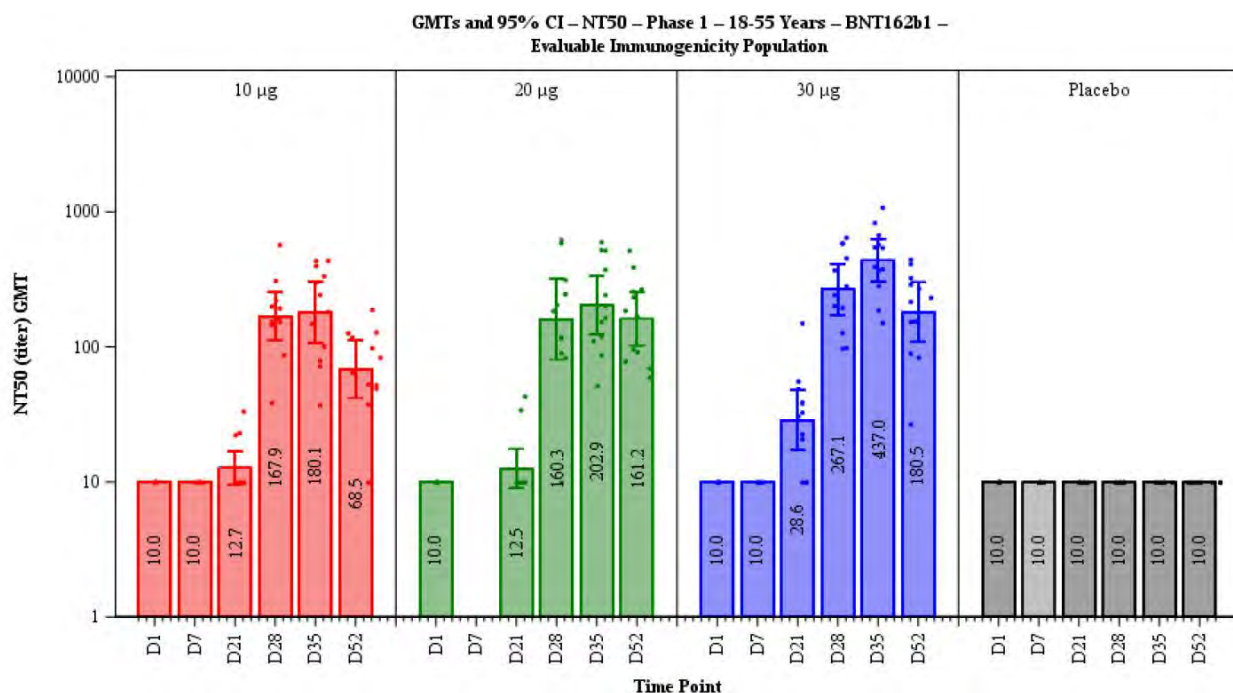


Figure 5. Geometric Mean Titers and 95% CI: SARS-CoV-2 Neutralization Assay - NT50 – Phase 1, 2 Doses, 21 Days Apart – 18-55 Years of Age – BNT162b1 – Evaluable Immunogenicity Population

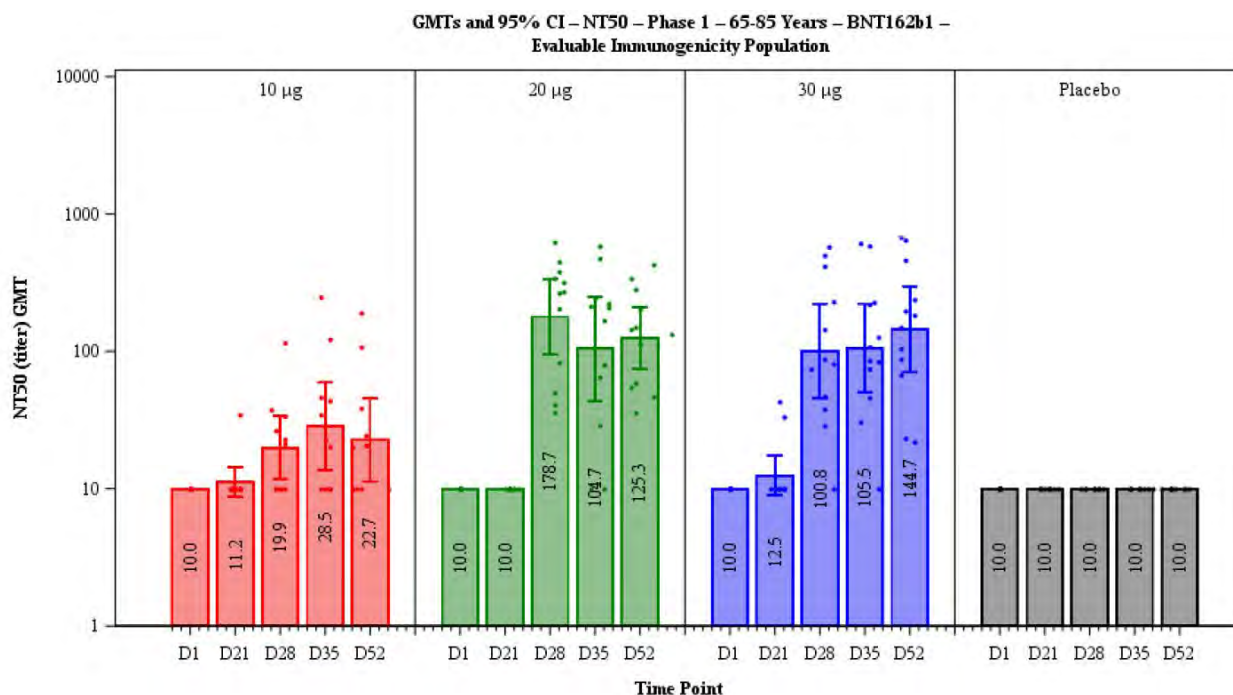
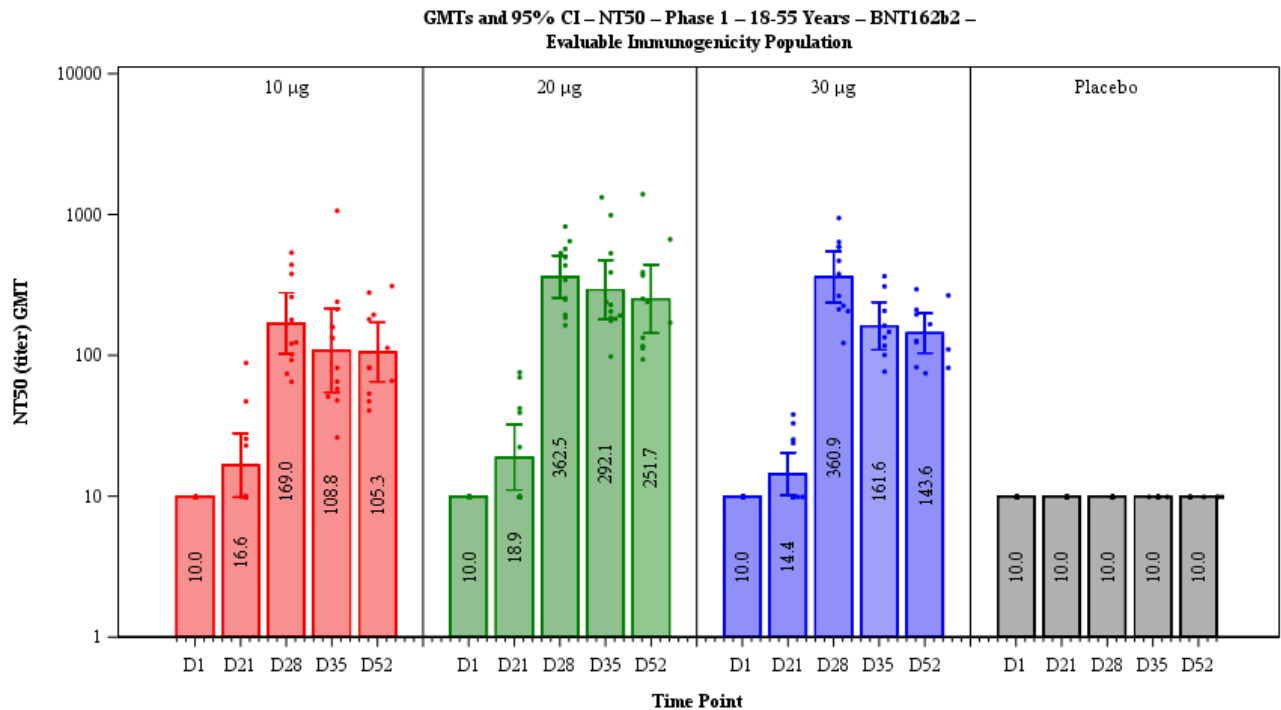


Figure 6. Geometric Mean Titers and 95% CI: SARS-CoV-2 Neutralization Assay - NT50 – Phase 1, 2 Doses, 21 Days Apart – 65-85 Years of Age – BNT162b1 – Evaluable Immunogenicity Population

BNT162b2

In the younger age group, SARS-CoV-2 50% neutralizing GMTs increased by Day 21 after Dose 1 and were substantially increased 7 days after Dose 2 (Day 28) of BNT162b2 (Figure 7).

Similar trends were generally observed in the older age group, with higher GMTs observed in the 30-µg dose groups compared to the 20-µg and 10-µg dose groups (Figure 8). In the older age group, SARS-CoV-2 50% neutralizing GMTs were generally lower than the GMTs in the younger age group.



Abbreviations: GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

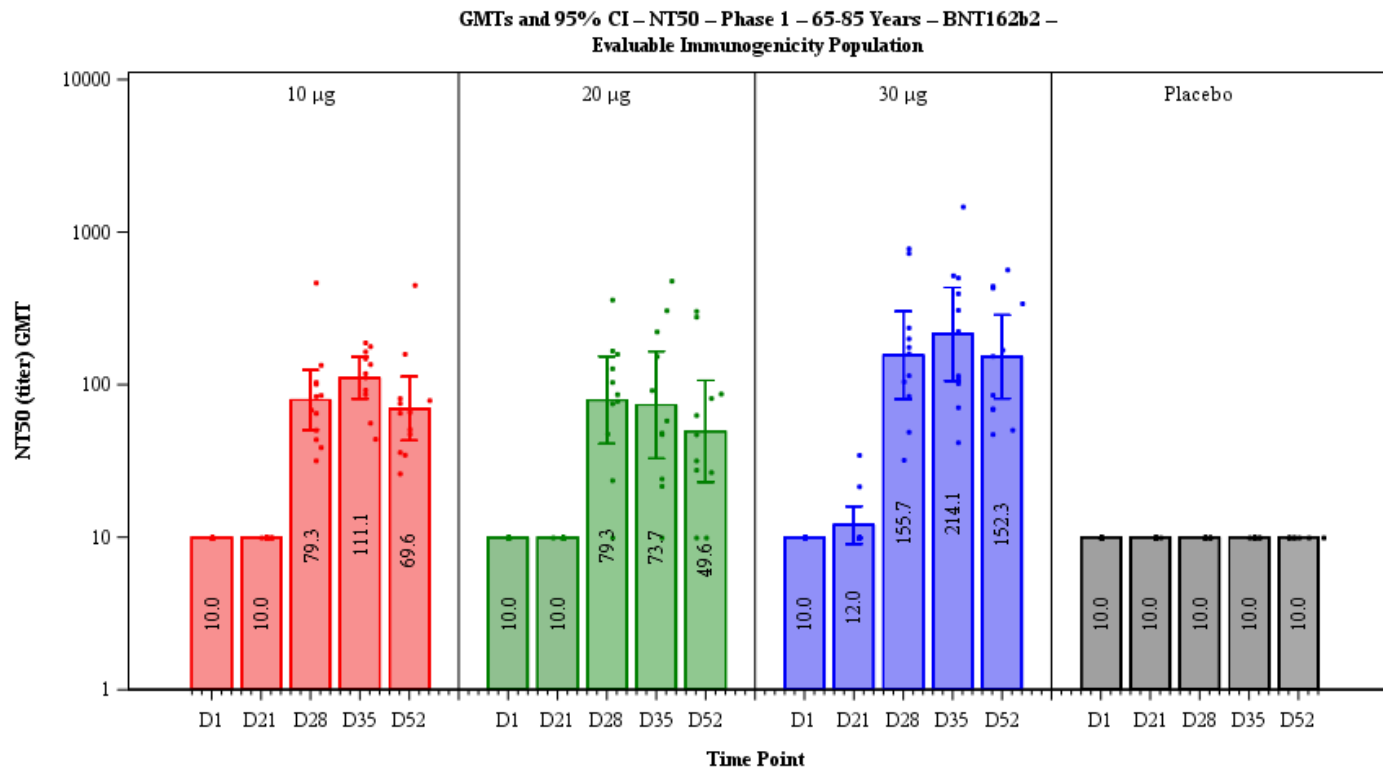
Note: Dots present individual antibody levels.

Note: Number within each bar denotes geometric mean.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17SEP2020 (22:01) Source Data: adva Table Generation: 17SEP2020 (23:29)

(Cutoff Date: 24AUG2020, Snapshot Date: 17SEP2020) Output File: .nda3/C4591001_IA_P1_Serology/adva_f002_sars_50_18_b2_p1

Figure 7. Geometric Mean Titers and 95% CI: SARS-CoV-2 Neutralization Assay - NT50 – Phase 1, 2 Doses, 21 Days Apart – 18-55 Years of Age – BNT162b2 – Evaluable Immunogenicity Population



Abbreviations: GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
Note: Dots present individual antibody levels.

Note: Number within each bar denotes geometric mean.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17SEP2020 (22:01) Source Data: adva Table Generation: 17SEP2020 (23:29)

(Cutoff Date: 24AUG2020, Snapshot Date: 17SEP2020) Output File: .\nda3\C4591001_IA_P1_Serology\adva_f002_sars_50_65_b2_p1

Figure 8. Geometric Mean Titres and 95% CI: SARS-CoV-2 Neutralization Assay - NT50 – Phase 1, 2 Doses, 21 Days Apart – 65-85 Years of Age – BNT162b2 – Evaluable Immunogenicity Population

2.4.4. Discussion on clinical pharmacology

The choice and dose of vaccine candidate was based on the results of two clinical phase I studies. Immune responses and safety of the two candidates were studied in both studies. The immune responses in terms of neutralising antibody responses clearly demonstrated that two doses resulted in increased geometric mean titres (GMTs) compared to responses after only the first dose. Thus, in the absence of a serological correlate of protection, these data supported that two doses would be needed in adults. The responses were numerically higher in higher dose groups compared to lower doses but did not substantially differ between 10ug and 30ug. The neutralising antibody responses between the two vaccine candidates are considered similar although no formal comparison was made. The responses to the vaccines were higher compared to a pool of human convalescent sera in study BNT162-001. In both studies subjects 55 years of age and older were included as well as younger adults. The responses in elderly were lower compared to younger adults, but the difference is likely of no clinical relevance, also considering the delayed peak.

For BNT162b1 and BNT162b2, the S1- and RBD-binding IgG kinetics were comparable to the kinetics of neutralizing antibodies, with lower IgG concentrations in older age group than in younger age group.

Further evaluation of antibody persistence is ongoing. Neutralizing antibody titres will be followed until the end of 162 days post-dose 2 for study BNT162-01 and up to 2-years for study C459001. Final study report from study C4591001 is requested to be submitted as soon as available (specific obligation).

Immune responses induced by the vaccine against emerging circulating strains of SARS-CoV-2 will be also be investigated. Effectiveness studies included in the RMP will be important to understand the performance of the vaccine in case of e.g. mutating variants.

Efficient neutralization of spike protein mutants including RBD sequence variants was observed with sera from vaccine-immunized study BNT162-01 participants, demonstrating the neutralization breadth of vaccine-elicited polyclonal antibodies. This may be important to consider when facing emerging variants with mutations in the spike proteins, e.g. the UK variant, as the vaccine might still be able to confer sufficient cross-neutralisation.

Further characterisation of immune responses was included in study BNT162-001. Cellular immune responses were demonstrated in terms of IFN γ -producing CD4 and CD8 T cells. In addition, a clear Th1-polarised response, i.e. IFN γ /IL-2 ICS and limited IL-4 ICS was shown, which is reassuring in terms of lack of VAED. For the 30 μ g dose cohort vaccinated with BNT162b2, CD4 and CD8 cytokine responses showed the same intensity in adults and older adults, whereas for the 30 μ g dose cohort vaccinated with BNT162b1, RBD-specific IL-2 producing CD4+ and CD8+ T cells were reduced in older adults.

2.4.5. Conclusions on clinical pharmacology

The immune response data overall support the choice of vaccine candidate, BNT162b2, and the choice of a 2-dose schedule of 30 μ g. Final study report from study C4591001 is requested to be submitted as soon as available (specific obligation), including data on persistence of immune responses.

2.5. Clinical efficacy

2.5.1. Dose response study

See section 2.4.3.

2.5.2. Main study

Title of study

Study C4951001: A Phase 1/2/3, Placebo-Controlled, Randomized, Observer-Blind, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of SARS-COV-2 RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals

Methods

Study Participants

Main Inclusion criteria:

- Male or female participants between the ages of 18 and 55 years, inclusive, and 65 and 85 years, inclusive (Phase 1), or ≥ 12 years (Phase 2/3) at randomization.
- Healthy participants with pre-existing stable disease, defined as disease not requiring significant change in therapy or hospitalization for worsening disease during the 6 weeks

before enrolment, could be included. Potential participants with chronic stable HIV, HCV, or HBV infection may be considered for inclusion if they fulfil the criteria specified in the protocol.

- Phase 2/3 only: Participants who, in the judgment of the investigator, were at higher risk for acquiring COVID-19 (including, but not limited to, use of mass transportation, relevant demographics, and frontline essential workers).
- Capable of giving personal signed informed consent/have parent(s)/legal guardian capable of giving signed informed consent

Exclusion criteria:

- Other medical or psychiatric condition including recent or active suicidal ideation/behaviour or laboratory abnormality that increased the risk of study participation or, in the investigator's judgment, made the participant inappropriate for the study.
- History of severe adverse reaction associated with a vaccine and/or severe allergic reaction to any component of the study intervention.
- Receipt of medications intended to prevent COVID-19.
- Previous clinical or microbiological diagnosis of COVID-19.
- Immunocompromised individuals with known or suspected immunodeficiency, as determined by history and/or laboratory/physical examination.
- Bleeding diathesis or condition associated with prolonged bleeding that would, in the opinion of the investigator, contraindicate intramuscular injection.
- Women who are pregnant or breastfeeding.
- Previous vaccination with any coronavirus vaccine.
- Individuals who received treatment with immunosuppressive therapy, including cytotoxic agents or systemic corticosteroids, e.g., for cancer or an autoimmune disease, or planned receipt throughout the study. If systemic corticosteroids were administered short term (<14 days) for treatment of an acute illness, participants should not have been enrolled into the study until corticosteroid therapy had been discontinued for at least 28 days before study intervention administration. Inhaled/nebulized, intra-articular, intrabursal, or topical (skin or eyes) corticosteroids were permitted.
- Receipt of blood/plasma products or immunoglobulin, from 60 days before study intervention administration or planned receipt throughout the study.
- Participation in other studies involving study intervention within 28 days prior to study entry and/or during study participation
- Previous participation in other studies involving study intervention containing lipid nanoparticles.

Treatments

The vaccine candidate selected for Phase 2/3 evaluation was BNT162b2 at a dose of 30 µg. In phase 2/3 the participants were randomized 1:1 to receive vaccine or placebo, normal saline (0.9% sodium chloride solution for injection). The injection was intramuscular for both vaccine and the placebo.

Available safety, efficacy and immunogenicity data pertain to vaccine made according with the manufacturing process employed for clinical trial batches.

The scale of the BNT162b2 manufacturing has been increased to support future supply. BNT162b2 generated using the manufacturing process supporting an increased supply (commercial process) will be administered to approximately 250 participants 16 to 55 years of age, per lot, in the study. Data are expected in February 2021. See the Quality section regarding comparability of clinical lots and commercial lots.

Objectives

The outcomes of the primary efficacy objectives were included in the Clinical Study Report submitted in this application. Results of the secondary objectives are expected during 2021.

Primary efficacy objectives

- To evaluate the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 occurring from 7 days after the second dose in participants without evidence of infection before vaccination
- To evaluate the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 occurring from 7 days after the second dose in participants with and without evidence of infection before vaccination

Primary safety objectives

- To define the safety profile of prophylactic BNT162b2 in the first 360 participants randomized (Phase 2)
- To define the safety profile of prophylactic BNT162b2 in all participants randomized in Phase 2/3
- To define the safety profile of prophylactic BNT162b2 in participants 12 to 15 years of age in Phase 3

Secondary efficacy objectives

- To evaluate the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 occurring from 14 days after the second dose in participants without evidence of infection before vaccination
- To evaluate the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 occurring from 14 days after the second dose in participants with and without evidence of infection before vaccination
- To evaluate the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed severe COVID-19 occurring from 7 days and from 14 days after the second dose in participants without evidence of infection before vaccination
- To evaluate the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed severe COVID-19 occurring from 7 days and from 14 days after the second dose in participants with and without evidence of infection before vaccination
- To describe the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 (according to the CDC-defined symptoms) occurring from 7 days and from 14 days after the second dose in participants without evidence of infection before vaccination

- To describe the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 (according to the CDC-defined symptoms) occurring from 7 days and from 14 days after the second dose in participants with and without evidence of infection before vaccination.

Secondary immunogenicity objectives

- To demonstrate the noninferiority of the immune response to prophylactic BNT162b2 in participants 12 to 15 years of age compared to participants 16 to 25 years of age (data not included in this report)

Exploratory objectives

- To evaluate the immune response over time to prophylactic BNT162b2 and persistence of immune response in participants with and without serological or virological evidence of SARS-CoV-2 infection before vaccination
- To evaluate the immune response (non-S) to SARS-CoV-2 in participants with and without confirmed COVID-19 during the study
- To describe the serological responses to the BNT vaccine candidate in cases of:
 - Confirmed COVID-19
 - Confirmed severe COVID-19
 - SARS-CoV-2 infection without confirmed COVID-19
- To describe the safety, immunogenicity, and efficacy of prophylactic BNT162b2 in individuals with confirmed stable HIV disease
- To describe the safety and immunogenicity of prophylactic BNT162b2 in individuals 16 to 55 years of age vaccinated with study intervention produced by two different manufacturing processes (see under Treatment).

Outcomes/endpoints

Immunogenicity

See pharmacodynamics section for description of immunological methods used in phase 1 and 2 of this study. The same methods are used also in phase 3, but results are not yet available.

Primary Efficacy Endpoints

First primary endpoint: COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up in participants without serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed ≥ 7 days after Dose 2.

Second primary endpoint: COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up in participants with and without evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed ≥ 7 days after Dose 2.

Secondary Efficacy Endpoints

COVID-19 confirmed at least 14 days after Dose 2: COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up in participants either (1) without or (2) with and without serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed ≥ 14 days after Dose 2.

Severe COVID-19: incidence per 1000 person-years of follow-up in participants either (1) without or (2) with and without evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed either (1) ≥ 7 days after Dose 2 or (2) ≥ 14 days after Dose 2.

COVID-19 Case Definitions

Participants who developed any potential COVID-19 symptoms were to contact the site immediately and, if confirmed, to participate in an in-person or telehealth visit as soon as possible (within 3 days of symptom onset and at the latest 4 days after symptom resolution). At the visit (or prior to the visit, if a self-swab was used), investigators were to collect clinical information and results from local standard-of-care tests sufficient to confirm a COVID-19 diagnosis. Investigators were to obtain a nasal swab (mid-turbinate) for testing at a central laboratory using a validated reverse transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR) test (Cepheid; FDA approved under EUA) to detect SARS-CoV-2. If the evaluation was conducted by telehealth, the participant was to self-collect a nasal swab and ship for assessment at the central laboratory. A local nucleic acid amplification test (NAAT) result was only acceptable if it met protocol specified criteria and if a central laboratory result was not available.

Two definitions of SARS-CoV-2 related cases, and SARS-CoV-2 related severe cases, will be considered (for both, the onset date of the case will be the date that symptoms were first experienced by the participant; if new symptoms are reported within 4 days after resolution of all previous symptoms, they will be considered as part of a single illness):

Confirmed COVID-19 (defined for FDA guidance): presence of at least 1 of the following symptoms and SARS-CoV-2 NAAT-positive during, or within 4 days before or after, the symptomatic period, either at the central laboratory or at a local testing facility (using an acceptable test):

- Fever;
- New or increased cough;
- New or increased shortness of breath;
- Chills;
- New or increased muscle pain;
- New loss of taste or smell;
- Sore throat;
- Diarrhoea;
- Vomiting.

The second definition, which may be updated as more is learned about COVID-19, will include the following additional symptoms defined by the CDC:

- Fatigue;
- Headache;
- Nasal congestion or runny nose;
- Nausea.

Confirmed severe COVID-19: confirmed COVID-19 and presence of at least 1 of the following:

- Clinical signs at rest indicative of severe systemic illness (RR ≥ 30 breaths per minute, HR ≥ 125 beats per minute, SpO₂ $\leq 93\%$ on room air at sea level, or PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg);

- Respiratory failure (defined as needing high-flow oxygen, non-invasive ventilation, mechanical ventilation, or ECMO);
- Evidence of shock (SBP <90 mm Hg, DBP <60 mm Hg, or requiring vasopressors);
- Significant acute renal, hepatic, or neurologic dysfunction;
- Admission to an ICU;
- Death.

In addition, evidence of prior infection was determined by virological testing via NAAT on mid-turbinate swab and serological testing for IgG to the SARS-CoV-2 N-antigen. A serological definition will be used for participants without clinical presentation of COVID-19:

- Confirmed seroconversion to SARS-CoV-2 without confirmed COVID-19: positive N-binding antibody result in a participant with a prior negative N-binding antibody result.

In addition, prior infection with SARS-CoV-2 was assessed also at Dose 2 (NAAT) and is being evaluated for up to 24 months. The purpose is to assess persistence of efficacy, explore efficacy against asymptomatic SARS-CoV-2 infections, and ensure safety in both seronegative and seropositive participants.

Sample size

For Phase 2/3, with assumptions of a true VE of 60% after the second dose of investigational product, a total of approximately 164 first confirmed COVID-19 illness cases will provide 90% power to conclude true VE >30% with high probability, allowing early stopping for efficacy at the IA. This would be achieved with 17,600 evaluable participants per group or 21,999 vaccine recipients randomized in a 1:1 ratio with placebo, for a total sample size of 43,998, based on the assumption of a 1.3% illness rate per year in the placebo group, accrual of 164 first primary-endpoint cases within 6 months, and 20% of the participants being non-evaluable or having serological evidence of prior infection with SARS-CoV-2, potentially making them immune to further infection. Dependent upon the evolution of the pandemic, it is possible that the COVID-19 attack rate may be much higher, in which case accrual would be expected to be more rapid, enabling the study's primary endpoint to be evaluated much sooner.

Randomisation and Blinding (masking)

Allocation of participants to vaccine groups were performed through the use of an IRT system (IWR). Participants were randomised 1:1 to active vaccine or placebo.

The trial included participants ≥ 12 years of age, stratified as follows: 12 to 15, 16 to 55 years or >56 years. It was intended that a minimum of 40% of participants were to be enrolled in the >56-year stratum.

The study staff receiving, storing, dispensing, preparing, and administering the study interventions were unblinded. All other study and site personnel, including the investigator, investigator staff, and participants, were blinded to study intervention assignments.

Exceptions to blinding for e.g. DMC activities were described and found acceptable.

Efficacy Analysis Methods

During Phase 2/3, interim analyses were pre-specified in the protocol to be conducted after accrual of at least 62, 92, and 120 evaluable COVID-19 cases, where overwhelming efficacy could be declared if the primary endpoint was met with a posterior probability that the true VE is $>30\%$ (i.e., $\Pr[VE >30\% | \text{data}] >99.5\%$ at an interim analysis or $>98.6\%$ at the final analysis). The success threshold for each interim analysis was calibrated to protect overall type I error at 2.5%. Futility was also assessed, and the study could be stopped for lack of benefit if the predicted probability of demonstrating vaccine efficacy at the final analysis was $<5\%$ at any of the first 2 planned interim analyses. Efficacy and futility boundaries were applied in a nonbinding way. The calculation of posterior probability and the credible interval were adjusted for surveillance time. For subgroup analyses of the primary efficacy endpoint, a 2-sided 95% confidence interval (CI) was calculated. VE is defined as $100\% \times (1 - \text{IRR})$, where illness rate ratio (IRR) is calculated as the ratio of first confirmed COVID-19 illness rate in the vaccine group to the corresponding illness rate in the placebo group. VE is demonstrated if there is convincing evidence (i.e., posterior probability greater than 99.5% at an interim analysis or greater than 98.6% at the final analysis) that the true VE of BNT162b2 is $>30\%$ using a beta-binomial model, where VE represents efficacy for prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 in participants without evidence of prior SARS-CoV-2 infection before and during the vaccination regimen. Participants with positive or unknown NAAT results at any illness visit prior to 7 days after Dose 2 were not included in the evaluation for VE. Cases were counted from 7 days after Dose 2.

The interim analysis was performed for the first primary efficacy endpoint only. Other efficacy data analysed for the interim analysis were summarized with descriptive summary statistics, including COVID-19 case counts in the BNT162b2 and placebo groups on the basis of:

- evidence of prior SARS-CoV-2 infection at baseline per NAAT or N-antigen binding assay
- subgroup status (i.e., age, sex, race, ethnicity baseline SARS-CoV-2 status)
- COVID-19 cases meeting protocol criteria as severe after the first and second doses.

Overwhelming efficacy success criteria were met at the first interim analysis, so further formal interim analyses would not be conducted. The final analysis of all protocol specified primary and secondary efficacy endpoints was pre-specified in the protocol to be conducted after accrual of the final number of COVID-19 cases (at least 164 cases). Subgroup analyses of VE were performed for the primary endpoints and secondary endpoint of severe COVID-19 cases. Additional post hoc analyses of subgroups defined by comorbidity risk assessment were performed. Secondary efficacy was analysed in the same manner as primary efficacy (Section 2.5.4.1.2.2), using the cases definitions for severe COVID-19 and CDC criteria for COVID-19

Statistical methods

The estimands to evaluate the efficacy objectives were based on evaluable populations for efficacy. These estimands estimate the vaccine effect in the hypothetical setting where participants follow the study schedules and protocol requirements as directed. In addition, VE was also analysed by all-available efficacy population.

The evaluable efficacy population included all eligible randomized participants who received all vaccination(s) as randomized, with Dose 2 received within the predefined window (19-42 days after Dose 1), and had no other important protocol deviations as determined by the clinician on or before 7 days after Dose 2. This was the primary analysis population for all efficacy analyses. Additional analyses based on the all-available efficacy populations, including all randomized participants who completed 1 and 2 vaccination doses respectively, were also performed.

The two primary endpoints were tested hierarchically. Key secondary efficacy endpoints were evaluated sequentially in a prespecified order after the primary endpoints were met. Missing data were not imputed for the primary or secondary analyses. Sensitivity analysis of missing laboratory data was performed for the primary endpoint with MNAR assumption.

VE was estimated as follows: $100 \times (1 - \text{IRR})$, where IRR is the calculated ratio of confirmed COVID-19 illness per 1000 person-years follow-up in the active vaccine group to the corresponding illness rate in the placebo group from 7 days after the second dose.

A Bayesian approach was used for the primary and secondary endpoints. A beta prior, beta (0.700102, 1), was used for $\theta = (1-\text{VE})/(2-\text{VE})$. The prior was centred at $\theta = 0.4118$ (VE=30%). The 95% interval for θ is (0.005, 0.964) and the corresponding prior 95% interval for VE is (-26.2, 0.995). The Bayesian approach was not used for the point estimate for VE. At final analysis, efficacy was to be declared if the posterior probability of VE greater than or equal to 30% ("p") > 98.60%.

During Phase 2/3, 4 interim analyses (IAs) were planned to be performed by an unblinded statistical team after accrual of at least 32, 62, 92, and 120 cases. The final analysis was to be performed when 164 cases were observed. However, only one interim analysis was performed, at 94 cases. The final analysis was performed with 170 cases. At the time of the IAs, futility and VE with respect to the first primary endpoint were planned to be assessed. The IA that was performed was successful, as was the final analysis, and results were consistent with the IA.

The success threshold for each interim analysis was to be calibrated to protect overall type I error at 2.5%. The risk of falsely concluding the VE to be above 30% (the type I error rate) with the proposed Bayesian model and over the interim analyses and final analysis under assumption of 30% vaccine efficacy is 0.021 (one sided). Hence the type I error rate for the primary endpoint is controlled. Although only one interim analysis was performed, the overall Type I error (overall probability of success when true VE=30%) was controlled at 0.025 with the originally proposed success/futility boundaries.

Although Bayesian analysis are not usually accepted as confirmatory evidence in pivotal trials, the magnitude of the effect in this study, makes this concern redundant. Hence, the conclusions of the inference are considered robust.

Results

Disposition of All Randomised Subjects – ~38000 Subjects for Phase 2/3 Analysis

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18904) n ^b (%)	Placebo (N ^a =18892) n ^b (%)	Total (N ^a =37796) n ^b (%)
Randomized	18904 (100.0)	18892 (100.0)	37796 (100.0)
Not vaccinated	46 (0.2)	43 (0.2)	89 (0.2)
Vaccinated			
Dose 1	18858 (99.8)	18849 (99.8)	37707 (99.8)
Dose 2	18555 (98.2)	18533 (98.1)	37088 (98.1)
Completed 1-month post-Dose 2 visit (vaccination period)	16902 (89.4)	16804 (88.9)	33706 (89.2)
Discontinued from vaccination period but continue in the study	121 (0.6)	111 (0.6)	232 (0.6)
Discontinued after Dose 1 and before Dose 2	121 (0.6)	107 (0.6)	228 (0.6)

Discontinued after Dose 2 and before 1-month post-Dose 2 visit	0	4 (0.0)	4 (0.0)
Reason for discontinuation from vaccination period			
No longer meets eligibility criteria	48 (0.3)	81 (0.4)	129 (0.3)
Withdrawal by subject	45 (0.2)	9 (0.0)	54 (0.1)
Adverse event	20 (0.1)	12 (0.1)	32 (0.1)
Pregnancy	4 (0.0)	4 (0.0)	8 (0.0)
Physician decision	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
Lost to follow-up	0	2 (0.0)	2 (0.0)
Medication error without associated adverse event	0	1 (0.0)	1 (0.0)
Other	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
Withdrawn from the study	180 (1.0)	259 (1.4)	439 (1.2)
Withdrawn after Dose 1 and before Dose 2	132 (0.7)	164 (0.9)	296 (0.8)
Withdrawn after Dose 2 and before 1-month post-Dose 2 visit	44 (0.2)	84 (0.4)	128 (0.3)
Withdrawn after 1-month post-Dose 2 visit	4 (0.0)	11 (0.1)	15 (0.0)
Reason for withdrawal from the study			
Withdrawal by subject	84 (0.4)	157 (0.8)	241 (0.6)
Lost to follow-up	80 (0.4)	86 (0.5)	166 (0.4)
Adverse event	8 (0.0)	5 (0.0)	13 (0.0)
Death	2 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.0)
Physician decision	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
No longer meets eligibility criteria	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
Medication error without associated adverse event	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Refused further study procedures	0	1 (0.0)	1 (0.0)
Other	3 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.0)

Note : 1 subject was randomised but did not sign informed consent and is not included in any analysis population

Note: because of a dosing error, 2 subjects received an additional dose of BNT162b2 (30µg) and one dose of placebo

Note: HIV-positive subjects are included in this summary but not included in the analysis of the overall study objectives.

a. N=number of randomised subjects in the specified group, or the total sample. This value is the denominator for the percentage calculations

b. n=number of subjects with the specific characteristics

Recruitment

This study is ongoing, and participants are continuing to be enrolled and evaluated in Phase 3.

Subject First Visit: 29 April 2020

Data Cut-off dates:

- 24 August 2020 (Phase 1 safety and immunogenicity data through 1 month after Dose 2)
- 02 September 2020 (Phase 2 safety data 7 days after Dose 2 only)
- 06 October 2020 (Phase 2/3 safety data 1 month after Dose 2 for the first 6610 participants, and available safety data for all 36,855 participants)
- 04 November 2020 (Phase 2/3 first interim analysis for efficacy at 94 cases)

As a result, 44,822 subjects have been enrolled and 43,386 subjects have been randomised at 153 centres, in 6 countries worldwide, including: United States (131 centres, 33,068 subjects), Argentina (1 site, 5,776 subjects), Brazil (2 sites, 2,900 subjects), Turkey (9 sites, 342 subjects), South Africa (4 sites, 800 subjects) and Germany (6 sites, 500 subjects).

Conduct of the study

This study has gone through extensive changes or amendments. The amendments of the phase 1 of the study are deemed acceptable for a dose-finding design. Protocol amendments concerning the phase 3 of the study are overall adequately motivated and acceptable, since they are not expected to affect the conclusions on efficacy. Main Amendments have allowed to include adolescents from 12 to 15 years in the study and added corresponding objectives. Furthermore, secondary efficacy endpoints to include COVID-19 cases that occurred from 14 days after the second dose were added. The SAP was amended twice in line with protocol amendments.

Baseline data

Overall, demographic characteristics were well balanced between study groups.

Demographics (population for the primary efficacy endpoint)^a

	Comirnaty (N=18,242) n (%)	Placebo (N=18,379) n (%)
Sex		
Male	9318 (51.1)	9225 (50.2)
Female	8924 (48.9)	9154 (49.8)
Age (years)		
Mean (SD)	50.6 (15.70)	50.4 (15.81)
Median	52.0	52.0
Min, max	(12, 89)	(12, 91)
Age group		
≥12 through 15 years	46 (0.3)	42 (0.2)
≥16 through 17 years	66 (0.4)	68 (0.4)
≥16 through 64 years	14,216 (77.9)	14,299 (77.8)
≥65 through 74 years	3176 (17.4)	3226 (17.6)
≥75 years	804 (4.4)	812 (4.4)
75 through 85 years	799 (4.4)	807 (4.4)
>85 years	5 (0.0)	5 (0.0)
Race		
White	15,110 (82.8)	15,301 (83.3)
Black or African American	1617 (8.9)	1617 (8.8)
American Indian or Alaska Native	118 (0.6)	106 (0.6)
Asian	815 (4.5)	810 (4.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	48 (0.3)	29 (0.2)
Other ^b	534 (2.9)	516 (2.8)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	4886 (26.8)	4857 (26.4)
Not Hispanic or Latino	13,253 (72.7)	13,412 (73.0)
Not reported	103 (0.6)	110 (0.6)
Comorbidities ^c		
Yes	8432 (46.2)	8450 (46.0)
No	9810 (53.8)	9929 (54.0)

- a. All eligible randomised participants who receive all vaccination(s) as randomised within the predefined window, have no other important protocol deviations as determined by the clinician, and have no evidence of SARS-CoV-2 infection prior to 7 days after Dose 2.
- b. Includes multiracial and not reported.

- c. Number of participants who have 1 or more comorbidities that increase the risk of severe COVID-19 disease
 - Chronic lung disease (e.g., emphysema and chronic bronchitis, idiopathic pulmonary fibrosis, and cystic fibrosis) or moderate to severe asthma
 - Significant cardiac disease (e.g., heart failure, coronary artery disease, congenital heart disease, cardiomyopathies, and pulmonary hypertension)
 - Obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²)
 - Diabetes (Type 1, Type 2 or gestational)
 - Liver disease
 - Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection (not included in the efficacy evaluation)

Baseline comorbidities - safety population 38,000 subjects- at final analysis:

Table 3. Baseline Charlson Comorbidities ~ 3800 Subjects for Phase 2/3 Analysis – Safety Population

Charlson Comorbidity Index Category	Vaccine Group (as Administered)		Total (N ^a =37706) n ^b (%)
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18860) n ^b (%)	Placebo (N ^a =18846) n ^b (%)	
Subjects with any Charlson comorbidity	3934 (20.9)	3809 (20.2)	7743 (20.5)
AIDS/HIV	59 (0.3)	62 (0.3)	121 (0.3)
Any Malignancy	733 (3.9)	662 (3.5)	1395 (3.7)
Cerebrovascular Disease	195 (1.0)	166 (0.9)	361 (1.0)
Chronic Pulmonary Disease	1478 (7.8)	1453 (7.7)	2931 (7.8)
Congestive Heart Failure	88 (0.5)	83 (0.4)	171 (0.5)
Dementia	7 (0.0)	11 (0.1)	18 (0.0)
Diabetes With Chronic Complication	99 (0.5)	113 (0.6)	212 (0.6)
Diabetes Without Chronic Complication	1473 (7.8)	1478 (7.8)	2951 (7.8)
Hemiplegia or Paraplegia	13 (0.1)	21 (0.1)	34 (0.1)
Leukemia	12 (0.1)	10 (0.1)	22 (0.1)
Lymphoma	22 (0.1)	32 (0.2)	54 (0.1)
Metastatic Solid Tumor	4 (0.0)	3 (0.0)	7 (0.0)
Mild Liver Disease	125 (0.7)	89 (0.5)	214 (0.6)
Moderate or Severe Liver Disease	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
Myocardial Infarction	194 (1.0)	188 (1.0)	382 (1.0)
Peptic Ulcer Disease	52 (0.3)	71 (0.4)	123 (0.3)
Peripheral Vascular Disease	124 (0.7)	117 (0.6)	241 (0.6)
Renal Disease	123 (0.7)	133 (0.7)	256 (0.7)
Rheumatic Disease	62 (0.3)	56 (0.3)	118 (0.3)

Note: MedDRA (v23.1) coding dictionary applied.
 Note: HIV-positive subjects are included in this summary but not included in the analyses of the overall study objectives.
 a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
 b. n = Number of subjects with the specified characteristic. Subjects with multiple occurrences within each category are counted only once. For 'Subjects with any Charlson comorbidity', n = number of subjects reporting at least 1 occurrence of any Charlson comorbidity.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (10:04) Source Data: admh Table Generation: 17NOV2020 (16:21)
 (Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
 /nda2_unblinded/C4591001_1A_P3_2MPD2/admh_s002_risk_p3_saf

The study excluded participants who were immunocompromised and those who had previous clinical or microbiological diagnosis of COVID-19. Participants with pre-existing stable disease, defined as disease

not requiring significant change in therapy or hospitalization for worsening disease during the 6 weeks before enrolment, were included as were participants with known stable infection with human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C virus (HCV) or hepatitis B virus (HBV).

Numbers analysed

The disposition of the efficacy populations is described in the Table below. There was an imbalance between the two study groups on the number of subjects excluded from the evaluable efficacy population. The two reasons responsible for this imbalance were “Dosing/administration error, subject did not receive correct dose of vaccine” (n=105 in vaccines and n=3 in placebo) and “IP administered that was deemed not suitable for use by Almac” (n=144 in vaccines and n=0 in placebo). There may be several explanations for this imbalance as listed below:

- As the placebo was a fixed volume of saline, with no dilution required, the likelihood of a dosing error in the placebo group was lower compared to vaccine, which did required dilution.
- An isolated dosing/administrative error event in one clinical centre affecting a higher number of participants receiving BNT162b2 (n=52 participants) has contributed to this imbalance.
- Almac was responsible for determining suitability for use of investigational product that was subject to a temperature excursion. Due to the differences in the required storage conditions (ambient for the placebo versus ultracold for the BNT162b2), temperature excursions were not an issue for the placebo but were for BNT162b2.

The protocol design was such that, if a participant experienced any of the specified trigger symptoms that could indicate COVID-19, a potential COVID-19 illness visit should occur, including obtaining a swab for the central laboratory.

Table 4 Efficacy Populations

	Vaccine Group (as Randomized)		
	BNT162b2 (30 µg) n ^a (%)	Placebo n ^a (%)	Total n ^a (%)
Randomized ^b	21823 (100.0)	21828 (100.0)	43651 (100.0)
Dose 1 all-available efficacy population	21768 (99.7)	21783 (99.8)	43551 (99.8)
Subjects without evidence of infection before Dose 1	20314 (93.1)	20296 (93.0)	40610 (93.0)
Subjects excluded from Dose 1 all-available efficacy population	55 (0.3)	45 (0.2)	100 (0.2)
Reason for exclusion ^c			

Did not receive at least 1 vaccination	54 (0.2)	45 (0.2)	99 (0.2)
Did not provide informed consent	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Dose 2 all-available efficacy population	20566 (94.2)	20536 (94.1)	41102 (94.2)
Subjects without evidence of infection prior to 7 days after Dose 2	18701 (85.7)	18627 (85.3)	37328 (85.5)
Subjects without evidence of infection prior to 14 days after Dose 2	18678 (85.6)	18563 (85.0)	37241 (85.3)
Subjects excluded from Dose 2 all-available efficacy population	1257 (5.8)	1292 (5.9)	2549 (5.8)
Reason for exclusion ^c			
Did not receive 2 vaccinations	1256 (5.8)	1292 (5.9)	2548 (5.8)
Did not provide informed consent	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Evaluable efficacy (7 days) population	20033 (91.8)	20244 (92.7)	40277 (92.3)
Subjects without evidence of infection prior to 7 days after Dose 2	18242 (83.6)	18379 (84.2)	36621 (83.9)
Evaluable efficacy (14 days) population	20033 (91.8)	20243 (92.7)	40276 (92.3)
Subjects without evidence of infection prior to 14 days after Dose 2	18219 (83.5)	18315 (83.9)	36534 (83.7)
Subjects excluded from evaluable efficacy (7 days) population	1790 (8.2)	1584 (7.3)	3374 (7.7)
Subjects excluded from evaluable efficacy (14 days) population	1790 (8.2)	1585 (7.3)	3375 (7.7)
Reason for exclusion ^c			
Randomized but did not meet all eligibility criteria	36 (0.2)	26 (0.1)	62 (0.1)
Did not provide informed consent	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Did not receive all vaccinations as randomized or did not receive Dose 2	1550 (7.1)	1561 (7.2)	3111 (7.1)
within the predefined window (19-42 days after Dose 1)			
Had other important protocol deviations on or prior to 7 days after Dose 2	311 (1.4)	60 (0.3)	371 (0.8)
Had other important protocol deviations on or prior to 14 days after Dose 2	311 (1.4)	61 (0.3)	372 (0.9)
Note: HIV-positive subjects are included in this summary but not included in the analyses of the overall study objectives.			
a. n = Number of subjects with the specified characteristic.			
b. These values are the denominators for the percentage calculations.			
c. Subjects may have been excluded for more than 1 reason.			

Outcomes and estimation

Primary Efficacy Endpoints – Final Analysis

The result for the first primary efficacy analysis is shown in Table 5. VE against confirmed COVID-19 occurring at least 7 days after Dose 2 was 95.0%, with 8 COVID-19 cases in the BNT162b2 group compared to 162 COVID-19 cases in the placebo group.

The vaccine efficacy of BNT162b2 for the same primary efficacy endpoint based on the Dose 2 all-available efficacy population was 95.2%, with 8 and 165 cases in the BNT162b2 and placebo group.

Table 5 Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Subjects Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI ^e)	Pr (VE >30% data) ^f
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198)		Placebo (N ^a =18325)				
	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)			
First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95.0	(90.3, 97.6)	>0.9999

Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 =severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.

Note: Subjects who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.

a. N = number of subjects in the specified group.

b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.

e. Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details.

f. Posterior probability (Pr) was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details

For the second primary efficacy endpoint, VE for BNT162b2 against confirmed COVID-19 was evaluated in participants with or without evidence of prior SARS-CoV-2 infection through 7 days after Dose 2. Cases were counted from 7 days after Dose 2 (Table 6). VE against confirmed COVID-19 occurring at least 7 days after Dose 2 was 94.6%, with 9 and 169 cases in the BNT162b2 and placebo groups respectively.

The vaccine efficacy of BNT162b2 for the same primary efficacy endpoint based on the Dose 2 all-available efficacy population was 94.8%, with 9 and 172 cases in the BNT162b2 and placebo group, respectively.

Table 6 Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 Subjects With or Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI) ^e	Pr (VE >30% data) ^f
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =19965)		Placebo (N ^a =20172)				
	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)			
First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2	9	2.332 (18559)	169	2.345 (18708)	94.6	(89.9, 97.3)	>0.9999

Abbreviations: VE = vaccine efficacy.

a. N = number of subjects in the specified group.

b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.

e. Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details.

f. Posterior probability (Pr) was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details.

However the seropositive subjects were not many: among 38,000 subjects there were 407 individuals seropositive in the vaccine group and 436 in the placebo group in the age strata 16-55 YOA, and 150 individual seropositive in the vaccine group and 152 in the placebo group in the >55 YOA age strata.

All Confirmed Cases of COVID-19 After Dose 1

An analysis of the cases occurring from dose 1 and until dose 2 or 1 week after dose 2 provides information on onset of protection.

All reports of COVID-19 with onset at any time after Dose 1 are accounted for in Table 7, which provides a summary of cases for all participants in the Dose 1 all-available efficacy (modified intention-to-treat) population, regardless of evidence of infection before or during the vaccination regimen. Among these participants, 50 cases of COVID-19 occurred after Dose 1 in the BNT162b2 group compared to 275 cases in the placebo group (Table 7). Notably, in the BNT162b2 group, most cases occurred before Dose 2.

Figure 9 displays cumulative incidence for the first COVID-19 occurrence after Dose 1 among all vaccinated participants based on Dose 1 all-available efficacy (modified intention-to-treat) population. Disease onset appears to track together for BNT162b2 and placebo until approximately 14 days after Dose 1, at which point the curves diverge, with cases steadily accumulating in the placebo group, while remaining virtually flat in the BNT162b2 group. From table 7 and figure 9 it is evident that the first dose offers partial protection, while few cases occur after the second dose.

Table 7 Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Dose 1 All- Available Efficacy Population

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)		Vaccine Group (as Randomized)		VE (%)	(95% CI ^e)
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =21669)	Placebo (N ^a =21686)	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =21669)	Placebo (N ^a =21686)		
	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)		
First COVID-19 occurrence after Dose 1	50	4.015 (21314)	275	3.982 (21258)	82.0	(75.6, 86.9)
After Dose 1 to before Dose 2	39		82		52.4	(29.5, 68.4)
≥10 days after Dose 1 to before Dose 2	6		45		86.7	(68.6, 95.4)
Dose 2 to 7 days after Dose 2	2		21		90.5	(61.0, 98.9)
≥7 Days after Dose 2	9		172		94.8	(89.8, 97.6)

Abbreviations: VE = vaccine efficacy.

a. N = number of subjects in the specified group.

b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from Dose 1 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.

e. Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method (adjusted for surveillance time for overall row).

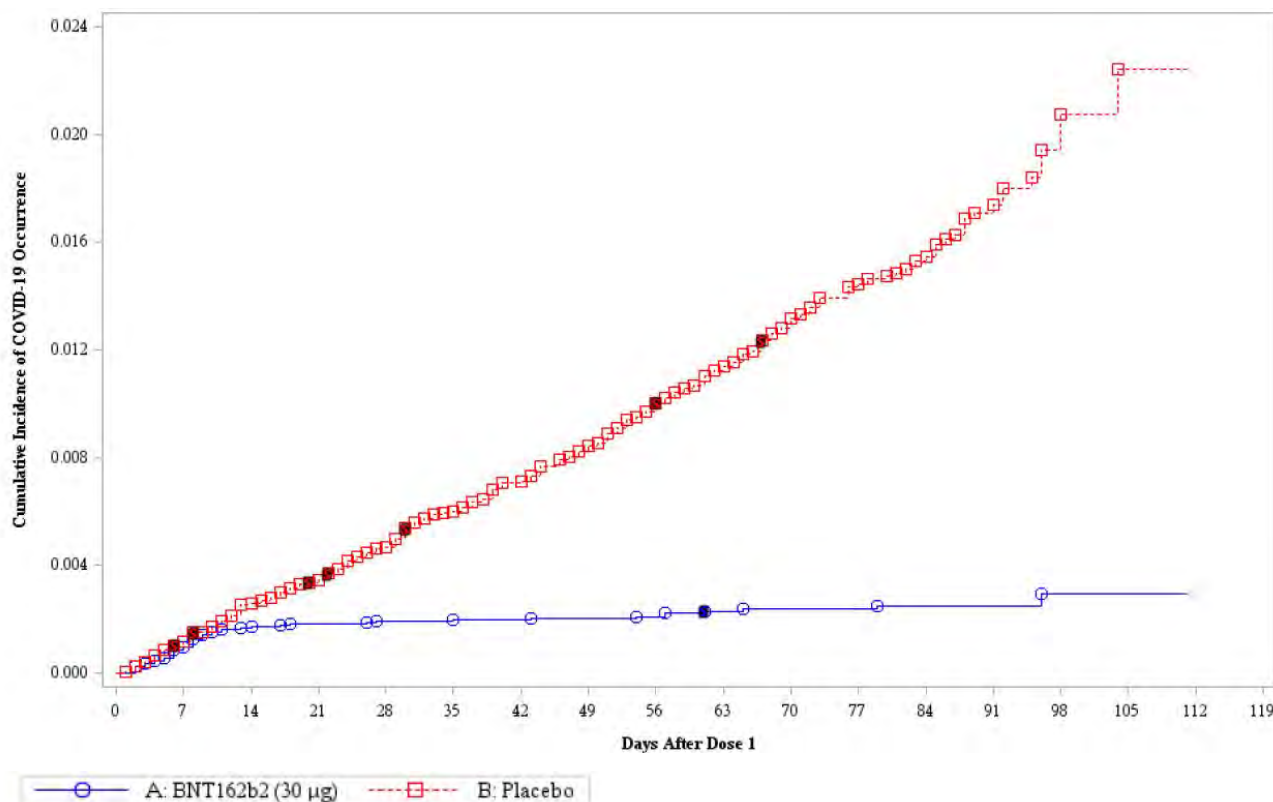


Figure 9. Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence After Dose 1 – Dose 1 All- Available Efficacy Population

Immunogenicity results

The immunogenicity part of study C4591001 are presented in this section and aimed to confirm the conclusions on safety and immunogenicity from phase 1. These are the only immunogenicity results from a larger study population available at this stage, and further results from phase 3 are expected post approval. In addition, any data generated in attempts to establish a serological correlate of protection are expected to be reported when available.

The results of the immunogenicity analyses here reported are generated from the Dose 2 evaluable immunogenicity population; baseline positive participants (by N-binding antibody or positive NAAT at Visit 1) were not excluded from these analyses.

SARS-CoV-2 Neutralizing Titres and S1-Binding IgG Concentrations GMTs/GMCs

At 1 month after Dose 2 (Day 52) of BNT162b2, there were substantial increases in SARS-CoV-2 50% neutralizing GMTs (Figure 10) and S1-binding IgG concentrations (GMCs) (Figure 11). GMTs/GMCs were higher in younger participants (18 to 55 years of age) than in older participants (56 to 85 years of age). Similar trends were observed for the SARS-CoV-2 90% neutralizing GMTs (data not shown in this report).

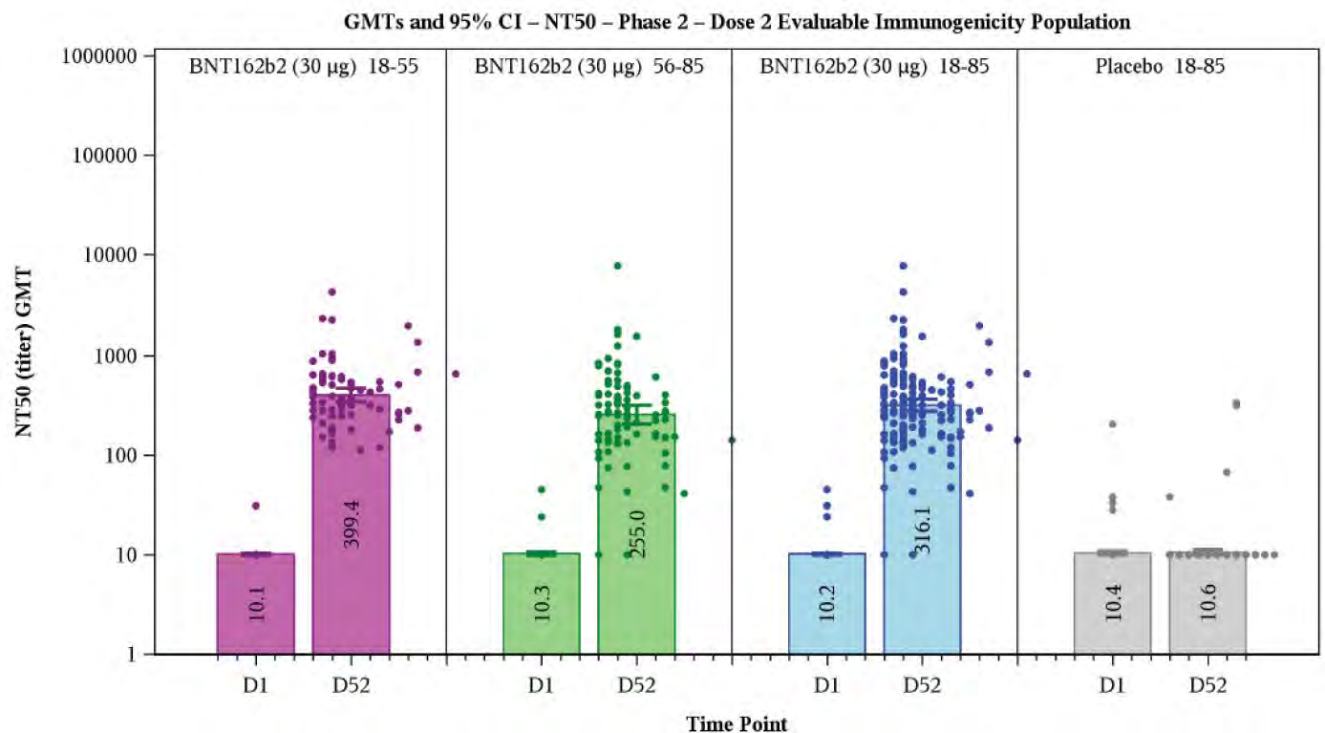


Figure 10. Geometric Mean Titers and 95% CI: SARS-CoV-2 Neutralization Assay – NT50 – Phase 2 – Dose 2 Evaluable Immunogenicity Population

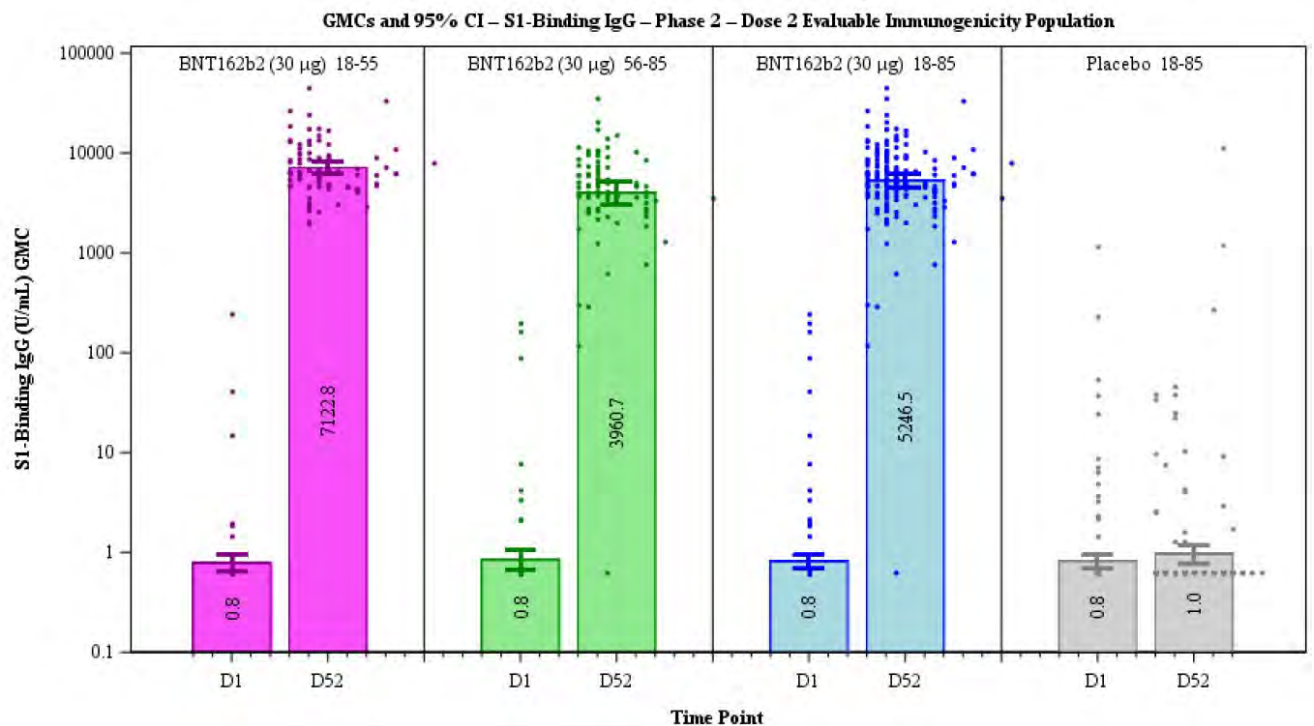


Figure 11. Geometric Mean Concentrations and 95% CI: S1-Binding IgG Level Assay – Phase 2 Dose 2 Evaluable Immunogenicity Population

A few participants in the Dose 2 evaluable immunogenicity population had a positive baseline SARS-CoV-2 status. These SARS-CoV-2 status positive participants were analysed separately from the baseline negative participants. In general, at 1 month after Dose 2 among BNT162b2 recipients, SARS-CoV-2 50% neutralizing GMTs and S1-binding IgG GMCs in participants with a positive baseline SARS-CoV-2 status (n=3) were numerically higher than those observed in participants with a negative baseline SARS-CoV-2 status (n=163).

Ancillary analyses

Vaccine Efficacy by Subgroup

For both primary endpoints, VE was also evaluated for subgroups of participants by age, sex, race/ethnicity, and country, without evidence of prior infection (Table 8). Results for additional age groups are shown in Table 9.

Post hoc analyses of efficacy by risk status were performed. For these analyses, at-risk participants were defined as those who had at least one Charlson Comorbidity Index condition or who were obese (defined as BMI ≥ 30 kg/m²) (table 11). Results for the all-available population were similar; no clinically meaningful differences were observed in VE on the basis of subgroup.

These subgroup analyses are considered of importance. There is no evidence of significantly reduced efficacy in older age groups, i.e. >90% vaccine efficacy even in over 75-year-old subjects, although not statistically significant as there were only few cases in this age stratum. There were no cases in the 16-17-year-old age stratum, but efficacy is not anticipated to be lower in younger age groups compared to the overall study population. Additionally, it is reassuring that other factors, e.g. ethnicity/race, gender did not impact efficacy. Efficacy was not demonstrated in subjects who were

seropositive at baseline, but the subgroup was very small and results are considered inconclusive rather than negative at this stage.

Table 8 Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2, by Subgroup – Subjects Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI ^e)
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198)		Placebo (N ^a =18325)			
	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)		
Overall	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95.0	(90.0, 97.9)
Age group (years)						
16 to 55	5	1.234 (9897)	114	1.239 (9955)	95.6	(89.4, 98.6)
>55	3	0.980 (7500)	48	0.983 (7543)	93.7	(80.6, 98.8)
≥65	1	0.508 (3848)	19	0.511 (3880)	94.7	(66.7, 99.9)
Sex						
Male	3	1.124 (8875)	81	1.108 (8762)	96.4	(88.9, 99.3)
Female	5	1.090 (8536)	81	1.114 (8749)	93.7	(84.7, 98.0)
Race						
White	7	1.889 (14504)	146	1.903 (14670)	95.2	(89.8, 98.1)
Black or African American	0	0.165 (1502)	7	0.164 (1486)	100.0	(31.2, 100.0)
All others ^f	1	0.160 (1405)	9	0.155 (1355)	89.3	(22.6, 99.8)
Ethnicity						
Hispanic/Latino	3	0.605 (4764)	53	0.600 (4746)	94.4	(82.7, 98.9)
Non-Hispanic/non-Latino	5	1.596 (12548)	109	1.608 (12661)	95.4	(88.9, 98.5)
Country						
Argentina	1	0.351 (2545)	35	0.346 (2521)	97.2	(83.3, 99.9)
Brazil	1	0.119 (1129)	8	0.117 (1121)	87.7	(8.1, 99.7)
USA	6	1.732 (13359)	119	1.747 (13506)	94.9	(88.6, 98.2)

Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.

Note: Subjects who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.

- N = number of subjects in the specified group.
- n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.
- Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.
- n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.
- Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.
- All others = American Indian or Alaska native, Asian, Native Hawaiian or other Pacific Islander, multiracial, and not reported race categories.

Table 9 Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2, by Subgroup – Subjects With or Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)					
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =19965)			Placebo (N ^a =20172)		
	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	VE (%)	(95% CI ^e)
First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2						
Overall	9	2.332 (18559)	169	2.345 (18708)	94.6	(89.6, 97.6)
Age group (years)						
16 to 55	6	1.309 (10653)	120	1.317 (10738)	95.0	(88.7, 98.2)
>55	3	1.022 (7892)	49	1.028 (7956)	93.8	(80.9, 98.8)
≥65	1	0.530 (4044)	19	0.532 (4067)	94.7	(66.8, 99.9)
Sex						
Male	4	1.183 (9457)	85	1.170 (9342)	95.3	(87.6, 98.8)
Female	5	1.149 (9102)	84	1.176 (9366)	93.9	(85.2, 98.1)
Race						
White	7	1.975 (15294)	153	1.990 (15473)	95.4	(90.3, 98.2)
Black or African American	0	0.187 (1758)	7	0.188 (1758)	100.0	(30.4, 100.0)
All others ^f	2	0.170 (1507)	9	0.167 (1477)	78.2	(-5.4, 97.7)
Ethnicity						
Hispanic/Latino	3	0.637 (5074)	55	0.638 (5090)	94.5	(83.2, 98.9)
Non-Hispanic/non-Latino	6	1.681 (13380)	114	1.693 (13509)	94.7	(88.1, 98.1)
Country						
Argentina	1	0.366 (2664)	36	0.367 (2684)	97.2	(83.5, 99.9)
Brazil	2	0.134 (1274)	8	0.132 (1257)	75.4	(-23.5, 97.5)
USA	6	1.816 (14141)	124	1.830 (14287)	95.1	(89.1, 98.2)
South Africa	0	0.015 (362)	1	0.015 (363)	100.0	(-3818.9, 100.0)
Prior SARS-CoV-2 Status						
Positive at baseline ^g	1	0.056 (526)	1	0.060 (567)	-7.1	(-8309.9, 98.6)
Negative at baseline but positive prior to 7 days after Dose 2 ^h	0	0.003 (27)	1	0.004 (34)	100.0	(-6004.9, 100.0)
Negative prior to 7 days after Dose 2 ⁱ	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95.0	(90.0, 97.9)
Unknown	0	0.059 (595)	5	0.060 (596)	100.0	(-9.6, 100.0)

Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; VE= vaccine efficacy.

a. N = number of subjects in the specified group.

b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.

e. Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

f. All others = American Indian or Alaska native, Asian, Native Hawaiian or other Pacific Islander, multiracial, and not reported race categories.

g. Positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19.

h. Negative N-binding antibody result and negative NAAT result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 2 or at unscheduled visit, if any, prior to 7 days after Dose 2.

i. Negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1 and Visit 2, and negative NAAT result at unscheduled visit, if any, prior to 7 days after Dose 2.

Table 10 Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2, by Requested Subgroup – Subjects Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)					
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198)		Placebo (N ^a =18325)		VE (%)	(95% CI ^e)
	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)		
Overall	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95.0	(90.0, 97.9)
Age group (years)						
12 to 15	0	0.000 (14)	0	0.000 (13)	NE	(NE, NE)
16 to 17	0	0.002 (52)	0	0.003 (55)	NE	(NE, NE)
18 to 64	7	1.703 (13497)	143	1.708 (13563)	95.1	(89.6, 98.1)
65 to 74	1	0.406 (3074)	14	0.406 (3095)	92.9	(53.1, 99.8)
≥75	0	0.102 (774)	5	0.106 (785)	100.0	(-13.1, 100.0)
Race						
White	7	1.889 (14504)	146	1.903 (14670)	95.2	(89.8, 98.1)
Black or African American	0	0.165 (1502)	7	0.164 (1486)	100.0	(31.2, 100.0)
American Indian or Alaska native	0	0.011 (100)	1	0.010 (96)	100.0	(-3429.0, 100.0)
Asian	1	0.092 (764)	4	0.093 (769)	74.6	(-156.6, 99.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0.006 (46)	1	0.003 (29)	100.0	(-2266.9, 100.0)
Multiracial	0	0.042 (414)	1	0.036 (359)	100.0	(-3231.3, 100.0)
Not reported	0	0.010 (81)	2	0.012 (102)	100.0	(-563.3, 100.0)

Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.

Note: Subjects who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.

a. N = number of subjects in the specified group.

b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.

e. Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

Table 11 Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2, by Risk Status – Subjects Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

Efficacy Endpoint Subgroup	Vaccine Group (as Randomized)					
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198)			Placebo (N ^a =18325)		
	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	VE (%)	(95% CI ^e)
First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2						
Overall	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95.0	(90.0, 97.9)
At risk ^f						
Yes	4	1.025 (8030)	86	1.025 (8029)	95.3	(87.7, 98.8)
No	4	1.189 (9381)	76	1.197 (9482)	94.7	(85.9, 98.6)
Age group (years) and at risk						
16-64 and not at risk	4	0.962 (7671)	69	0.964 (7701)	94.2	(84.4, 98.5)
16-64 and at risk	3	0.744 (5878)	74	0.746 (5917)	95.9	(87.6, 99.2)
≥65 and not at risk	0	0.227 (1701)	7	0.233 (1771)	100.0	(29.0, 100.0)
≥65 and at risk	1	0.281 (2147)	12	0.279 (2109)	91.7	(44.2, 99.8)
Obese ^g						
Yes	3	0.763 (6000)	67	0.782 (6103)	95.4	(86.0, 99.1)
No	5	1.451 (11406)	95	1.439 (11404)	94.8	(87.4, 98.3)
Age group (years) and obese						
16-64 and not obese	4	1.107 (8811)	83	1.101 (8825)	95.2	(87.3, 98.7)
16-64 and obese	3	0.598 (4734)	60	0.609 (4789)	94.9	(84.4, 99.0)
≥65 and not obese	1	0.343 (2582)	12	0.338 (2567)	91.8	(44.5, 99.8)
≥65 and obese	0	0.165 (1265)	7	0.173 (1313)	100.0	(27.1, 100.0)
Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.						
Note: Subjects who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.						
a. N = number of subjects in the specified group.						
b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.						
c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.						
d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.						
e. Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.						
f. At risk is defined as having at least one of the Charlson Comorbidity Index (CMI) category or obesity (BMI ≥30 kg/m ²).						
g. Obese is defined as BMI ≥30 kg/m ² .						

Vaccine efficacy by different age subgroup is shown below in line with the information included in the SmPC.

Vaccine efficacy – First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2, by age subgroup – participants without evidence of infection and participants with or without evidence of infection prior to 7 days after Dose 2 – evaluable efficacy (7 days) population

First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 in participants without evidence of prior SARS-CoV-2 infection*			
Subgroup	COVID-19 mRNA Vaccine N^a=18,198 Cases n1^b Surveillance time^c (n2^d)	Placebo N^a=18,325 Cases n1^b Surveillance time^c (n2^d)	Vaccine efficacy % (95% CI)^f
All subjects ^e	8 2.214 (17,411)	162 2.222 (17,511)	95.0 (90.0, 97.9)
16 to 64 years	7 1.706 (13,549)	143 1.710 (13,618)	95.1 (89.6, 98.1)
65 years and older	1 0.508 (3848)	19 0.511 (3880)	94.7 (66.7, 99.9)
65 to 74 years	1 0.406 (3074)	14 0.406 (3095)	92.9 (53.1, 99.8)
75 years and older	0 0.102 (774)	5 0.106 (785)	100.0 (-13.1, 100.0)

Note: Confirmed cases were determined by Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) and at least 1 symptom consistent with COVID-19 [*Case definition: (at least 1 of) fever, new or increased cough, new or increased shortness of breath, chills, new or increased muscle pain, new loss of taste or smell, sore throat, diarrhoea or vomiting.]

* Participants who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (i.e., N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by nucleic acid amplification tests (NAAT) [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.

- N = number of participants in the specified group.
- n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.
- Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.
- n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.
- No confirmed cases were identified in participants 12 to 15 years of age.
- Confidence interval (CI) for vaccine efficacy is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted to the surveillance time.

Vaccine efficacy for Severe COVID-19 cases, Final analysis

Among participants without evidence of SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen, the estimated VE against severe COVID-19 occurring at least 7 days after Dose 2 was 66.4%, with 1 and 3 cases in the BNT162b2 and placebo groups respectively (Table 12). The posterior probability for the true vaccine efficacy greater than 30% is 74.29%, which did not meet the prespecified success criterion of >98.6% for this endpoint due to the small number of severe cases observed after Dose 2 in the study.

Consequently, statistical testing of subsequent secondary endpoints (i.e., the additional secondary endpoints related to severe disease with pre-specified control of overall type 1 error) ended. However, descriptive summaries for the additional endpoints were provided.

Table 12 Vaccine Efficacy – First Severe COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Subjects Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)				VE (%)	(95% CI ^e)	Pr (VE >30% data) ^f
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198)		Placebo (N ^a =18325)				
	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)			
First severe COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2	1	2.215 (17411)	3	2.232 (17511)	66.4	(-124.8, 96.3)	0.7429

Abbreviations: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; VE = vaccine efficacy.

Note: Subjects who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (ie, N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.

a. N = number of subjects in the specified group.

b. n1 = Number of subjects meeting the endpoint definition.

c. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all subjects within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

d. n2 = Number of subjects at risk for the endpoint.

e. Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details.

f. Posterior probability (Pr) was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time. Refer to the statistical analysis plan, Appendix 2, for more details.

Summary of main study

The following table summarise the efficacy results from the main study supporting the present application. This summary should be read in conjunction with the discussion on clinical efficacy as well as the benefit risk assessment (see later sections).

Table 13 Summary of Efficacy for trial C4591001

Title: A Phase 1/2/3, Placebo-Controlled, Randomized, Observer- Blind, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of SARS-COV-2 RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals				
Study identifier	C4591001			
Design	Phase 1/2/3 randomized, observer-blind, placebo-controlled			
	<table border="1"> <tr> <td>Follow-up for efficacy</td> <td>Until nov 14, 2020</td> </tr> <tr> <td>Follow-up for safety</td> <td>At least 1 month, median 2 months</td> </tr> </table>	Follow-up for efficacy	Until nov 14, 2020	Follow-up for safety
Follow-up for efficacy	Until nov 14, 2020			
Follow-up for safety	At least 1 month, median 2 months			
Hypothesis	Superiority of vaccine vs placebo for vaccine efficacy			
Treatments groups	Active arm BNT162b2 (30 µg), 2 doses, 21 days apart, randomized 22 000			

	Control arm		Saline placebo, 2 doses, 21 days apart, randomized 22 000
Endpoints and definitions	First Primary endpoint	VE-7d-no-SARS-Cov-2	COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up in participants without evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed ≥ 7 days after Dose 2
	Second Primary endpoint	VE-7d-no/yes-SARS-Cov-2	COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up in participants with and without evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed ≥ 7 days after Dose 2.
	Secondary Endpoint	VE-14d-no/yes-SARS-Cov-2	COVID-19 confirmed at least 14 days after Dose 2: COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up in participants either (1) without or (2) with and without evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed ≥ 14 days after Dose 2
	Secondary Endpoint	VE-7d/14d-no-no/yes-SARS-Cov-2-Severe	Severe COVID-19: incidence per 1000 person-years of follow-up in participants either (1) without or (2) with and without evidence of past SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen – cases confirmed either (1) ≥ 7 days after Dose 2 or (2) ≥ 14 days after Dose 2
Database lock	November 14, 2020		

Results and Analysis

Analysis description	Primary Analysis		
Analysis population	Per protocol, Evaluable Efficacy population		
Effect estimate per comparison $VE = 100 \times (1 - IRR)$ $IRR = \text{caseN} / \text{groupN}$ Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time., Posterior probability (Pr) was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time.	Primary endpoint	VE-7d-no-SARS-CoV-2 Evaluable Efficacy population	Cases in Active arm N=8/18198 Cases in Placebo arm N=162/18325
		Vaccine Efficacy VE %	95.0
		95% Credible Interval	90.3, 97.6
		Pr (VE >30% data)	>0.9999
	Co-Primary	VE-7d-no/yes-SARS-CoV-2 Evaluable Efficacy population	Cases in Active arm N=9/18559 Cases in Placebo arm N=169/18708
		Vaccine Efficacy VE %	94.6
		95% Credible Interval	89.9, 97.3

		Pr (VE >30% data)	>0.9999
	Secondary endpoint	VE-14d-no- SARS-CoV-2	Cases in Active arm N=8/18175 Cases in Placebo arm N= 139/18261
		Vaccine Efficacy VE %	94.2
		95% Credible Interval	88.7, 97.2
		Pr (VE >30% data)	>0.9999
	Secondary endpoint	VE-14d-no/yes- SARS-CoV-2	Cases in Active arm N=8/19965 Cases in Placebo arm N= 144/20171
		Vaccine Efficacy VE %	94.4
		95% Credible Interval	89.1, 97.3
		Pr (VE >30% data)	>0.9999
	Secondary endpoint	VE-7d-no-SARS-CoV-2-Severe	Cases in Active arm N= 1/18198 Cases in Placebo arm N= 3/18325
		Vaccine Efficacy VE %	66.4
		95% Credible Interval	-124.8, 96.3
		Pr (VE >30% data)	0.7429
Notes	Subgroup analyses support the overall results, e.g. elderly and patients with risk factors appear to be protected as well.		

2.5.3. Discussion on clinical efficacy

Design and conduct of clinical studies

The efficacy of the selected vaccine BNT162b2 was investigated in one pivotal trial, BNT162-02 study. This is a phase 1/2/3, multicentre, multinational, randomized, placebo-controlled, observer blind, dose finding, vaccine candidate efficacy and safety study in subjects that are healthy or have clinically stable comorbidities. Safety and immunogenicity data generated during the phase 1 portion of this study supported the selection of BNT162b2 at 30 µg, as a prime/boost regimen (separated by 21 days) as the vaccine candidate to proceed into Phase 2/3.

Phase 2/3 was designed to evaluate the efficacy of BNT162b2, and to provide additional safety and immunogenicity data in a larger population. The study design for the pivotal phase 3 study is overall acceptable and in line with applicable guidelines. In the Phase 2/3 portion, approximately 44,000 participants were randomised equally and were to receive 2 doses of COVID-19 mRNA Vaccine or placebo separated by 21 days. The efficacy analyses included participants that received their second vaccination within 19 to 42 days after their first vaccination. Participants are planned to be followed for

up to 24 months after Dose 2, for assessments of safety and efficacy against COVID-19. It is an observer-blind study, which is considered acceptable as placebo and vaccine differed in appearance. Randomisation and blinding were considered acceptable.

Overall inclusion and exclusion criteria are acceptable and the study population is considered representative of the target population for vaccination, including subjects at higher risk of severe disease, i.e. age above 65 years (>20% with no upper age limit) and relevant underlying diseases (46%, e.g. obesity, chronic pulmonary diseases, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease). Immunocompromised subjects and pregnant or breastfeeding women were excluded from the study. Subjects with known stable infection with HIV, HBV, HCV could be enrolled. Further, individuals who had previous clinical or microbiological diagnosis of COVID-19 were excluded, since the natural infection would affect the immunogenicity of the vaccine.

The study mainly recruited in the USA, but other sites worldwide were also included.

The primary endpoint (laboratory confirmed symptomatic COVID-19 in participants with no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 7 days after receipt of the second dose, and then in all participants regardless of serostatus) is considered relevant for the purpose of establishing vaccine efficacy.

SARS-CoV-2 genomic RNA has been detected in nasal swab samples using Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 PCR assay on the GeneXpert Molecular Diagnostic System. This method detects 2 structural genes of SARS-CoV-2: E and N2. A validation of this method was performed, and in addition the test was issued a EUA by FDA. In order to assess the analytical detection limit, live virus and commercial control (AccuPlex™ SARS-CoV-2) were used. Clinical sensitivity and specificity were evaluated in comparison with results obtained using another FDA authorised real-time RT-PCR method with positive or negative clinical specimens and pre-pandemic samples. Results showed that Cepheid Xpert Xpress PCR assay is a sensitive and specific method for the detection of SARS-CoV-2 RNA in nasal swabs. The positive rate of self-swab is similar to site-swab, 3.7% and 4.7% positive from self-swab and site-swab respectively in the BNT162b2 group.

The third main secondary endpoint evaluated vaccine efficacy against severe cases of the disease (defined as confirmed COVID-19 with the presence of at least one of pre-defined severity criteria), to determine whether the vaccine decreased the incidence of confirmed severe COVID-19 in participants with no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection, 7 to 14 days after the second dose. Prevention of severe disease is an important endpoint, but the relative rarity of severe cases would require either a very large study population and/or a very long study duration to be certain to achieve sufficient statistical power. Therefore, it is acceptable as a secondary endpoint.

The immunogenicity secondary and exploratory endpoints are considered acceptable.

This is an event-driven study. This case-driven approach is deemed appropriate as the rate of accumulation of cases was not certain which could allow a rapid assessment of efficacy in case of a high attack rate. With assumptions of a true VE of 60% after the second dose of investigational product, a total of approximately 164 first confirmed COVID-19 illness cases will provide 90% power to conclude true VE >30% with high probability, allowing early stopping for efficacy at the IA. The randomisation procedure is considered appropriate to control confounding factors.

The statistical methods are overall acceptable. The Bayesian approach used is not expected to affect the decisions from the hypothesis testing procedure. For consistency and ease of interpretation, the Clopper Pearson confidence intervals will be included in the SmPC rather than the Bayesian credible intervals. Of the four pre-planned interim analyses only one was performed, and the final analysis was also submitted. These analyses give highly consistent results with VE far from the null hypothesis limit

of 30%. Confidence intervals were not adjusted for multiplicity, which is considered acceptable in this context.

While it could be argued that alpha could be allocated according to a group sequential design, since no failed interim analysis has been performed, the alpha allocated to the interim analysis may be recycled to the final analysis. Hence the final analysis could have been performed at full alpha level and the coverage probability of the “naïve” confidence interval is therefore considered correct.

The interim and final analyses are conducted in an evaluable efficacy population of participants who receive the two doses within the predefined window and excluding subjects with other major protocol deviation, in order to obtain a best-case estimate of vaccine efficacy. However, this approach could result in bias due to exclusion of subjects. For this reason, sensitivity analyses assessing VE based on all laboratory-confirmed cases with symptom onset at any time after the first dose (dose 1 all-available efficacy population) and 7 days after the second dose (dose 2 all-available efficacy population) have been performed without excluding participants with major protocol deviations.

Overall, the study report including the final analysis is considered adequate. This is not the final report for the study, as the study is expected to continue for a total of 24 months.

Baseline data

At the cut-off date of 14 November 2020, the disposition of the 38,000 participants were similar in the BNT162b2 and placebo groups. Overall, 0.2% of participants did not receive study vaccine. A small percentage of participants discontinued study vaccine after Dose 1 and before Dose 2 (0.6%). The reasons for discontinuation were also balanced. The most frequently reported reasons for discontinuation included: no longer meets eligibility criteria (0.3% BNT162b2; 0.4% placebo); the most common reason was previous clinical or microbiological diagnosis of COVID-19, withdrawal by participant, and AEs (0.1% in both treatment groups).

The distribution of demographics and other baseline characteristics was similar between both arms among participants without evidence of infection up to 7 days after dose 2 in the final analysis evaluable efficacy population. Overall, most participants were White (82.8%) and non-Hispanic/non-Latino (72.7%) (26.8% of Hispanic/Latino ethnicity), median age was 52.0 years, and approximately 49% were female. There were 42.6% of participants in the older age group (>50 years), 26% of participants over 65 years of age and 0.7% (112 subjects) of participants adolescents (12-17 years). In 75-85 years and >85 years age groups, 837 and 5 participants respectively had been vaccinated with BNT162b2 (Dose 2 all-available efficacy).

Across both treatment groups, 20.5% had any comorbidity (per the Charlson comorbidity index). The most frequently reported comorbidities were diabetes (with and without chronic complications, 8.4%) and pulmonary disease (7.8%) and were reported at similar frequencies in each group. Obese participants made up 35.1% of the safety population. Overall, 120 subjects were HIV-positive and were evenly distributed between treatment groups.

Efficacy data and additional analyses

The population for the analysis of the primary efficacy endpoint included 36,621 participants 12 years of age and older (18,242 in the Vaccine group and 18,379 in the placebo group) who did not have evidence of prior infection with SARS-CoV-2 through 7 days after the second dose.

The first interim analysis for vaccine efficacy (VE) was conducted on 08-Nov-2020 by an IDMC. The data cut-off date was 04-Nov-2020, when a total of 94 confirmed COVID-19 cases were accrued. There were 4 COVID-19 cases in the BNT162b2 group compared to 90 COVID-19 cases reported in the

placebo group. These data gave a vaccine efficacy of 95.5% (95%CI: 88.8%, 97.5%) among participants without evidence of infection up to 7 days after Dose 2, and a >99.99% posterior probability for the true vaccine efficacy greater than 30% conditioning on available data. Participants included in the first interim analysis were also included in the final analysis.

The date for data cut-off for the final efficacy analysis was November 14, 2020, when a total of 170 confirmed COVID-19 cases were accrued.

The protective efficacy in subjects without prior evidence of SARS-CoV-2 infection from 7 days after dose 2 was high, 95.0% (95% CI: 90.0; 97.9) in the primary efficacy population (8 cases and 162 cases in the BNT162b2 and placebo groups, respectively). The posterior probability of >99.99% for the true VE greater than 30% met the pre-specified success criterion of >98.6% for this endpoint.

Among participants without evidence of SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen, VE against confirmed COVID-19 occurring at least 14 days after dose 2 was 94.2%, 95%CI (88.7%, 97.2%) (8 and 139 cases in the BNT162b2 and placebo groups respectively) with a posterior probability (VE≥30%/data) of >99.99%.

Slightly more subjects in the placebo group had symptoms of COVID-19 without being a confirmed case by PCR. This is also reflected in slightly more subjects in the placebo arm with result not available from the swab. Sensitivity analysis of missing laboratory data was performed for the primary endpoint with the available data, assuming a higher than the observed case rate when imputing missing efficacy endpoints from participants in the BNT162b2 group only, to reflect potentially unknowable missing not at random (MNAR) effects that are unfavourable for efficacy results of the study. 500 imputations were performed that were generated using SAS PROC MI Fully Conditional Specification (FCS) method. Each imputation filled in the missing laboratory results based on a logistic regression model at the subject level. VE after imputation was over 80% also with up to 15-fold increase of positivity rate applied to the BNT162b2 group. Hence, there is no concern that this slight imbalance has introduced any significant bias to the results presented below.

The 2-dose schedule is considered justified both based on immune responses and on the actual efficacy results. In dose 1 all-available efficacy (mITT) population, regardless of evidence of infection before or during the vaccination regimen, 50 cases of COVID-19 occurred after Dose 1 in the BNT162b2 group (n=21,314 subjects) compared to 275 cases in the placebo group (n=21,258 subjects). Notably, in the BNT162b2 group, most cases (36/(50)) occurred before Dose 2. The estimated VE against confirmed COVID-19 occurring after dose 1 was 82% (2-sided 95% CI: 75.6 %, 86.9%), with an estimated VE of 52.4% (2-sided 95% CI: 29.5%, 68.4%) against confirmed COVID-19 occurring after dose 1 but before dose 2.

The cumulative incidence curves for the first COVID-19 occurrence after dose 1 (all-available efficacy population) showed that COVID-19 disease onset seems to occur similarly for both BNT162b2 and placebo groups until approximately 14 days after Dose 1, then cumulative curves diverge with more cases accumulating in the placebo group than in the BNT162b2 group. During the follow-up time of approximately 2 months post-dose 2, the BNT162b2 cumulative curve is stable which would not suggest waning protection. A longer follow-up is necessary to investigate the duration of the efficacy of the vaccine in protecting against the disease.

For both primary endpoints, no clinically meaningful differences in VE by subgroup were observed by age group, country, ethnicity, sex, or race in the dose 2 evaluable efficacy population, with VE estimates that ranged from 91.2% to 100.0%. Efficacy was consistent across relevant subgroups.

The results in elderly are of great importance, as increasing age is an identified risk factor for severe disease and death. The results from this study are therefore reassuring suggesting a high protective efficacy in subjects ≥65 years of age (95%, 95% CI: 66.8; 99.9). There was no indication of

decreasing efficacy in subjects ≥ 75 years although the number of cases was small (0 in the vaccine group and 5 in placebo). In addition, the number of subjects > 85 YOA is very limited (5 subjects) hence the impact of immunosenescence on vaccine efficacy in these very old individuals remain uncertain.

Among participants without prior evidence of SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen, VE for participants at risk of severe COVID-19 including those with 1 or more comorbidities that increase the risk of severe COVID-19 (e.g. asthma, obese with body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m², chronic pulmonary disease, diabetes mellitus, hypertension) was 95.3%, as compared with 94.7% for those not at risk. VE for participants ≥ 65 years of age and at risk was 91.7%, as compared with 100% for those ≥ 65 years of age and not at risk. VE was similar in obese (95.4%) and non-obese (94.8%) participants. The VE by comorbidity status are as follows: cardiovascular (VE 100.0 (-0.8, 100.0)), Chronic pulmonary disease (93.0 (54.1, 99.8)), diabetes (94.7 (66.8, 99.9)), Hypertension (95.4 (82.6, 99.5)).

Severe disease cases were uncommon in the study: 1 case in the vaccine group and 4 cases in the placebo group (one case in the all evaluable population) after 7 days post second vaccination. None of the severe cases were baseline positive for SARS-CoV-2.

In the evaluable efficacy population, subjects without evidence of prior SARS-CoV-2 infection, the estimated VE against severe COVID-19 occurring at least 7 days after dose 2 was 66.4% (95% CI: -124.8%: 96.3%). The posterior probability for the true VE greater than 30% is 74.29% (7 days) and 74.32% (14 days), which did not meet the pre-specified success criterion for this endpoint, therefore no reliable conclusion can be drawn at this stage. While data on severe COVID-19 are limited, the experience with other vaccines (rotavirus and influenza vaccines with known efficacy against mild disease but better efficacy against severe disease) coupled with the high observed vaccine efficacy observed for BNT162b2 on all COVID-19 cases in populations with any comorbidity gives reassurance that the vaccine is likely to prevent severe disease. However, a precise estimate of its protective effect is presently lacking. The final study report may include additional data to the extent that the study is continued in a randomised fashion with a placebo group.

The second primary endpoint -VE in participants with and without prior evidence of SARS-CoV-2 infection- yielded similar results as the one in the population excluding those without evidence of prior infection. However, analysis is largely driven by events in subjects without evidence of prior infection, and therefore does not provide additional information.

It is not possible to conclude on vaccine efficacy in subjects with prior COVID-19, or signs of infection with SARS-CoV2 because only a small number of subjects were found to be seropositive at baseline (approximately 550 in each vaccine and placebo group), and only 2 cases of disease were reported in this subset (1 in each group). Further data may become available as the trial proceeds, but it is unlikely that the study will be able to deliver conclusive evidence for a number of reasons (e.g. it is very likely that the number of subjects seropositive will remain limited, and that there will be a lower incidence of disease in seropositive placebo recipients compared to seronegative placebo recipients due to existing partial protection). The extent of additional protection in seropositive subjects is presently uncertain. Effectiveness studies may give us some information on this regard.

Genome sequencing of the SARS-CoV-2 strains in the BNT162b2 vaccine and placebo groups has not been performed. However, this work is planned by the Applicant.

The primary analysis of efficacy was conducted when the pre-defined number of 164 COVID-19 cases had occurred. This correspond to about 1.5 months of median follow-up time duration after completion of the full vaccination regimen. Therefore, available efficacy data are limited in term of follow-up duration, and the efficacy of the vaccine over longer-time remains unknown. Data are expected to become available post-authorisation.

Immune responses in terms of neutralising antibodies were measured in the phase 1 and 2 part of the study. Overall, the immune responses measured in the phase 1 and 2 part of the pivotal study are consistent and in line with the phase 1 study BNT162-01 results. As expected, both neutralising antibody levels and S-protein binding antibody levels were higher in the youngest age stratum compared to the older age stratum. Serum titres in vaccinated subjects were numerically higher compared to human convalescent sera, up to 1 month after dose 2. There is presently no established correlate of protection.

Very limited results by baseline serostatus were provided, but updated immunogenicity data is expected to become available.

Cell mediated immune responses were demonstrated in the phase 1 part of the study as well as in the other phase 1/2 study BNT162-01, but in a small cohort of subjects only. A clear Th1-polarised response, i.e. IFN γ /IL-2 ICS and limited IL-4 ICS was shown, which is reassuring in terms of lack of VAED.

In total 14 adolescents aged 12-15 years were included in the vaccine group and 13 in the placebo group, and 52 adolescents aged 16-17 years in the vaccine and 55 in the placebo group. Vaccine efficacy could not be estimated for these subjects as no cases of disease were reported. No immune response data are available. However extrapolation of efficacy is possible from young adults because, from an immune system perspective, adolescents do not differ from young adults, thus there are no reasons to believe that the vaccine will not be as efficacious at least in the age subgroup proposed for the current indication (>16 years).

At cut-off date (14-Nov-2020), 120 subjects HIV positive were vaccinated with BNT162b2. Immunogenicity and efficacy data are not available at this time but will be provided post-authorisation.

Additional efficacy data needed in the context of a conditional MA

The final clinical study report for study C4591001 will be submitted no later than December 2023 and is subject to a specific obligation laid down in the MA.

2.5.4. Conclusions on clinical efficacy

Excellent vaccine efficacy (preventing symptomatic COVID-19) was shown in subjects without evidence of prior SARS-Cov2 infection (VE 95.0% (95% CI: 90.3%, 97.6%), which was consistent across relevant subgroups. It is likely that the vaccine also protects against severe COVID-19, though these events were rare in the study, and statistically certain conclusion cannot be drawn. It is presently not known if the vaccine protects against asymptomatic infection, or its impact on viral transmission. The duration of protection is not known.

The CHMP considers the following measures necessary to address the missing efficacy data in the context of a conditional MA:

- The final clinical study report will be submitted no later than December 2023 and is subject to a specific obligation laid down in the MA. This will provide long-term data.

Regarding missing data to confirm efficacy in subpopulations that were not studied or whose data are limited please refer to sections 2.7 and 3.3.

2.6. Clinical safety

The candidate vaccine BNT162b2 at 30 µg given twice 21 days apart was assessed a first-in-human (FIH) study in April 2020 in Germany (BNT162-01) and a Phase 1/2/3 study (C4591001) was initiated shortly afterwards in the United States (US). Hence, the safety data base for BNT162b2 constitutes of two Phase 1 studies (BNT162-01 and C4591001) and one Phase 2/3 study still ongoing (C4591001).

The cut-off for safety data included in this assessment is 14 November 2020.

The two Phase 1 trials (BNT162-01 and C4591001) are described in previous sections. Study C4591001 was initially started as a Phase 1/2 study in the USA and was then amended to expand to a global Phase 3 study.

Phase 2/3 of Study C4591001 included subjects that were stratified into two age groups: 18-55 years and >55-85 years. The Phase 3 part however was subsequently amended (6 Sept 2020 protocol amendment) to include subjects from 16 years of age in the younger age group (and then from 12 years of age) and subjects >85 years of age in the older age group.

AEs were collected during the Phase 2/3 study from the signing of the informed consensus document through and including 1 month after Dose 2 (visit no. 3). In addition, in all follow-up visits where blood samples for immunogenicity data are taken, any AEs and SAEs as appropriate occurring up to 48 hours were recorded after each visit. Immunogenicity follow-up is planned to occur during that period with visits 1-month, 6-months, 12-months and 24-months post the first vaccination. AEs are categorized by frequency, maximum severity, seriousness, and relationship to study intervention using SOC and PT according to MedDRA. SAEs are recorded for up to 6 months after Dose 2 (ongoing at the time of this submission). In addition, any potential COVID-19 illness will lead to extra visits followed by convalescent visits. At the cut-off date 14-Nov-20, the longest follow-up time available was 12-13 weeks after Dose 2 (N=780: N=382 BNT162b2 and N=398 placebo).

Overall the study enrolled Phase 2/3 participants (N=43,448) that received at least one dose of BNT162b2 (N=21,720) or placebo (N=21,728), regardless of duration of follow-up.

The assessment is based on the following safety data (cut-off date 14 Nov 2020):

- Phase 1: i) Study C4591001 (N=72 any dose of BNT162b2; N=12 BNT162b2 30µg; placebo N=18); ii) Study BNT162-01 (N=60 any dose of BNT162b2; N=12 BNT162b2 30µg; placebo N=0).
- Phase 2/3 participants with a follow-up ≥ 2 months after Dose 2 (N=19,037) of either BNT162b2 (N=9531) or placebo (N=9536). This subset constitutes the core safety data set in this assessment.
- All enrolled Phase 2/3 participants (N=43,448) that received at least one dose of BNT162b2 (N=21,720) or placebo (N=21,728), regardless of duration of follow-up. In this population, the total number of subjects 16-17 years were 283 (N=138 BNT162b; N=145 placebo) and 100 participants were 12 to 15 years of age (N=100; 49 in the BNT162b2 group and 51 in the placebo group).
- Phase 2/3 participants (N=37,706) randomised before 9 October 2020 who received BNT162b2 (N=18,860) or placebo (N=18,846). These subjects had a median follow-up time of 2 months after Dose 2 (at least 1 month after dose 2). Among these, 1,148 subjects had a positive SARS-CoV-2 baseline status (vaccinated N=558; placebo N=590).
- Reactogenicity was evaluated based on a subset of subjects in the Phase 2/3 study, i.e. 8,183 (N=4,093 BNT162b2; N=4,090 placebo), who reported on local reactions, systemic events,

and antipyretic/pain medication usage for 7 days after each dose by using an e-diary. Eight subjects aged 16-17 years were included in this subset (BNT162b2 N=5; placebo N=3).

2.6.1. Patient exposure

Distribution and Exposure were presented for the population with median follow up of 2 months and for the whole population. Of the 37,796 subjects in the group with median follow up of 2 months who were randomized in the study before 9 October 2020, 90 participants (0.2%) were excluded from the safety population (89 did not receive study intervention and 1 did not provide informed consent).

		BNT162b2	Placebo
		N = 18904	N = 18892
		N (%)	N (%)
Median follow up 2 months (at least one month after dose 2)	Randomized	18904 (100%)	18892 (100%)
	Vaccinated with Dose 1	18858 (99.8%)	18849 (99.8%)
	Vaccinated with Dose 2	18553 (98.1)	18534 (98.1%)
HIV positive		59	61
Follow up ≥ 2months after dose 2		9531 (50.5%)	9536 (50.6%)
Follow up ≥ 10 to < 12 weeks after dose 2		2853 (15.1%)	2809 (14.9%)
Follow up ≥ 12 to < 14 weeks after dose 2		382 (2.0%)	398 (2.1%)

For Dose 1, three participants randomized to the placebo group received BNT162b2, and two participants randomized to the BNT162b2 group received placebo. For Dose 2, four participants randomized to the placebo group received BNT162b2, and five participants randomized to the BNT162b2 group received placebo.

The majority of participants received Dose 2 between 19 to 23 days after Dose 1 in the BNT162b2 (93.1%) and placebo (92.9%) groups.

Overall, 0.3% of participants were HIV-positive and were evenly distributed between treatment groups. Note that HIV-positive participants were included in the safety population and are shown as part of the study demographics and disposition but did not have safety data available to contribute to the safety analyses at the time of the data cut-off.

In total 1145 individuals of the safety population were SARS-CoV-2 seropositive at baseline.

A high exposure rate of 99.8% to the first dose was reached in both vaccine and control arm and a small number of individuals were withdrawn after the first dose, leading to a high rate of exposure to the second dose in both study arms (98.2% and 98.1%). Reasons for withdrawals (1.0% and 1.4%, respectively) were in most cases withdrawals by the participant, or loss to follow-up.

There were no clinically meaningful differences in the safety population by age group, baseline SARS-CoV-2 status, ethnicity, race, or sex.

Table 14 Safety Population, by Baseline SARS-CoV-2 Status - ~38000 Subjects for Phase 2/3 Analysis

Baseline SARS-CoV-2 Status		Vaccine Group (as Administered)		
		BNT162b2 (30 µg) n ^a	Placebo n ^a	Total n ^a (%)
Positive	Randomized ^b			1148
	Vaccinated	557	588	1145 (99.7)
	Safety population	557	588	1145 (99.7)
	HIV-positive	12	8	20 (1.7)
	Excluded from safety population			3 (0.3)
	Reason for exclusion			
	Subject did not receive study vaccine			3 (0.3)
Negative	Randomized ^b			35764
	Vaccinated	17885	17858	35743 (99.9)
	Safety population	17884	17858	35742 (99.9)
	HIV-positive	43	50	93 (0.3)
	Excluded from safety population			22 (0.1)
	Reason for exclusion			
	Subject did not receive study vaccine			21 (0.1)
	Did not provide informed consent			1 (0.0)

Note: HIV-positive subjects are included in this summary but not included in the analyses of the overall study objectives.
Note: Subjects whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included in the analysis.
Note: Positive = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. Negative = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.
a. n = Number of subjects with the specified characteristic, or the total sample.
b. This value is the denominator for the percentage calculations.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (10:49) Source Data: adsl Table Generation: 18NOV2020 (07:27)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
.nda2_unblinded/C4591001 IA P3 2MPD2/adsl s003 saf pop bs p3

The disposition, exposure and withdrawal profile of the whole study population was comparable to the group that was randomised before 9 October 2020 with median follow up of 2 months.

Among the 37,706 subjects with a median follow-up of 2 months, 50.6% had ≥ 2 months duration of follow-up after Dose 2 and 91.6% had a duration of follow-up time of ≥ 1 month after Dose 2. Around 3000 individuals have already a follow of at least 10 weeks after dose 2. Updates, including additional safety data as well as assessment of the differences in safety profile in the longer follow-up compared to the initial safety dataset, if any, shall be provided when more mature data will be available.

Six-months post Dose 2 follow-up data from the first ~6000 subjects are expected by the end of February 2021 and this will allow a relevant discussion on the safety profile versus the initial dataset.

Based on the population with a median follow up of 2 months, demographic characteristics are considered well balanced between vaccine and placebo arm. Most included subjects were white (83%), with a median age of 52 years. A balanced distribution is seen regarding gender (51% male, 49%

female). The younger and older age groups were 57.8% and 42.2% of participants, respectively. Within each age group, most demographic characteristics were similar in the BNT162b2 and placebo groups. Of note, 35% of individuals were obese in both study arms. Across both treatment groups, 20.7% had any comorbidity.

The number of subjects with any Charlson co-morbidity diagnoses was balanced in both study arms (20%). Most prevalent were the diagnoses diabetes mellitus (7.8%) and COPD (7.8%) followed by subjects showing any type of malignant disease (3.9% in vaccine and 3.5% in placebo group). Other diagnoses were abundant with $\leq 1\%$ in both study arms (population with a median follow up of 2 months). In the population with a follow-up ≥ 2 months, Charlson co-morbidity diagnoses was similar.

The demographic distribution was somewhat different when comparing seropositive and seronegative individuals, observing a median age of 43 years in seropositive and of 52 years in seronegative individuals. Furthermore, the seropositive group covered a higher proportion of obese individuals (42.2% versus 34.7%). Demographic characteristics in the whole population were comparable to those seen in the population with a median follow up time of 2 months.

2.6.2. Reactogenicity

Reactogenicity was evaluated in a subset of the Phase 2/3 study of 8,183 subjects (BNT162b2 n=4093; placebo n=4090) from both age groups (16 to 55 and >55 years of age) that received BNT162b2 or vaccine according to the proposed dosing regimen. Of note, the number of subjects aged 16-17 years included in this subset was limited (n=8; BNT162b2 n=5; placebo n=3). After each dose, the subjects reported any local reactions, systemic events, including antipyretic/pain medication usage for 7 days, by using an e-diary (cut-off date 14 Nov 20).

Local reactions

The most commonly reported local reaction among the subject that received BNT162b2 was pain at the injection site, which occurred slightly more common among subjects 16-55 years (N=2291 [83.1%] post Dose 1; N=2098 [77.8%] post Dose 2) compared to those >55 years of age (N=1802 [71.1%] post Dose 1; N=1660 [66.1%] post Dose 2). In the placebo group, pain at the injection site after Doses 1 and 2 was reported at a lower frequency (16-55 [14.0% and 11.7%]; >55 [9.3% vs 7.7%]).

There was no difference in frequency of redness and swelling at injection site after the two doses of BNT162b2. Redness occurred in about 5-7% in both age groups (16-55 [4.5% after Dose 1, 5.9% after Dose 2]; >55 [4.7% after Dose 1, 7.2% after Dose 2]). Swelling was reported also in about 5-7% of the subjects in both age groups (16-55 [5.8% after Dose 1, 6.3% after Dose 2]; >55 [6.5% after Dose 1, 7.5% after Dose 2]). In the placebo group, redness and swelling were reported infrequently in both age groups ($\leq 1.2\%$).

Overall, the majority of local reactions were mild or moderate in severity, no Grade 4 reactions were reported. Severe local reactions ($\leq 0.7\%$) were reported infrequently in the BNT162b2 group after either dose and was more commonly reported in the younger group. Across age groups, local reactions for the BNT162b2 group after either dose had a median onset between 1-3 days (Day 1 was the day of vaccination), with a median duration of 1-2 days.

No clinically meaningful differences in local reactions were observed by baseline SARS-CoV-2 status subgroups. However, since the baseline SARS-CoV-2 positive subgroup included very few participants (vaccinated n=154; placebo n=164), these results should be interpreted with caution.

Systemic reactions

Table 15 Subjects Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose, Age Group 16-55 Years – Reactogenicity Subset for Phase 2/3 Analysis– Safety Population

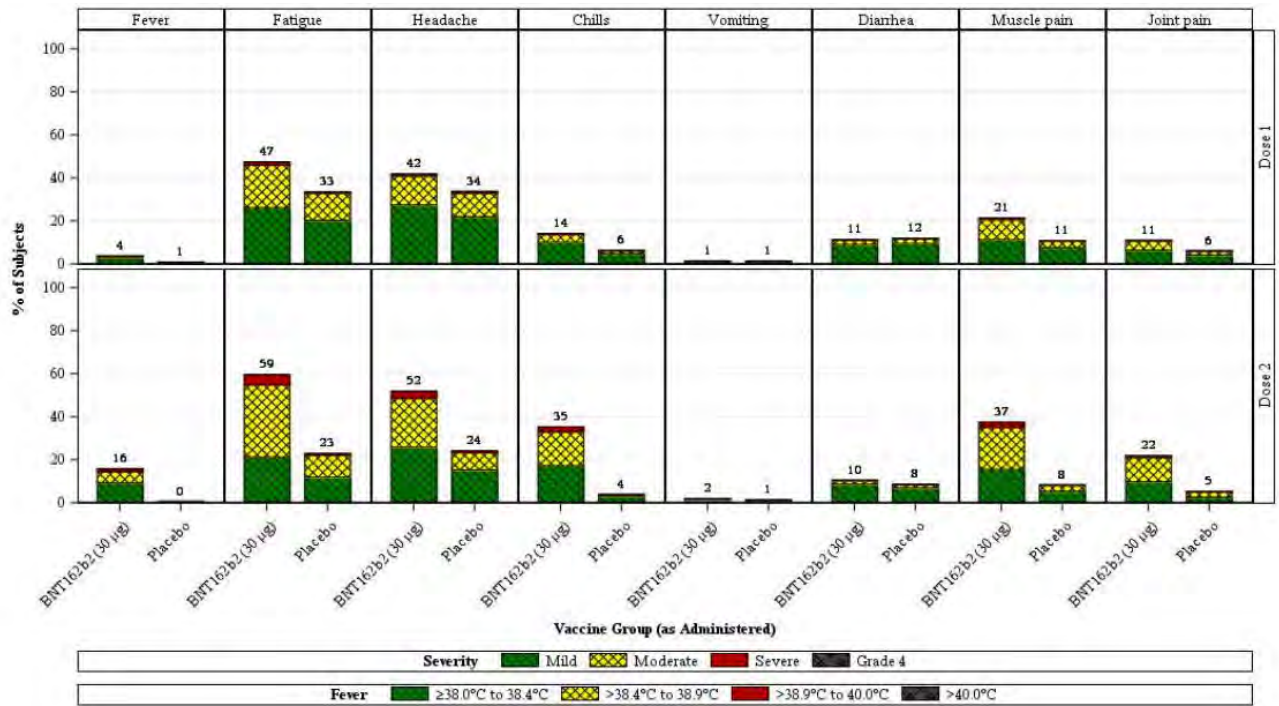
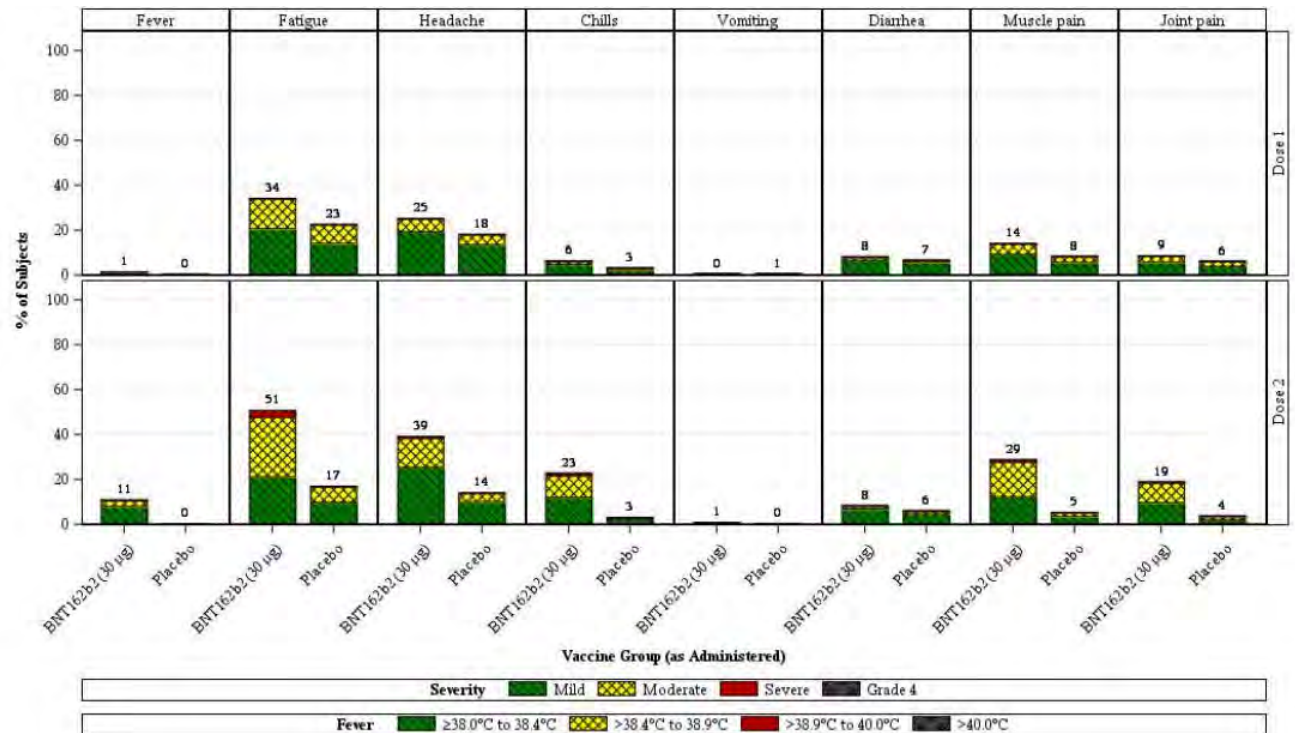


Table 16 Subjects Reporting Systemic Events, by Maximum Severity, Within 7 Days After Each Dose, Age Group >55 Years – Reactogenicity Subset for Phase 2/3 Analysis–Safety Population



Systemic events were generally reported more frequently in the BNT162b2 group than in the placebo group, for both age groups and doses. Across age groups, median onset day for all systemic events after either dose of BNT162b2 was 2-3 days, with a median duration of 1 day.

Systemic events were generally increased in frequency and severity in the younger age group compared with the older age group, with frequencies and severity increasing with number of doses (Dose 1 vs Dose 2). Vomiting and diarrhoea were exceptions, with vomiting reported similarly infrequently in both age groups and diarrhoea reported at similar incidences after each dose. Systemic events in the younger group compared with the older group, with frequencies increasing with number of doses (Dose 1 vs Dose 2), were: fatigue, headache, muscle pain, chills, joint pain and, fever.

Following both Dose 1 and Dose 2, use of antipyretic/pain medication was slightly less frequent in the older age group (19.9% vs 37.7%) than in the younger age group (27.8% vs 45.0%). Of note, medication use increased in both age groups after Dose 2 as compared with after Dose 1. Use of antipyretic/pain medication was less frequent in the placebo group than in the BNT162b2 group and was similar after Dose 1 and Dose 2 in the younger and older placebo groups (ranging from 9.8% to 22.0%).

No clinically meaningful differences in systemic reactions were observed by baseline SARS-CoV-2 status subgroups, however as mentioned data in baseline SARS-CoV-2 positive subjects are limited.

Overall, the reported reactogenicity is in line with what can be expected from any vaccine. The local and systemic reactions were transient and of short duration, the majority were mild to moderate at intensity and the reactions were milder among older subjects (>55 years).

2.6.3. Adverse events

In the subset of participants randomised before 9 October 2020 with Median 2 Months of Follow-Up After Dose 2 (N= 37,586; from Dose 1 to 1 month after dose 2) and the subset of participants with at least 2 Months of Follow-Up After Dose 2 (N=19,067; from dose 1 to data cut off 14 November 2020), the numbers of overall participants who reported at least 1 AE and at least 1 related AE were higher in the BNT162b2 group as compared with the placebo group. This trend continued to be seen through the data cut-off date for all enrolled participants (N=43,252; from dose 1 to data cut-off 14 November 2020). Overall, AEs reported from Dose 1 to 7 days after Dose 1 and from Dose 2 to 7 days after Dose 2 were largely attributable to reactogenicity events (see above). This observation provides a reasonable explanation for the greater rates of AEs observed overall in the BNT162b2 group (26.7%) compared with the placebo group (12.2%).

Among all 43,448 enrolled participants included in the safety database up to the data cut-off date, few participants in the BNT162b2 group (0.2%) and in the placebo group (0.1%) were withdrawn because of AEs.

Table 17 Number (%) of Subjects Reporting at Least 1 Adverse Event from Dose 1 to date cutoff date (14 Nov 2020) – Subjects with 2 months follow-up time after dose 2 for Phase 2/3 Analysis – Safety Population

Adverse Event	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =9531) n ^b (%)	Placebo (N ^a =9536) n ^b (%)	Total (N ^a =19067) n ^b (%)
Any event	2044 (21.4)	1197 (12.6)	3241 (17.0)
Related ^c	1297 (13.6)	343 (3.6)	1640 (8.6)
Severe	105 (1.1)	69 (0.7)	174 (0.9)
Life-threatening	10 (0.1)	11 (0.1)	21 (0.1)
Any serious adverse event	57 (0.6)	53 (0.6)	110 (0.6)
Related ^c	2 (0.0)	0	2 (0.0)
Severe	32 (0.3)	33 (0.3)	65 (0.3)
Life-threatening	10 (0.1)	11 (0.1)	21 (0.1)
Any adverse event leading to withdrawal	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Related ^c	0	0	0
Severe	0	0	0
Life-threatening	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Death	1 (0.0)	0	1 (0.0)

a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.
c. Assessed by the investigator as related to investigational product.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:28)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
/nda2_unblinded/C4591001 IA P3 2MPD2/adae s091 all 2mpd2 p23 saf

Overall, in participants with 2 months follow up after dose 2, 21.4% / 12.6% (vaccine/placebo) and 13.6%/3.6% experienced at least 1 AE and 1 related AE, respectively. It is noted that the frequency of AEs and related AEs is lower compared to individuals with a median follow up of 2 months (27%/12.5% and 20.8%/5.1%).

The frequency of individuals experiencing AEs were slightly higher in the younger compared to older individuals (29.3% and 23.8% vaccine arm; 13.2% and 11.7% placebo arm). SAEs and deaths were however balanced in both study arms in both age groups.

The frequency of immediate AEs after dose 1 was low in participants with median 2 months of follow-up after Dose 2 (0.4%) and the whole population ($\leq 0.5\%$), belonging mostly to the SOC general disorders and administration site conditions, primarily injection site reactions. No participant reported an immediate allergic reaction to vaccine.

Severe AEs, SAEs, AEs leading to discontinuation, and deaths were reported by $\leq 1.1\%$, 0.6% , 0.0% , and 0.0% , i.e. low and equally distributed in both study arms. No differences vs. the whole population were seen according to age groups.

The rate of AEs and related AEs was slightly higher in the SARS-CoV-2 negative group compared to SARS-CoV-2-positive individuals. Stratification according to serostatus in the safety group median follow up 2 months reveals overall very low numbers of severe AEs, SAEs and deaths.

Table 18 Number (%) of Subjects Reporting at Least 1 Adverse Event from Dose 1 to 1 Month after Dose 2, by Baseline SARS-CoV-2 Status - ~38000 Subject for Phase 2/3 Analysis – Safety Population Baseline SARS-CoV-2 Status: Positive

Adverse Event	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =545) n ^b (%)	Placebo (N ^a =580) n ^b (%)
Any event	120 (22.0)	57 (9.8)
Related ^c	90 (16.5)	26 (4.5)
Severe	8 (1.5)	2 (0.3)
Life-threatening	2 (0.4)	0
Any serious adverse event	4 (0.7)	1 (0.2)
Related ^c	0	0
Severe	2 (0.4)	1 (0.2)
Life-threatening	2 (0.4)	0
Any adverse event leading to withdrawal	2 (0.4)	1 (0.2)
Related ^c	0	0
Severe	0	0
Life-threatening	1 (0.2)	0
Death	1 (0.2)	0

Note: Subjects whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included in the analysis.
Note: Positive = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. Negative = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.
a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.
c. Assessed by the investigator as related to investigational product.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:29)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
.nda2_unblinded/C4591001 IA P3 2MPD2/adae s091 pd2 bs p3 saf

Table 19 Number (%) of Subjects Reporting at Least 1 Adverse Event From Dose 1 to 1 Month After Dose 2, by Baseline SARS-CoV-2 Status - ~38000 Subjects for Phase 2/3 Analysis – Safety Population Baseline SARS-CoV-2 Status: Negative

Adverse Event	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =17841) n ^b (%)	Placebo (N ^a =17808) n ^b (%)
Any event	4837 (27.1)	2253 (12.7)
Related ^c	3742 (21.0)	911 (5.1)
Severe	205 (1.1)	105 (0.6)
Life-threatening	16 (0.1)	20 (0.1)
Any serious adverse event	97 (0.5)	80 (0.4)
Related ^c	3 (0.0)	0
Severe	54 (0.3)	47 (0.3)
Life-threatening	16 (0.1)	19 (0.1)
Any adverse event leading to withdrawal	31 (0.2)	24 (0.1)
Related ^c	13 (0.1)	7 (0.0)
Severe	13 (0.1)	7 (0.0)
Life-threatening	1 (0.0)	4 (0.0)
Death	0	2 (0.0)

Note: Subjects whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included in the analysis.

Note: Positive = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. Negative = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.

a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.

b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.

c. Assessed by the investigator as related to investigational product.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:29)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
.nda2_unblinded/C4591001_IA_P3_2MPD2/adae_s091_pd2_bs_p3_saf

There were 19,067 participants with at least 2 months follow-up time after Dose 2, and similar to the 37,586 participants randomised before 9 October 2020 with a median of 2 months of safety follow up after Dose 2, most AEs reported after Dose 1 up to the safety data cut-off date were reactogenicity, in SOCs of:

- general disorders and administration site conditions (11.9% BNT162b2 vs 2.9% placebo)
- musculoskeletal and connective tissue disorders (5.5% BNT162b2 vs 2.1% placebo)
- nervous system disorders (4.2% BNT162b2 vs 2.1% placebo)
- infections and infestations (1.9% BNT162b2 vs 1.6% placebo)
- gastrointestinal disorders (2.6% BNT162b2 vs 1.8% placebo).

In the younger versus older BNT162b2 age groups, AE SOCs were:

- general disorders and administration site conditions (13.1% vs 10.4%)
- musculoskeletal and connective tissue disorders (6.0% vs 4.9%)

- nervous system disorders (4.8% vs 3.5%)
- infections and infestations (1.9% vs 1.9%)
- gastrointestinal disorders (2.7% vs 2.5%)

Most often occurring events by PT comprised vaccine typical reactions such as injection site pain, fever, fatigue as well as myalgia and arthralgia. Lymphadenopathy and nausea occurred respectively in 0.4% and 0.6% more cases in the vaccine compared to placebo arm.

Related AEs belonged overall to the same SOCs as described above, i.e. general disorders and administration site conditions (3426 cases, 20.8%), musculoskeletal reactions (1148 cases, 6.1%), and nervous system disorders (979 cases, 5.2%) and occurred overall more often in the vaccine than in the placebo arm (median follow up 2 months). Severe AEs occurred more often in the vaccine arm (1.2% vs. 0.6%) in the subset with a median follow up time of 2 months, reflecting a similar SOC pattern.

The following specific observations are made based on PTs:

Numerical disbalances are observed for several hypersensitivity terms ((drug)hypersensitivity/immunisation events; 5/3 cases \geq 2 months group, 13/6 cases whole population, 6/1 cases deemed related in the whole population, 4 cases deemed severe (whole population), in the SOC immune system disorders).

Subjects were excluded from the Phase 2/3 study if they had a history of severe adverse reaction associated with a vaccine or to any component of the BNT162b2 vaccine. The protocol did not exclude individuals with non-severe allergic reactions to other vaccines or individuals with an allergic reaction, of any severity, to medication, food or environmental allergies.

In the Phase 2/3 study, 11,673 subjects had a medical history of allergic condition (n=5839 BNT162b2; n=5834 placebo), and, among those, two cases of allergic AEs (1 in each treatment group) occurred, which were deemed related to study treatment by the investigator. The participant who received BNT162b2 had a history of allergy to tree pollen. This participant reported Drug hypersensitivity and Urticaria on the day of Dose 1. Both AEs were of moderate severity and lasted one day. The participant did not receive Dose 2 of the vaccine. The participant who received placebo had an allergy to shellfish and iodine. This participant reported Allergy to vaccine and Pharyngeal swelling 1 day after Dose 1. Both events were of moderate severity and lasted 13 days and 10 days, respectively. This participant did not receive Dose 2 of study intervention.

In the ~38,000 study participants with a median of 2 months of safety follow-up after Dose 2, none reported an immediate AE (occurring within 30 minutes after dosing) that was indicative of an allergic reaction to vaccine.

Four cases of facial paralysis were observed in the vaccine arm (facial paralysis [n=4 BNT162b2; n=0 placebo] facial paresis [n=0 BNT162b2; n=1 placebo] in total 4/1 whole population). Time to onset after injection with BNT162b2 was 3, 9 and 48 days after Dose 2 and 37 days after Dose 1, which suggest a possible association with the vaccination. The two subjects with a time to onset of 3 and 9 nine days had no previous history of Bell's palsy, both subjects improved with prednisolone and the events were also deemed related to study intervention by the study physician.

Numerical imbalances in AEs for appendicitis and biliary events are observed (8/4 and 14/5 cases (whole population)). However, none of the cases considered related to study drug treatment.

Cases of (osteo/peri) arthritis (15/15, vaccine/placebo) and psoriasis (1/1, vaccine/placebo) have been observed in the vaccine arm, which were however balanced in frequency between vaccine and placebo arm.

An imbalance in PT connected to sleep disturbances was noted in the whole population, which was driven by 25 more cases of insomnia-related events (insomnia/sleep disorder/abnormal dreams in the BNT162b2 group versus the placebo arm).

A slight imbalance of hyperhidrosis/night sweats was noted in the whole population (n=26/15 BNT162b2 group versus 8/3 in the placebo arm). Hyperhidrosis as a medical term indicates a condition that differs from the sweating associated with episodes of fever. The numerical relation here is not supported by biological plausibility.

Injection site pruritus was reported in 31 subjects in the BNT162b2 group compared to 6 subjects in the placebo arm (whole population).

Pain in the extremity was reported in 183 subjects in the BNT162b2 group and in 34 subjects in the placebo group (whole population).

Stratification according to age did not reveal meaningful differences in the types of AEs.

A stratification according to serostatus was performed in individuals with a follow up of at least one month (median FUP 2 months) and ≥ 2 months. Most abundant SOCs are similar to the SOCs identified in the general population with ≥ 2 months follow-up. No additional safety concerns are detected when stratifying according to serostatus.

2.6.4. Serious adverse event/deaths/other significant events

SAEs

This section presents the SAEs reported up to the data cut-off (14-nov-20).

Among the 19,067 subjects (BNT162b2 n=9531; placebo n= 9536) with ≥ 2 months of follow-up post Dose 2, small percentages of subjects in the 30 μg BNT162b2 group (56 [0.6%]) and the placebo group (53 [0.6%]) reported any SAEs. Subjects in both the BNT162b2 group and placebo group, respectively, reported SAEs at similar rates for the observed SOCs. A similar frequency was observed for the entire study population and no clinically meaningful differences in SAEs were observed by age, baseline SARS-CoV-2 status, ethnicity, race or sex subgroups.

Among all included subjects (BNT162b2 n=21720; placebo n=21728) three SAEs were reported in the SOC immune system disorders. One SAE of anaphylactic reaction (related to bee sting) and one drug hypersensitivity (related to treatment with doxycycline) was reported in the BNT162b2 group. In addition, one SAE of anaphylactic shock (related to an ant bite) was reported in the placebo group.

In the subset of individuals aged 16-17 years old, one SAE (facial bone fracture) was reported.

After the cut-off date and up to 5-Dec-20, additional 22 SAEs have been reported (blinded data).

SAEs related to study intervention

Up to the cut-off date, four of the SAEs in the BNT162b2 group and none in the placebo group were assessed by the investigator as related to study intervention. One event of lymphadenopathy and one event of shoulder injury due to incorrect administration were considered related to BNT162b2.

It is not agreed that the event of ventricular arrhythmia and the event of pain in the lower back/extremities/and radicular paraesthesia have been convincingly demonstrated to be related to study intervention, since the subjects had underlying conditions that could have caused the two SAEs, there is little biological plausibility, and the overall numbers of reported events do not allow for a causal inference.

Death

Six events of death (2 in the BNT162b2 group and 4 in the placebo group) were reported in the Phase 2/3 study up to the cut-off date of 14-Nov-20. None of the deaths were considered related to study intervention, which is agreed since other pre-existing diseases were more likely to have caused death than the vaccine. After the cut-off date and up to 5-Dec-20, one additional event of death due to aortic rupture were reported (data blinded).

2.6.5. Laboratory findings

Laboratory results are available for the two Phase 1 studies, but not for the Phase 2/3 trials. This is considered acceptable. Except for minor transient decrease in lymphocyte count observed for some of the subjects, no abnormal lab results were reported from the Phase 1 studies.

2.6.6. Safety in special populations

No clinically meaningful differences in AEs were observed by age, country (mostly Argentina, Brazil, USA), ethnicity (Hispanic/Latino, Non-Hispanic/Non-Latino), gender and race (With, Black or African American, all other races) subgroups.

Pregnancy

At the time of the data cut-off in the Phase 2/3 study (14 Nov 2020), a total of 23 participants had reported pregnancies in the safety database, including 9 participants who withdrew from the vaccination period of the study due to pregnancy. These participants are being followed for pregnancy outcomes. Thus, data on pregnancy are very limited at this stage.

Elderly

The Phase 2/3 study included >40% of subjects >55 years of age. In general, reactogenicity and AE rate were slightly lower in older compared to younger individuals (stratified according to median age 55 years). No differences in AE frequency were detected among subjects >70 years of age compared to the older age group >55 year. Thus, no specific safety concern is anticipated for the elderly.

Immunocompromised individuals

Per protocol, participants with chronic stable HIV infection were defined as HIV disease with a documented viral load <50 copies/mL and CD4 count >200 cells/mm³ within 6 months before enrolment, and on stable antiretroviral therapy for at least 6 months. Stratification by CD4 count, efficacy and immunogenicity data are not available at this time but will be provided post-authorisation.

Safety data are available for 196 participants with stable HIV infection. The most frequent AEs in the BNT162b2 group were reported in the General Disorders and Administrative Site Conditions SOC including injection site pain, pyrexia, chills, fatigue, injection site erythema, and injection site swelling.

Assessment of paediatric data on clinical safety

Paediatric individuals age 16 to 17 years of age are included in the Phase 2/3 study that constitutes the safety database in this assessment. The population of subjects aged 16-17 years are limited (n=283). No additional or new AEs were observed compared to adults).

There were no participants in the 16 to 17 years of age group with ≥ 2 months of safety follow-up at the time of the data cut-off (14 November 2020). The longest duration of follow-up in this age group, at the time of the data cut-off, was 39 days after Dose 2. The adverse event profile for this adolescent age group did not show meaningful differences vs. the young adult group (18 to 55 years of age) in the study.

The reactogenicity subset of ~8000 participants (n=4093 BNT162b2; n=4090 placebo) contributing e-diary data included a total of 8 participants in the 16 to 17 years of age group (including participants in both the BNT162b2 group and the placebo group).

Available safety data for participants 12 to 15 years of age (N=100; n=49 BNT162b2; n= 51 placebo, as recruited in the Phase 2/3 study under protocol amendment 7) include reactogenicity data (local reactions and systemic events) collected via e-diary up to the safety cut-off date of 14 November 2020. The reported adverse events were primarily reactogenicity events with no serious adverse events. The local reactogenicity profile seems comparable with the young adult population, with however a higher systemic reactogenicity as compared to young adults.

In the reactogenicity subset including individuals aged 12-15 years and the 8 individuals aged 16-17 years, the most frequently reported systemic reaction in both treatment groups were fatigue (59.2% in the BNT162b2 group and 25.5% in the placebo group), followed by headache (57.1% BNT162b2, 43.1% placebo). Fever $\geq 38^\circ\text{C}$ was reported for 26.5% more participants who received BNT162b2 over placebo; two (4.1%) of these participants reported severe fever ($>38.9^\circ\text{C}$ to 40.0°C).

2.6.7. Safety related to drug-drug interactions and other interactions

Interaction studies with other vaccines have not been performed, which is acceptable given the need to use the vaccine in an emergency situation. The Applicant will conduct a study post-authorisation as indicated in the RMP (see section 2.7).

2.6.8. Discontinuation due to adverse events

Among all 43,448 enrolled participants included in the safety database up to the data cut-off date, few participants in the BNT162b2 group (0.2%) and in the placebo group (0.1%) were withdrawn from the study because of AEs. The results were similar to the AEs leading to withdrawal in the group randomised before 9 October 2020 with median follow up of 2 months. Among 19,067 participants with at least 2 months of follow-up time post Dose 2, 1 participant in the BNT162b2 group and no participants in the placebo group had an AE leading to withdrawal from the study.

No participants in the 16 to 17 years of age group experienced an AE leading to withdrawal. Among all 43,448 participants, no clinically meaningful differences in AEs leading to withdrawal were observed by age or other subgroups.

2.6.9. Post marketing experience

Post-marketing data are not yet available as the vaccine has not been approved in any country at the time of the data cut-off (14-Nov-20). After the cut-off date, it is noted that several countries have recently authorised the vaccine for emergency use (e.g. UK, Canada, US). Two cases of anaphylactoid reaction out of 138,000 persons vaccinated have been reported in individuals carrying Epipen after initiation of vaccination in one country, which resolved with standard therapy. One case of anaphylaxis was reported in another country (unknown denominator) in a subject without known history of

allergies, which required ICU and was then resolved. Post-marketing safety data are expected with the next monthly summary safety report.

2.6.10. Discussion on clinical safety

The safety database for BNT162b2 constitutes of two Phase 1 studies (BNT162-01³ and C4591001⁴) and one Phase 2/3 study (C4591001) which is still ongoing. The cut-off date for safety data included in this assessment is 14 November 2020.

Up to the cut-off date ~44,000 subjects had been recruited and received at least one dose of either BNT162b2 (n=21,720) or placebo (n=21,728). The core safety database of this assessment constitutes of ~19,000 participants who have been followed ≥ 2 months after the 2nd dose of BNT162b2 (n=9531) or placebo (n=9536). The Applicant has also presented data from a subset of ~38,000 subjects randomised before 9 October 2020 with a median follow-up period of 2 months after Dose 2 of BNT162b2 (n=18,860) or placebo (n=18,846).

Demographic characteristics are considered well balanced between vaccine and placebo arm (median follow up 2 months). Subjects were mostly white (83%) and had a median age of 52 years. The younger and older age groups included 57.8% and 42.2% of participants, respectively. Within each age group, most demographic characteristics were similar in the BNT162b2 and placebo groups. Gender was balanced (51% male). Of note, 35% of individuals were obese in study arms. The demographic distribution was different between seropositive and seronegative individuals, with a median age of 43 years in seropositive and of 52 years in seronegative subjects. Furthermore, the seropositive group covered a higher rate of obese individuals (42.2% versus 34.7%). Demographic characteristics in all participants were roughly comparable to those with median follow up of 2 months.

Charlson co-morbidity diagnoses were balanced in both study arms (20%). Most prevalent co-morbidities were diabetes (7.8%), COPD (7.8%) and malignant disease (3.9% in the vaccine arm and 3.5% in the placebo arm). Other diagnoses accounted for $\leq 1\%$ of subjects in both study arms (median follow up of 2 months).

In the Phase 2/3 study reactogenicity was evaluated in a subset of 8,183 subjects who received BNT162b2 (n=4093) or placebo (n=4090) according to the proposed dosing regimen. The number of subjects aged 16-17 years included in the reactogenicity subset was small (n=8; BNT162b2 n=5; placebo n=3). After each dose, all subjects were asked to report any local reactions, systemic events, and antipyretic/pain medication usage for 7 days, by using an e-diary.

Pain at the injection site was the most common local reaction reported in the vaccine group, slightly more frequently reported among subjects 16-55 years (~80%) compared to >55 years (~70%). In the placebo group 8-14% reported pain at injection site. In the vaccine group redness and swelling were overall reported at a frequency of 5-7% in both age groups (vs. placebo 0-1%). Use of antipyretic/pain medication was more common after Dose 2 than after Dose 1 in both age groups, and overall slightly lower among subjects >55 years regardless of the dose (younger group: 28% after dose 1 vs 45% after dose 2; older group: 20% vs 38%). The use of antipyretic/pain medication was less common in the placebo group (younger group: 34% after dose 1 vs 23% after dose 2; older group: 23% vs 18%).

Among the systemic reactions, headache and fatigue were the most common events, and the frequency was higher after Dose 2 compared to Dose 1 (16-55 YOA [47% vs 59%]; >55 YOA [34% vs 51%]). Fever also occurred more frequently after Dose 2 (16-55 YOA [4% vs 16%]; >55 YOA [1% vs

³ Phase I: End of study 28 days after Dose 2.

⁴ Phase I: participants enrolled in Phase1 in groups that do not proceed to Phase 2/3 (i.e. other doses than 30 μ g) may be followed for fewer than 24 months (but no less than 6 months after the last vaccination).

11%]). None of the subjects >55 YOA in the placebo group reported events of fever and 1% of the subjects aged 16-55 years reported fever after the first dose.

Overall, the local and systemic reactions were transient and of short duration (resolved within few days after vaccination), the majority were of mild to moderate intensity, and milder and of slightly lower frequency among older subjects (>55 years of age).

In the group of 19,067 participants with 2 months follow up after dose 2, 21.4% and 12.6% (vaccine vs placebo) of the subjects reported at least one AE. 13.6%/3.6% reported at least 1 related AE. Rates were lower compared to the whole enrolled trial population (26.7% (vaccine) and 12.2% (placebo)).

AEs in subjects with a follow up of at least 2 months belonged most often to the SOCs "General disorders and administration site conditions" (11.9% vs 2.9%), "musculoskeletal reactions" (5.5% vs 2.1%), and "nervous system disorders" (4.2% vs 2.1%), occurring more often in the vaccine than in the placebo arm. PTs comprised most often vaccine typical reactions, i.e. injection site pain, redness and swelling, fever, chills, fatigue, headache as well as myalgia and arthralgia and malaise. Nausea also occurred more often in the vaccine arm (79 cases, i.e. 0.8%, in vaccine vs. 21 cases, i.e. 0.2%, in placebo). Lymphadenopathy was seen in 0.4% subjects in the vaccine arm (38 cases) vs. 0% in the placebo arm (3 cases).

Severe AEs were reported by a small number of subjects ($\leq 1.1\%$) and equally distributed between the study arms. No differences were seen between age groups. Frequencies are comparable in the whole enrolled trial population and when stratifying according to serostatus.

Numerical imbalances are observed for several hypersensitivity/immunisation reaction preferred terms (5/3 cases in the ≥ 2 months follow up subset, 13/6 cases in the whole enrolled trial population subset, 4 cases deemed severe (whole enrolled trial population), in the SOC immune system disorders).

Lymphadenopathy, nausea, and hypersensitivity are reported more often with the vaccine arm. For these items there is a reasonable possibility of a causal relation to vaccination and they are as such included in the SmPC section 4.8.

Subjects were excluded from the Phase 2/3 study if they had a history of severe adverse reaction associated with a vaccine or to any component of the BNT162b2 vaccine. The protocol did not exclude individuals with non-severe allergic reactions to other vaccines or individuals with an allergic reaction, of any severity, to medication, food or environmental allergies.

In the Phase 2/3 study 11,673 subjects had a medical history of allergic condition (n=5839 BNT162b2; n=5834 placebo), and among those two cases of allergic AEs (1 in each treatment group) occurred, which were deemed related to study treatment by the investigator. In the ~38,000 study participants with a median of 2 months of safety follow-up after Dose 2, none reported an immediate AE (occurring within 30 minutes after dosing) that was indicative of an allergic reaction to vaccine. There are incoming reports of anaphylactoid reactions from ongoing vaccination campaigns. A warning is included in the SmPC addressing the need of adequate emergency material in place at the vaccination site, which is common practice with any vaccine. Close observation for at least 15 minutes is recommended following vaccination. A second dose of the vaccine should not be given to those who have experienced anaphylaxis to the first dose.

Four cases of peripheral facial paralysis were observed in vaccine arm (facial paralysis [n=4 BNT162b2; n=0 placebo] facial paresis [n=0 BNT162b2; n=1 placebo] in total 4/1 whole enrolled trial population, however the case of paresis was not considered for this calculation). Time to onset after injection with BNT162b2 was 3, 9 and 48 days after Dose 2 and 37 days after Dose 1, which suggest a possible association with the vaccination. The two subjects with a time to onset of 3 and 9 nine days

had no previous history of Bell's palsy, both subjects improved with prednisolone and the events were also deemed related to study intervention by the study physician. Taken together, this was considered to indicate there is a reasonable possibility of a causal relation to the vaccine, and to justify inclusion of peripheral facial paralysis (Bell's palsy) in the SmPC 4.8 with a frequency as 'rare'.

An imbalance in PT connected to sleep disturbances was noted in the whole enrolled trial population, which was driven by 25 more cases of insomnia-related events (insomnia/sleep disorder/abnormal dreams in the BNT162b2 group versus in the placebo arm). The occurrence of insomnia may plausibly be due to e.g. local/systemic reactogenicity that may occur after vaccination. The CHMP agreed to include insomnia in section 4.8. of the SmPC.

A slight imbalance of hyperhidrosis/night sweats was noted in the whole enrolled trial population (n=26/15 BNT162b2 group versus 8/3 in the placebo arm). Hyperhidrosis as a medical term indicates a condition that differs from the sweating associated with episodes of fever. The numerical relation here is not supported by biological plausibility.

Injection site pruritus was reported in 31 subjects in the BNT162b2 group compared to 6 subjects in the placebo arm (whole enrolled trial population). These events may be plausibly associated to the injection of BNT162b2 and should therefore be included in the SmPC section 4.8.

Pain in the extremity was reported in 183 subjects in the BNT162b2 group and in 34 subjects in the placebo group (whole enrolled trial population). In addition to pain at injection site, which was commonly reported, pain in the extremity is also considered plausibly related to the vaccination and should therefore be included in the SmPC section 4.8.

Numerical imbalances in AEs for appendicitis and biliary events are observed (8/4 and 14/5 cases (whole enrolled trial population)), however these are considered not related to study treatment.

Cases of (osteo/peri) arthritis (15/15, vaccine/placebo) and psoriasis (1/1, vaccine/placebo) have been observed in the vaccine arm. These were numerically balanced in frequency between vaccine and placebo arm. Autoimmune events will be monitored post-authorisation as described in the RMP.

SAEs occurred at a low frequency in both BNT162b2 and the placebo group (0.6%, 56 cases in vaccine vs. 53 cases in placebo) in subjects with ≥ 2 months of follow-up post Dose 2, and a similar frequency was observed in the total study population. One SAE of lymphadenopathy and one SAE of shoulder injury were considered related to study intervention. No cases of related SAEs were reported in the adolescent group (only one case of facial bone fracture). Six events of death (2 in the BNT162b2 group and 4 in the placebo group) have been reported in the entire study population, all deemed unrelated to the vaccine.

The rate of subjects discontinuing participation in the study due to AEs was low in both study arms (0.2%/0.1%).

The subgroup of seropositive subjects is limited in size (n=545 BNT162b2; n=580 Placebo). A stratification according to serostatus for AE investigation was specifically performed in individuals with a follow up of at least one month (median Follow up 2 months) and ≥ 2 months. Most reported SOCs are similar to those identified in the ≥ 2 months population. AE rate in seropositive individuals was lower (22%) compared to seronegative individuals (27%) and no specific safety concern is detected in this subpopulation.

23 participants reported pregnancies in the safety database, nine of them were withdrawn from the study due to the pregnancy status. These participants will be followed up for pregnancy outcomes.

The Applicant has not provided a specific analysis of elderly individuals > 70 years included in the development program. In general, reactogenicity and AE rate were slightly lower in older compared to

younger individuals (stratified according to median age 55 years). Thus, no specific safety concern is anticipated for the elderly.

Data on immunocompromised individuals are limited, which was raised as missing information in the RMP and will be further followed up. 196 participants with stable HIV infection were included in the trial and reported AEs that were mostly reactogenicity-related with no SAEs. No specific safety concern is detected in this subpopulation.

From the safety database all the adverse reactions reported in clinical trials and post-marketing have been included in the Summary of Product Characteristics as applicable.

Assessment of paediatric data on clinical safety

The longest duration of follow-up in the 16-17 years of age group, at the time of the data cut-off, was 39 days after Dose 2. The adverse event profile for this adolescent age group did not show meaningful differences vs. the young adult group (18 to 55 years of age) in the study, albeit is numerically lower (11.6%/4.8%, vaccine/placebo).

The reactogenicity subset included a total of 8 participants in the 16 to 17 years of age group (including participants in both the BNT162b2 group and the placebo group).

Available safety data for participants 12 to 15 years of age (N=100; n=49 BNT162b2; n= 51 placebo, as recruited in the Phase 2/3 study under protocol amendment 7) show reactogenicity events (local reactions and systemic events) with no serious adverse events. The local reactogenicity profile seems comparable with the young adult population, with however a higher systemic reactogenicity as compared to young adults.

Overall, the safety of BNT162b2 in individuals 16-17 years of age is extrapolated from young adults in general.

Additional safety data needed in the context of a conditional MA

The final clinical study report for study C4591001 will be submitted no later than December 2023 and is subject to a specific obligation laid down in the MA.

2.6.11. Conclusions on the clinical safety

The safety evaluation is based on one ongoing Phase 2/3 study that at the time of data cut-off (14-Nov-20) included 43,448 subjects who received either two doses of BNT162b2 30µg (n=21 720) or placebo (n=21 728). Overall, the reported reactogenicity profile are in line with any authorised vaccine. In addition, the frequency of reported AEs and SAEs were low. The emerging safety profile is presently considered favourable. Long term safety data, interaction with other vaccines, data on use in pregnancy and other subgroups (e.g. frail subjects, or subjects with pre-existing autoimmune diseases) are missing at this stage.

The lack of long-term follow up renders the data provided non-comprehensive. Therefore, the delivery of the final C4951001 study report, including a 2-year follow up of the studied population, is classified as a specific obligation in the context of a conditional marketing authorisation.

The plan for the generation of further safety data post authorisation is described in the section below.

2.7. Risk Management Plan

Safety Specification

Summary of safety concerns

The applicant has submitted an RMP including the following summary of safety concerns:

Important identified risks	Anaphylaxis
Important potential risks	Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)
Missing information	<p>Use during pregnancy and while breast feeding</p> <p>Use in immunocompromised patients</p> <p>Use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders)</p> <p>Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders</p> <p>Interaction with other vaccines</p> <p>Long term safety data</p>

Risks considered important for inclusion of the summary of safety concerns

The review of available safety data, including post-marketing data emerging from use in the UK and US, the experience with biological products and other vaccines leads to the conclusion that anaphylaxis is an important identified risk for Comirnaty. This safety concern will be followed up via routine pharmacovigilance activities and in the planned and ongoing safety studies and reported in the monthly summary safety reports and PSURs.

Any important potential risks that may be specific to vaccination for COVID-19 (e.g. vaccine associated enhanced respiratory disease) should be taken into account. The Applicant has included VAED/VAERD as an important potential risk and will further investigate it in the ongoing pivotal study and a post-authorisation safety study.

Missing information

Since pregnant and breast-feeding women were excluded from the study, no information is available for those populations. It is agreed to include use during pregnancy and while breastfeeding as missing information in the RMP.

At the data cut-off of 14 Nov-20, 10-14 weeks safety data are available. Thus, long-term safety is included as missing information and will be characterised as part of the continuation of the pivotal clinical trial and the PASS.

Interaction with other vaccines, has not been evaluated in clinical trials and may be of interest to prescribers. As elderly individuals will be one target group for vaccination, and they often may need vaccination with other vaccines such as influenza and pneumococcus vaccines, further data is

requested. The Applicant commits to conduct a study of the co-administration of Comirnaty with inactivated quadrivalent influenza vaccine.

Data from use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders), is limited, and it is desirable to gather further data in these groups. Therefore, use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders) has been included as missing information in the RMP. Furthermore, information is limited on the use in patients with autoimmune or inflammatory disorders, as well as in immunocompromised patients. Thus, these groups are also included as missing information. Such missing information will be collected in the post-authorisation safety studies.

Risks not considered important for inclusion in the summary of safety concerns

The reactogenicity is in line with what can be expected from a vaccine, and it is considered acceptable to not include those events in the list of safety specifications.

Pharmacovigilance Plan

Routine pharmacovigilance activities

Routine pharmacovigilance activities beyond the receipt and review and submission of ADRs include:

- A **web-based AE reporting portal** will be available for vaccine providers (e.g. pharmacists, nurses, physicians and others who administer vaccines) and recipients, to assist with anticipated high volume of reports (based on expectations of a large target population for vaccination). The portal will capture key adverse event data in the initial interaction and will provide automated intake into the Pfizer safety database via E2B for safety review.
- **Signal detection activities** for the lifecycle of vaccines consist of individual AE assessment at case receipt, regular aggregate review of cases for trends and statistically disproportionately reported product-adverse event pairs. Aggregated and statistical reviews of data are conducted utilizing Pfizer's software interactive tools. Safety signal evaluation requires the collection, analysis and assessment of information to evaluate potential causal associations between an event and the product and includes subsequent qualitative or quantitative characterization of the relevant safety risk to determine appropriate continued pharmacovigilance and risk mitigation actions. Signal detection activities for the COVID-19 mRNA vaccine, will occur on a weekly basis. In addition, observed versus expected analyses will be conducted as appropriate as part of routine signal management activity.
- Routine signal detection activities for the COVID-19 mRNA Vaccine will include routine and specific review of AEs consistent with the AESI list provided in the RMP.
- In addition, published **literature** will be reviewed weekly for individual case reports and broader signal detection purposes.
- Regulatory authority **safety alerts monitoring**, to detect and further investigate potential signals being raised on other areas outside of EU.
- A specific adverse reaction **follow-up questionnaire** intended to capture clinical details about the nature and severity of COVID-19 illness particularly in relation to potential cases of vaccine lack of effect or VAED.

- In addition to routine 6-monthly PSUR production, monthly summary safety reports will be compiled and submitted to EMA, to support timely and continuous benefit risk evaluations during the pandemic. Minimum data to be submitted include:
 - Interval and cumulative number of reports, stratified by report type (medically confirmed/not) and by seriousness (including fatal separately);
 - Interval and cumulative number of reports, overall and by age groups and in special populations (e.g. pregnant women);
 - Interval and cumulative number of reports per HLT and SOC;
 - Summary of the designated medical events;
 - Reports per EU country;
 - Exposure data (including age-stratified);
 - Changes to reference safety information in the interval, and current CCDS;
 - Ongoing and closed signals in the interval;
 - AESI reports – numbers and relevant cases;
 - Fatal reports – numbers and relevant cases;
 - Risk/benefit considerations.
- The submission of monthly reports complements the submission of PSURs (requested initially every six months). The need and frequency of submission of the summary safety reports will be re-evaluated based on the available evidence from post-marketing after 6 months (6 submissions).
- Joint adverse event and product complaint (including available batch/lot information) trending reviews will be conducted routinely by the Applicant.

The proposed routine pharmacovigilance activities are considered appropriate for the safety profile of the product and the pandemic circumstances.

Traceability

Full traceability from manufacturing to vaccination administration site is crucial to ensure maintenance of the cold-chain as well as for pharmacovigilance purposes should assessment of a safety signal need to be performed by batch/lot.

The Applicant's proposal to ensure traceability include:

- SmPC 4.4 labelling to raise HCP awareness regarding the need to clearly record the name and batch of the vaccine to improve traceability;
- a tracking device on every vaccine shipping container that provides real-time monitoring of GPS location and temperature 24 hours per day, 7 days per week;
- vaccine carton labelling also containing a 2-D barcode which has the batch/lot and expiry embedded within
- additional tools for vaccinators to record manufacturer and lot/batch information at the time of vaccination including a Traceability and Vaccination Reminder Card and peel-off labels (stickers with brand name and lot/batch numbers), acknowledging that each Member State will decide if and how the tools will be used, in accordance with the national provisions for pharmacovigilance.

Each shipment to a vaccination site should be accompanied with a sufficient number of corresponding vaccinee traceability and vaccination reminder cards; the lot/batch numbers will be for the first batches distributed copied manually by the vaccinators, with the Applicant's commitment that by 31 January 2021 all batches shipped will be accompanied at the receipt point in the Member States by sufficient peel-off labels to facilitate the recording of brand name and lot/batch number both in the vaccinators' records and the vaccinee traceability and vaccination reminder cards, where the Member States will require it.

The Traceability and Vaccination Reminder will include:

- Space for name of vaccinee;
- Vaccine brand name and manufacturer name;
- Space for due date and actual date of first and second doses, and associated batch/lot number;
- Reminder to retain the card and bring to the appointment for the second dose of the vaccine, and keep it thereafter;
- QR code that links to additional information;
- Adverse event reporting information.

Additional pharmacovigilance activities

The Applicant proposes the following 11 studies, of which 1 global, 3 in Europe only, 2 in Europe and US, and 3 in US only; the countries where 2 studies will be conducted are not available at this time. There are 6 interventional studies (C4591001, C4591015, BNT162-01 Cohort 13, C4591018, 1 study in high risk adults and 1 study addressing co-administration with another vaccine) and 5 non-Interventional studies (4 safety and 1 effectiveness):

Study (study short name, and title)	Summary of Objectives	Safety concerns addressed	Milestone	Due dates
Status (planned/on-going)				
Category 2				
C4591001 <i>Ongoing</i>	The objective of the study is to evaluate the safety, tolerability, immunogenicity and efficacy of COVID-19 mRNA vaccine An unfavorable imbalance between the vaccine and control groups in the frequency of COVID-19, in particular for severe COVID-19, may suggest the occurrence of vaccine associated enhanced disease. Surveillance is planned for 2 years following Dose 2.	Anaphylaxis Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD) Use in patients with co-morbidities (C4591001 subset) Long term safety data.	CSR submission upon regulatory request:	Any time
			CSR submission 6 months post Dose 2:	31-Dec-2021
			Final CSR submission with supplemental follow-up:	31-Aug-2023
Category 3				
C4591011	Assessment of occurrence of safety events of interest, including severe or	Anaphylaxis	Interim reports submission:	30-Jun-2021

<i>Planned</i>	atypical COVID-19 in a cohort of people within the Department of Defense Healthcare System.	<p>AESI-based safety events of interest including vaccine associated enhanced disease</p> <p>Use in pregnancy</p> <p>Use in immunocompromised patients</p> <p>Use in frail patients with co-morbidities (e.g, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders)</p> <p>Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders</p> <p>Long-term safety data.</p>		31-Dec-2021
				30-Jun-2022
				31-Dec-2022
			Final CSR submission:	31-Dec-2023
C4591012 <i>Planned</i>	Assessment of occurrence of safety events of interest, including severe or atypical COVID-19 in real-world use of COVID-19 mRNA vaccine.	<p>Anaphylaxis</p> <p>AESI-based safety events of interest including vaccine associated enhanced disease</p> <p>Use in immunocompromised patients</p> <p>Use in frail patients with co-morbidities (e.g, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders)</p> <p>Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders</p> <p>Long-term safety data.</p>	Interim reports submission:	30-Jun-2021
				31-Dec-2021
				30-Jun-2022
				31-Dec-2022
				Final CSR submission:
C4591010 <i>Planned</i>	Assessment of occurrence of safety events in real-world use of COVID-19 mRNA vaccine.	<p>Anaphylaxis</p> <p>AESI-based safety events of interest</p> <p>Use in pregnancy</p> <p>Long-term safety data.</p>	Final draft protocol submission for EMA review:	31-Jan-2021
			Final CSR submission:	31-Mar-2024

C4591015 <i>Planned</i>	Planned clinical study to assess safety and immunogenicity in pregnant women who receive COVID-19 mRNA vaccine Safety and immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccine in pregnant women	Use in pregnancy and while breast feeding.	Protocol draft submission:	28-Feb-2021
			Final CSR submission:	30-Apr-2023
C4591014 <i>Planned</i>	Estimate the effectiveness of 2 doses of COVID-19 mRNA vaccine against potential COVID-19 illness requiring admission to the ED or hospital where SARS-CoV-2 is identified	-	Protocol draft submission:	31-Mar-2021
			Final CSR submission:	30-Jun-2023
BNT162-01 Cohort 13 <i>Ongoing</i>	To assess potentially protective immune responses in immunocompromised adults	Use in immunocompromised patients.	IA submission:	30-Sep-2021
			Final CSR submission:	31-Dec-2022
C4591018 <i>Planned</i>	Safety, immunogenicity over 12 months. Description of COVID-19 cases. RA activity by Clinical Disease Activity Index. N-antigen antibodies for detection of asymptomatic infection.	Use in immunocompromised patients Use in patient with autoimmune or inflammatory disorders.	Protocol submission:	28-Feb-2021
			IA submission:	31-Dec-2021
Safety and immunogenicity in high risk adults <i>Planned</i>	Safety, immunogenicity over 12 months in frail elderly, immunocompromised, autoimmune and other high-risk individuals. Description of COVID-19 cases. N-antigen antibodies for detection of asymptomatic infection.	Use in frail patients with co-morbidities (e.g, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders).	Protocol submission:	30-Jun-2021
			Final CSR submission:	31-Dec-2022
ACCESS/VAC4EU <i>Planned</i>	Assessment of occurrence of safety events of interest, including severe or atypical COVID-19 in real-world use of COVID-19 mRNA vaccine.	Anaphylaxis AESI-based safety events of interest including vaccine associated enhanced disease Use in pregnancy Use in immunocompromised patients Use in frail patients with co-morbidities (e.g, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders) Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders	Protocol submission:	28-Feb-2021
			Final CSR submission:	31-Jan-2024

		Long term safety data.		
Co-administration study with seasonal influenza vaccine <i>Planned</i>	Safety and immunogenicity of BNT162b2 and quadrivalent seasonal influenza vaccine when administered separately or concomitantly.	Interaction with other vaccines.	Protocol submission:	30-Sep-2021
			Final CSR submission:	31-Dec-2022

Non-Interventional Post Approval Safety Studies (4)

The Applicant proposes 4 complementary studies of real-world safety of COVID-19 mRNA vaccine that use multiple data sources and study designs.

Study C4591010 will be conducted in the EU using primary data collection to monitor a cohort of vaccinees and evaluate risk of safety events of interest reflecting the AESI list. A draft protocol C4591010 has been provided.

Additionally, Pfizer, on behalf of the Applicant, will sponsor one or more PASS using secondary electronic health records data sources in Europe based on a master surveillance protocol developed through the ACCESS project.

Two additional studies will be conducted using US data:

- o 1 study using secondary data from EHR of active military and their families (C4591011),
- o 1 study using secondary data from EHR of patients included in the Veterans Healthcare Administration system (C4591012).

The draft protocols for the proposed safety studies in the US (C4591011 and C4591012) have been provided.

Interventional studies (6)

The Applicant proposes 6 interventional studies, of which 2 are ongoing and 4 are planned.

- **Study C4591001** is an ongoing Phase 1/2/3, placebo-controlled, randomized, observer-blind, dose-finding study to evaluate the safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of SARS-CoV-2 RNA vaccine candidates against COVID-19 in healthy individuals. At the time of the data cut-off date in Study C4591001 (14 November 2020), a total of 21,720 participants received at least one dose of the candidate vaccine.
- **Study BNT162-01 Cohort 13** is an ongoing multi-site (Germany), Phase I/II, 2-part, dose escalation trial investigating the safety and immunogenicity of four prophylactic SARS-CoV-2 RNA vaccines against COVID-19 using different dosing regimens in 30 immunocompromised adults.
- **Study C4591015** is a planned clinical study to assess safety and immunogenicity in pregnant women who receive COVID 19 mRNA vaccine.
- **Study C4591018** is a planned study of BNT162b2 in 100 adults receiving a stable dose of immunomodulators for the treatment of stable rheumatoid arthritis (RA), in two cohorts (50 tofacitinib, 50 TNF inhibitors). Subjects will be studied for safety, immunogenicity by neutralizing antibody titer, and evidence of asymptomatic infection by N-antigen antibodies.

- A planned **Phase II safety and immunogenicity study** (Safety and immunogenicity in high risk adults) in up to 150 immunocompromised adults (with a range of primary immunocompromising conditions and/or receiving immunocompromising treatments).
- **Co-administration study with seasonal influenza vaccine** study investigating the safety and immunogenicity of Comirnaty and quadrivalent seasonal influenza vaccine when administered separately or concomitantly.

Non-Interventional PASS in Pregnancy

The Applicant's proposed strategy to assess vaccination during pregnancy will be implemented in 2 stages. It is anticipated that initial use in pregnancy will be very limited; therefore, initially this information will derive from the 4 of the real-world safety studies (C4591010, C4591011, and ACCESS/VAC4EU), described in the preceding section. Study C4591012 is focused on patients in the Veterans Health Administration system and is not expected to capture many pregnancies given the demographics of the source population.

The findings from studies' interim analysis (where planned) will inform a strategy to assess pregnancy outcomes as vaccination in pregnancy expands. The Applicant will consider established EU pregnancy research recommendations such as CONSIGN (COVID-19 infectiOn aNd medicineS In pregnancy) when developing any pregnancy related study objectives. The applicant's commitment and considerations are noted to evaluate pregnancy outcomes in a PASS using established EU pregnancy research recommendations such as CONSIGN (COVID-19 infectiOn aNd medicineS In pregnancy) when developing any pregnancy related study objectives. Further feasibility analyses are awaited with RMP updates post-approval.

Non-Interventional Post-Approval Effectiveness study (1)

The Applicant will conduct at least one non-interventional study (test negative design) of individuals presenting to the hospital or emergency room with symptoms of potential COVID-19 illness in a real-world setting (C4591014). The effectiveness of COVID-19 mRNA vaccine will be estimated against laboratory confirmed COVID 19 illness requiring admission to the Emergency Department (ED) or hospital where SARS-CoV-2 is identified. These studies will allow to determine the effectiveness of Pfizer's vaccine in a real-world setting and against severe disease, and in specific racial, ethnic, and age groups. The studies proposed below are under evaluation as potential commitments; studies are presented by geographical area (US and EU).

Overall conclusions on the Pharmacovigilance Plan

The proposed post-authorisation pharmacovigilance development plan is sufficient to identify and characterise the risks of the product.

Routine pharmacovigilance remains sufficient to monitor the effectiveness of the risk minimisation measures.

Plans for post-authorisation efficacy studies

None proposed.

Risk minimisation measures

Routine Risk Minimisation Measures

Potential Medication Errors

The Applicant included a discussion on potential medication errors which is endorsed:

Large scale public health approaches for mass vaccination may represent changes to standard vaccine treatment process, thereby potentially introducing the risk of medication errors related to: reconstitution and administration, vaccination scheme, storage conditions, errors associated with a multi-dose vial, and once other COVID-19 vaccines are available, confusion with other COVID-19 vaccines. These potential medication errors are mitigated through the information in the SmPC and further materials for healthcare providers which will be made available to the Member States to be integrated in the national campaign for communication, as needed.

- SmPC (section 6.6) contains instructions for reconstitution and administration, vaccination scheme, and storage conditions of the COVID-19 mRNA vaccine.
- A poster with step-by-step instruction for vaccine storage, dose planning and preparation, and administration is available, which can be conspicuously displayed in settings where vaccine is to be administered for ongoing reference.
- Brochures for safe handling of the vaccine and dry ice will accompany vaccine shipments.
- Medical information call centres will be available for healthcare providers to obtain information on use of the vaccine.
- Traceability and Vaccination Reminder card will be provided with the pre-printed manufacturer name, dates of vaccination, batch/lot as a mitigation effort for potential confusion between vaccines.
- Peel-off labels with lot/batch number

These available resources will inform healthcare providers on the proper preparation and administration of the vaccine and reduce the potential for medication errors in the context of a mass vaccination campaign. Additionally, the patient information leaflet and, in those MSs where applicable, a Traceability and Vaccination Reminder card informs patients of the vaccine received so that a series is completed with the same product.

Summary of additional risk minimisation measures

None proposed.

The Applicant stated that Routine risk minimisation activities are sufficient to manage the safety concerns of the medicinal product. This is acceptable.

Safety Concern	Risk Minimisation Measures	Pharmacovigilance Activities
Important Identified Risks		
Anaphylaxis	<p><u>Routine risk minimisation measures:</u></p> <p>SmPC sections 4.4. and 4.8.</p> <p><u>Additional risk minimisation measures:</u></p> <p><u>None.</u></p>	<p><u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u></p> <p>DCA is intended to facilitate the capture of clinical details about potential anaphylactic reactions in individuals who have received the COVID-19 mRNA vaccine</p> <p><u>Additional pharmacovigilance activities:</u></p> <p>Studies (Final CSR Due Date):</p> <ul style="list-style-type: none"> • C4591001 (31-Aug-2023) • C4591010 (31-Mar-2024) • C4591011 (31-Dec-2023) • C4591012 (31-Dec-2023) • ACCESS/VAC4EU (31-Jan-2024).
Important Potential Risks		
Vaccine-associated enhanced disease (VAED) including Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)	<p><u>Routine risk minimisation measures:</u></p> <p>None.</p> <p><u>Additional risk minimisation measures:</u></p> <p>No risk minimisation measures.</p>	<p><u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u></p> <p>DCA is intended to facilitate the capture of clinical details about the nature and severity of COVID-19 illness in individuals who have received the COVID-19 mRNA vaccine and is anticipated to provide insight into potential cases of vaccine lack of effect or VAED</p> <p><u>Additional pharmacovigilance activities:</u></p> <p>Studies (Final CSR Due Date)</p> <ul style="list-style-type: none"> • C4591001 (31-Aug-2023) • C4591011 (31-Dec-2023) • C4591012 (31-Dec-2023) • ACCESS/VAC4EU (31-Jan-2024).
Missing information		
Use in pregnancy and while breast feeding	<p><u>Routine risk minimisation measures:</u></p> <p>SmPC section 4.6; PL section 2.</p>	<p><u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u></p> <p>None.</p>

Safety Concern	Risk Minimisation Measures	Pharmacovigilance Activities
	<p><u>Additional risk minimisation measures:</u></p> <p>No risk minimisation measures.</p>	<p><u>Additional pharmacovigilance activities:</u></p> <p>Studies (Final CSR Due Date)</p> <ul style="list-style-type: none"> • C4591010 (31-Mar-2024) • C4591011 (31-Dec-2023) • C4591015 (30-Apr-2023) • ACCESS/VAC4EU (31-Jan-2024).
Use in immunocompromised patients	<p><u>Routine risk minimisation measures:</u></p> <p>SmPC sections 4.4 and 5.1.</p> <p><u>Additional risk minimisation measures:</u></p> <p>No risk minimisation measures.</p>	<p><u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u></p> <p>None.</p> <p><u>Additional pharmacovigilance activities:</u></p> <p>Studies (Final CSR or IA Due Date)</p> <ul style="list-style-type: none"> • BNT162-01 Cohort 13 (IA: 30-Sep-2021, CSR: 31-Dec-2022) • C4591018 (IA: 31-Dec-2021) • C4591011 (31-Dec-2023) • C4591012_(31-Dec-2023) • ACCESS/VAC4EU (31-Jan-2024)_
Use in frail patients with co-morbidities (e.g. chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, chronic neurological disease, cardiovascular disorders)	<p><u>Routine risk minimisation measures:</u></p> <p>SmPC section 5.1.</p> <p><u>Additional risk minimisation measures:</u></p> <p>No risk minimisation measures.</p>	<p><u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u></p> <p>None.</p> <p><u>Additional pharmacovigilance activities:</u></p> <p>Studies (Final CSR Due Date submission)</p> <ul style="list-style-type: none"> • C4591001 subset (31-Aug-2023) • C4591011 (31-Dec-2023) • C4591012 (31-Dec-2023) • ACCESS/VAC4EU (31-Jan-2024) • Safety and immunogenicity in high risk adults (31-Dec-2022).

Safety Concern	Risk Minimisation Measures	Pharmacovigilance Activities
Use in patients with autoimmune or inflammatory disorders	<p><u>Routine risk minimisation measures:</u></p> <p>None.</p> <p><u>Additional risk minimisation measures:</u></p> <p>No risk minimisation measures.</p>	<p><u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u></p> <p>None.</p> <p><u>Additional pharmacovigilance activities:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • C4591011 (31-Dec-2023) • C4591012 (31-Dec-2023) • C4591018 (31-Dec-2021) • ACCESS/VAC4EU (31-Jan-2024).
Interaction with other vaccines	<p><u>Routine risk minimisation measures:</u></p> <p>SmPC section 4.5.</p> <p><u>Additional risk minimisation measures:</u></p> <p>No risk minimisation measures.</p>	<p><u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u></p> <p>None.</p> <p><u>Additional pharmacovigilance activities:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Co-administration study with seasonal influenza vaccine (31-Dec-2022).
Long term safety data	<p><u>Routine risk minimisation measures:</u></p> <p>None.</p> <p><u>Additional risk minimisation measures:</u></p> <p>No risk minimisation measures.</p>	<p><u>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</u></p> <p>None.</p> <p><u>Additional pharmacovigilance activities:</u></p> <p>Studies (Final CSR Due Date or IA CSR submission)</p> <ul style="list-style-type: none"> • C4591001 (31-Aug-2023) • C4591010 (31-Mar-2024) • C4591011 (31-Dec-2023) • C4591012 (31-Dec-2023) • ACCESS/VAC4EU (31-Jan-2024).

Overall conclusions on risk minimisation measures

The proposed risk minimisation measures are sufficient to minimise the risks of the product in the proposed indication(s).

Summary of the risk management plan

The public summary of the RMP is acceptable.

Conclusion on the RMP

The CHMP and PRAC considered that the risk management plan **version 1.0** is acceptable.

2.8. Pharmacovigilance

Pharmacovigilance system

The CHMP considered that the pharmacovigilance system summary submitted by the applicant fulfils the requirements of Article 8(3) of Directive 2001/83/EC.

Periodic Safety Update Reports submission requirements

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the Annex II, Section C of the CHMP Opinion. Furthermore, During the duration of the COVID-19 pandemic situation, the MAH shall submit summary safety reports submitted to EMA, including spontaneously reported data and data from compassionate use and expanded access programs. The applicant did not request alignment of the PSUR cycle with the international birth date (IBD). The new EURD list entry will therefore use the EBD to determine the forthcoming Data Lock Points.

2.9. Product information

2.9.1. User consultation

The results of the user consultation with target patient groups on the package leaflet submitted by the applicant show that the package leaflet meets the criteria for readability as set out in the *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

2.9.2. Labelling exemptions

The following exemptions from labelling and serialization requirements have been granted on the basis of article 63.3 of Directive 2001/83/EC. In addition, the derogations granted should be seen in the context of the flexibilities described in the *Questions and Answers on labelling flexibilities for COVID-19 vaccines* (EMA/689080/2020 rev.1, from 16 December 2020)⁵ document which aims at facilitating the preparedness work of COVID-19 vaccine developers and the associated logistics of early printing packaging activities. The ultimate goal is to facilitate the large scale and rapid deployment of COVID-19 vaccines for EU citizens within the existing legal framework.

Labelling exemptions

US packaging specific derogations (valid for December '20 and January '21)

All EU Members States (MSs), as well as Norway and Iceland, have agreed to grant a temporary

⁵ Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-labelling-flexibilities-covid19-vaccines_en.pdf, last consulted on 21 December 2021.

exemption to allow the placing in the EU market of the US packaging, under the following conditions:

- a. The validity is only temporary and the MAH shall switch to the EU labelling requirements by February '21;
- b. The US pack will have included a Quick Response (QR) code which the vaccine recipient could scan and gain access to the package leaflet (PL) in his/her national language;
- c. The MAH shall supply a separate printed PL in the national language(s) of those MSs that require so, i.e. Belgium, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, France and Greece. All other MSs, that have granted a temporary exemption for an EN only PL, will receive 5 printed copies of the EN PL with each shipment of the vaccine.

EU packaging specific derogations (from February '21 onwards)

- a. Outer and immediate labelling will be provided in English only.

The MAH shall provide outer and immediate labelling in all EU languages by 2nd Q 2022. This exemption is justified on the deep-frozen storage/shipping requirements and the necessity to label batches ahead of time. Production of different vaccine packs in different languages will significantly reduce the supply chain efficiency. The multiple changes on packaging lines will result in significant time and capacity losses and would slow down the rapid deployment of COVID-19 vaccines. Moreover, English only labelling will better help to manage a shortage situation in one country by using immediately the supply from another country.

- b. A printed package leaflet will be provided in the national language(s) for those MSs that require so, i.e. Belgium, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, France and Greece. All other MSs, that have granted a temporary exemption for an EN only PL, will receive 5 printed copies of the EN PL with each shipment of the vaccine. In addition, a QR code printed on the outer label and the PL will provide access to the package leaflet in the national language(s).

The MAH shall provide a printed package leaflet in all EU languages by 2nd Q 2022.

The MAH shall engage with the National Competent Authorities (other than the 6 mentioned above) to discuss and speed up the provision of PLs in the respective national language(s) of the MSs concerned. The MAH shall also contact MSs directly to agree on the exact numbers of PLs to be distributed, again in line with the published Q&A on labelling flexibilities.

- c. The Blue Box will be omitted for the initial batches. The MAH shall provide the Blue Box via a QR code at a later stage following agreement on exact timing of implementation with the National Competent Authorities in each MS.

- d. The inclusion of the EU Marketing Authorisation number in the labelling will be implemented with the switch from US packaging to EU compliant packs in February 2021.

Exemption from the obligation of serialisation

US packaging specific derogations (valid for December '20 and January '21)

- a. It is acceptable that the US pack will be placed in the EU market without serialisation according to the EU FMD requirements. Only the Global Trade Item Number (GTIN) will be common for US & EU and this will be printed on the US pack.

EU packaging specific derogations (from February until March '21)

- All EU Member States have accepted a temporary derogation from serialisation for the EU pack from February until the end of March 2021.

- The MAH shall provide two progress reports on the serialisation: a first by 1st of February '21 and a second by 1st of March '21 referring to details on the progress achieved in terms of ensuring compliance, e.g. proof of acquiring the relevant equipment, the date for the validation, the proof of contract to connect to the European Medicines Verification Organisation.

- The MAH shall provide additional mitigating measures, e.g. immediate reporting of any stolen product during the period of exemption, reporting of any counterfeit or falsified vaccine in the EU or third countries in the legal supply or internet, reconciliation of product distributed and used in the respective territory.

2.9.3. Quick Response (QR) code

A request to include a QR code in the labelling and the package leaflet for the purpose of providing information to Healthcare Professionals and vaccine recipients has been submitted by the applicant and has been found acceptable.

The following elements have been agreed to be provided through a QR code:

- The Summary of Product Characteristics
- The Package Leaflet
- Safe Handling Guidelines for Dry Ice
- Shipping and Handling Guidelines Brochure
- Preparation and Administration Video
- Storage and Handling Video
- Returning the Thermal Shipping Container video
- How to prepare and Administer Poster
- Traceability and vaccination reminder card
- Returning the thermal Shipping Container brochure
- Dry Ice Replenishment Brochure
- Link to Adverse Event Reaction Reporting

2.9.4. Additional monitoring

Pursuant to Article 23(1) of Regulation (EC) No 726/2004, Comirnaty (COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified)) is included in the additional monitoring list as it contains a new active substance which, on 1 January 2011, was not contained in any medicinal product authorised in the EU and it is approved under a conditional marketing authorisation.

Therefore, the summary of product characteristics and the package leaflet includes a statement that this medicinal product is subject to additional monitoring and that this will allow quick identification of new safety information. The statement is preceded by an inverted equilateral black triangle.

3. Benefit-Risk Balance

3.1. Therapeutic Context

3.1.1. Disease or condition

COVID-19 is an infectious disease caused by a newly discovered coronavirus, SARS-CoV-2, which appeared in the Wuhan province in China in 2019 and has spread world-wide during 2020 ever since, causing WHO to declare a pandemic on 11 March 2020. The virus infects primarily the airways and causes a broad spectrum of respiratory infections from asymptomatic infection to Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). The pandemic is ongoing despite unprecedented efforts to control the outbreak. According to ECDC histologic findings from the lungs include diffuse alveolar damage similar to lung injury caused by other respiratory viruses, such as MERS-CoV and influenza virus. A distinctive characteristic of SARS-CoV-2 infection is vascular damage, with severe endothelial injury, widespread thrombosis, microangiopathy and angiogenesis.

As of 1 December 2020, there have been >63 million globally confirmed COVID-19 cases and >1.4 million deaths, with 191 countries/regions affected.

At the time of this marketing application submission, confirmed cases and mortality continue to rise globally. The ongoing pandemic remains a significant challenge to public health and economic stability worldwide.

Comirnaty is intended for active immunisation against SARS-CoV-2, thereby preventing COVID-19.

3.1.2. Available therapies and unmet medical need

There is currently no approved vaccine in the EU available to prevent COVID-19. Several development programs are ongoing globally and currently other applications are under evaluation by regulatory authorities worldwide. There is a very high global demand for vaccines to help contain the pandemic and decrease morbidity and mortality in at risk groups.

3.1.3. Main clinical studies

The clinical development consists of one FIH phase 1 study (BNT162-01) in younger and older adults (18-55 years and 56-85 years) comparing 4 vaccine candidates, and one pivotal clinical study, C4591001 (or BNT162-02).

The pivotal study is a phase 1/2/3 placebo-controlled, randomised, observer-blind, dose finding, multicentre study performed in the US (start date 4 May 2020), Argentina, Brazil, Turkey, Germany, and South Africa, to evaluate the safety, immunogenicity and efficacy of a SARS-CoV-2 mRNA vaccine candidate against COVID-19 in healthy adults. The phase 1 part of the study was designed for dose evaluation of 2 vaccines: BNT162b1 and BNT162b2 in younger (18-55 years) and older (65-85 years) adults. The Phase 2 part was designed to confirm safety and immunogenicity of the selected vaccine, BNT162b2, in the first 360 subjects enrolled in the Phase 2/3 part of the study.

The Phase 2/3 part of the study was designed to enrol up to 43,998 subjects (randomised 1:1 to BNT162b2 or placebo) to receive BNT162b2 at the dose of 30 µg, given as 2 IM injections 21 day apart (within 19 to 42 days), for an efficacy assessment in addition to safety and exploratory immunogenicity assessments.

The primary endpoint was symptomatic COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up based on centrally or locally confirmed nucleic acid amplification test (NAAT) in subjects without serological or virological evidence of SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen (cases confirmed ≥ 7 days after Dose 2), and in subjects with and without evidence of SARS-CoV-2 infection before and during vaccination regimen. The study was event-driven, i.e. the final efficacy analysis was to be triggered by 162 cases; in practice 170 cases were reached.

3.2. Favourable effects

The overall vaccine efficacy against symptomatic laboratory confirmed COVID-19 from 7 days after dose 2 was 95.0% (95% CI 90.0, 97.9) in subjects ≥ 16 years of age without prior evidence of SARS-CoV-2 infection and 94.6% (95% CI 89.6, 97.6) in all subjects regardless of prior evidence of SARS-CoV-2 infection (primary endpoint). This outcome met the pre-specified success criteria.

Vaccine efficacy after dose 1 to before dose 2 was 52.4% (95% CI 29.5, 68.4). Vaccine efficacy from 10 days after dose 1 to before dose 2 was estimated to be 86.7% (95% CI 68.6, 95).

The efficacy analyses in the all-available efficacy population (including participants who had protocol violations), showed consistent results with those in the primary analysis population. The efficacy analyses using CDC defined symptoms to identify a COVID-19 case gave similar efficacy results as the primary endpoints.

The VE in each demographic subgroup analysed, as defined by age (including subjects > 65 years), sex, race, ethnicity, and country and in individuals with comorbidities including obesity, diabetes, hypertension and cardiopulmonary diseases was $> 90\%$. In the obese population, VE was 95.4% (CI 95% 86.0%, 99.1%).

VE among 65-74-year-olds was 92.9% (CI 95% 53.1%, 99.8%). VE among > 75 -year-olds was 100% (CI 95% -13.1%, 100.0) with 0 cases in the vaccine group and 5 cases in the placebo group. VE among > 65 years and at risk of severe COVID-19 was 91.7% (95% 44.2%, 99.8%).

Secondary efficacy analyses suggested benefit of the vaccine in preventing severe COVID-19, but the number of cases after second dose was very low, 1 case in the vaccine group and 4 cases in placebo group. Counting cases from after dose 1, there were 1 case in the vaccine group and 9 cases in the placebo group.

Phase 1 and phase 2 immunogenicity data from both the pivotal study C4591001 and supportive study BNT162-01 have shown robust humoral responses after vaccination with 2 doses of BNT162b2 at 30 μg in both younger (18-55 years) and older adults (age groups 56-85 years and 65-85 years), and both in terms of neutralising antibodies and IgG-antigen binding antibodies. The second dose given 21 days post-dose 1 induced a marked boosting effect in both younger and older adults. Responses were generally faster and higher in younger adults than in older adults. The levels of neutralizing antibodies titres were moderate 21 days after dose 1. The peak of neutralizing antibodies titres was reached 14 days post-dose 2 in older adults versus 7 days post-dose 2 in younger adults. Immune responses were maintained up to 1-month post-dose 2 in both age groups based on available data.

Study BNT162-01 provides evidence for T cell-mediated immune response, with antigen-induced IFN γ expression demonstrating a Th1 CD4+ and CD8+ phenotype following the second dose of vaccine. For the 30 μg dose cohort vaccinated with BNT162b2, CD4 and CD8 cytokine responses showed the same intensity in adults and older adults.

The immunogenicity results are only considered supportive at this stage, as no correlate of protection has been established. The immune responses support the need for two doses, as neutralising antibody

levels increased substantially following the second dose compared to the first dose. Cell mediated immune responses were demonstrated in very few subjects in phase 1 but confirm a Th1 dominated cytokine pattern.

3.3. Uncertainties and limitations about favourable effects

Based on the available limited data, no reliable conclusion on the efficacy of the vaccine against severe COVID-19 can be drawn from 7 days after the second dose (secondary endpoint). The estimated efficacy against severe COVID-19 occurring at least 7 days after dose 2 was 66.4%, with a large and negative lower bound CI (95% CI: -124.8%; 96.3%). Only a limited number of events occurred at the cut-off date of analysis (1 and 4 cases in the vaccine and placebo groups respectively). The posterior probability for the true vaccine efficacy $\geq 30\%$ (74.29%) did not meet the pre-specified success criterion. Consequently, the efficacy against the severe disease across subgroups, notably certain populations at high-risk of severe COVID-19 cannot be estimated (elderly and subjects with comorbidities).

Efficacy against asymptomatic infection is not available but, notwithstanding all the limitations, will be assessed through seroconversion of N-binding antibodies in BNT162b2 and placebo recipients who did not experience COVID-19.

The pivotal study was not designed to assess the effect of the vaccine against transmission of SARS-CoV-2 from subjects who would be infected after vaccination. The efficacy of the vaccine in preventing SARS-CoV-2 shedding and transmission, in particular from individuals with asymptomatic infection, can only be evaluated post-authorisation in epidemiological or specific clinical studies.

Duration of protection has currently been followed up for approximately 100 days after dose 1. Data on longer term protection are anticipated to the extent that the ongoing phase 3 study can continue as planned with a placebo group. The assessment of efficacy over a period of at least 6 months is expected to determine the need and the appropriate time of a booster dose.

There seems to be at least a partial onset of protection after the first dose, but this remains unconfirmed at this stage.

There are very limited or no data in immunocompromised subjects and in pregnant women. Efficacy in subjects aged 16-17 years is extrapolated from young adults as no cases of disease were reported in this small group at this stage.

Available data do not suffice to establish efficacy in subjects seropositive for SARS-CoV-2 at baseline, and subjects with a known history of COVID-19. However, efficacy is anticipated in this group, to the extent that they are not naturally protected against re-infection, which is presently incompletely characterised.

3.4. Unfavourable effects

The safety of Comirnaty was evaluated in participants 16 years of age and older in 2 clinical studies (BNT162-01 and C4591001) that included 21,744 participants that have received at least one dose of Comirnaty.

In Study C4591001, a total of 21,720 participants 16 years of age or older received at least 1 dose of Comirnaty and a total of 21,728 participants 16 years of age or older received placebo (including 138 and 145 adolescents 16 and 17 years of age in the vaccine and placebo groups, respectively). A total of 20,519 participants 16 years of age or older received 2 doses of Comirnaty.

At the time of the analysis of Study C4591001, a total of 19,067 (9,531 Comirnaty and 9,536 placebo) participants 16 years of age or older were evaluated for safety for at least 2 months after the second dose of Comirnaty. This included a total of 10,727 (5,350 Comirnaty and 5,377 placebo) participants 16 to 55 years of age and a total of 8,340 (4,181 Comirnaty and 4,159 placebo) participants 56 years and older. Reactogenicity was evaluated in a subset of 8183 subjects (n=4093 vaccinated; n=4090 placebo) up to 7 days after each dose.

Regarding reactogenicity, the most frequent adverse reactions in participants 16 years of age and older were injection site pain (> 80%), fatigue (> 60%), headache (> 50%), myalgia and chills (> 30%), arthralgia (> 20%), pyrexia and injection site swelling (> 10%). All reactions were usually mild or moderate in intensity and resolved within a few days after vaccination. A slightly lower frequency of reactogenicity events was associated with greater age. The frequency of headache, fatigue and fever was higher after Dose 2 in both age groups.

Regarding AEs, at least one AE was reported in 21% of the vaccinated subjects and in 13% of the placebo arm. The frequency of severe AEs was low (<1%) in both study arms. The most frequently reported SOC were "General disorders and administration site conditions (11.9% vs 2.9%)", "musculoskeletal reactions" (5.5% vs 2.1%), and "nervous system disorders" (4.2% vs 2.1%). PTs comprised mainly of vaccine typical reactions such as injection site pain, headache, fever, fatigue, malaise as well as myalgia and arthralgia.

For subjects with a follow-up of ≥ 2 months, SAE were reported at a low frequency (0.5-0.6%) in both the vaccine and the placebo group, with no clinically meaningful differences by age, baseline serostatus, ethnicity, race or sex. Lymphadenopathy and nausea were reported to occur more often in the vaccine group compared to the placebo group in the whole enrolled trial population (respectively 0.4% and 0.6% higher rate than placebo). Numerical imbalances in reporting were observed for insomnia, injection site pruritus and pain in extremity. Since these are supported by a biologically plausible relation to vaccination, these AEs are reflected in the SmPC.

Acute peripheral paralysis was reported in 4 vs. 0 cases (vaccine vs placebo) in the whole study population, of which 2 cases were deemed related to study treatment (see section 2.6.10). For acute peripheral paralysis, there is a reasonable possibility of a causal relation to vaccination and should therefore be included in the SmPC.

In the ~38,000 study participants with a median of 2 months of safety follow-up after Dose 2, none reported an immediate AE (occurring within 30 minutes after dosing) that was indicative of an allergic reaction to vaccine. Three reports of anaphylaxis were identified during vaccination campaigns by the time this report was written.

Few cases of hypersensitivity/immunisation reaction events have been observed with the vaccine (13 vs 6 cases) in the whole study population. Hypersensitivity should be annotated in the SmPC, section 4.8.

3.5. Uncertainties and limitations about unfavourable effects

Long term safety data is not available at this stage, however the Phase 2/3 study will follow the included subjects up to 2 years post vaccination, so these data are expected post-authorisation.

AEs were slightly lower in subjects seropositive to SARS-CoV-2 at baseline (22% vs. 27% in seronegatives), however the number of such subjects was limited (vaccinated n=558; placebo n=590).

Data on immunocompromised individuals is limited, as only 196 participants with stable HIV infection were included in the study. No specific safety concern was detected.

Data from exposure during pregnancy is very limited. Up to the cut-off date 23 pregnancies have been reported in the Phase 2/3 trial and will be followed up for outcome.

Multiple long-term pharmacoepidemiology safety studies are planned to be conducted in order to confirm the safety profile in the already studied population as well as in a broader population including pregnant, immunocompromised and very elderly subjects.

There is no data available on interaction with other vaccines given in co-administration.

In the Phase 2/3 study, the total number of included subjects aged 16-17 years was smaller compared to other age groups (n=138 BNT162b; n=145 placebo), however no safety concerns were identified.

Uncertainties remain regarding causality association of acute peripheral paralysis to vaccination due to the limited number of cases, which are consistent with background rates. Nevertheless, facial paralysis will be included as an adverse event of special interest (AESI) for pharmacovigilance monitoring and in the active surveillance study protocols.

While apart from facial paralysis, whose aetiology is currently unknown, no possible autoimmune adverse events were identified as causally related to vaccination, rare events of this nature cannot be excluded based on the size of the available data set.

There is a theoretical risk, based on non-clinical data with MERS and SARS vaccines, of vaccine-associated enhanced disease (VAED) including vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD), however no cases were identified in clinical studies with COVID-19 vaccines, including Comirnaty, and the characterisation of the immune response does not indicate a risk profile in this regard (Th1 skewed).

This vaccine contains two new components (cationic lipid ALC-0315 and PEGylated lipid ALC-0159) in the LNP, for which there is limited experience. Some uncertainties remain regarding the ALC-0315 long half-life. Regarding PEG related toxicity which is known to depend on the dose, dose frequency, duration of treatment and molecular weight of the PEG protein, immunogenicity is not expected to be an issue due to the low molecular weight of this PEG (<2KDa). The scientific data available at this stage do not raise noticeable concerns regarding immunogenicity or immunotoxicity of the PEG, but current evidence is not definitive.

3.6. Effects Table

Table 20 Effects Table for Comirnaty intended for active immunisation to prevent COVID-19 caused by against SARS-CoV-2 in individuals 16 years of age and older (data cut-off: 14 Nov 2020)

Effect	Short Description	Unit	BNT162b2 (30 µg)	Placebo	Uncertainties / Strength of evidence	References
Favourable Effects						
Vaccine efficacy	First COVID-19 occurrence from 7	% (95% CI)	95.0 (90.0, 97.9)			

Effect	Short Description	Unit	BNT162b2 (30 µg)	Placebo	Uncertainties / Strength of evidence	References		
	days after Dose 2, without prior SARS-CoV-2, overall	Cases/ Number of subjects at risk for the endpoint	8/ 17411	162/ 17511	Robust data with similar efficacy confirmed in all age sub-groups (16-64YOA, >65YOA, 65-74YOA, >75YOA)	Evaluable efficacy population (7 days post dose 2) - Study C495100		
	Patients aged ≥65	% (95% CI)	94.7 (66.7, 99.9)					
		Cases/ Number of subjects at risk for the endpoint	1/3848	19/3880				
Unfavourable Effects								
Lymphadenopathy		% (denominator)	0.3% (n=21720)	0% (N=21728)	Small number of cases, short duration of follow-up	All enrolled Phase 2/3 participants		
Facial paralysis		Number of cases	4	1				
Hypersensitivity/immunisation reaction		Number of cases	13	6				
			Post dose 1	Post dose 2	Post dose 1	Post dose 2	Transient events, majority mild to moderate intensity	Reactogenicity subset of study C495100
Pain at injection site	16-55 years	%	83%	79%	14%	12%		
	>55 years		71%	66%	9%	8%		
Headache	16-55 years		42%	52%	34%	24%		
	>55 years		25%	39%	18%	14%		
Fatigue	16-55 years		25%	39%	25%	39%		
	>55 years		34%	51%	23%	17%		

Abbreviations:

COVID-19: Coronavirus disease, SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome, CI: Confidence Interval

3.7. Benefit-risk assessment and discussion

3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects

Overall, substantial efficacy in preventing symptomatic COVID-19 infection has been demonstrated, as well as an acceptable safety profile in a large phase 3 study. Uncertainties relate to the

characterization of active substance and finished product. Given the comparable immunogenicity from 10 to 30µg doses, an impact on efficacy of the acceptance of somewhat lower levels of intact mRNA in the commercial product is not considered likely. Furthermore, based on low levels and biological plausibility, an impact of mRNA impurities on safety is deemed unlikely (see section 3.7.3).

Due to the limited extent of safety follow-up, the delivery of final data from the full 2-year follow up in the pivotal clinical trial are considered important to confirm the current knowledge.

With regards to the balance of efficacy and safety benefits and risks, it is overwhelmingly positive for subjects at risk of severe COVID-19, including the elderly and those with comorbid conditions, which are known to increase the risk of complication and death due to infection.

Uncertainties concerning the pharmaceutical characterization of the commercial product are compatible with a positive benefit/risk balance. This pertains not only to adults but, by extrapolation, to individuals 16-17 years of age.

Data are limited in individuals seropositive against SARS-CoV-2 at baseline. Available data however do not indicate any specific safety concerns, and efficacy is anticipated also in this subset.

There are no data on use in pregnant women, but a protective effect is anticipated. In the light of the reassuring data from the DART study, noting that pregnancy as such is a risk factor for severe COVID-19, and that pregnant women may additionally belong to other risk groups, vaccination may be considered on a case by case basis.

Based on biological plausibility no risk in breastfeeding is anticipated.

While there was no indication of an excess risk of severe allergic reactions such as anaphylaxis in the clinical study program, three post marketing cases, of which 2 in patients carrying adrenaline pens and one in a person with no known history of allergies, have been reported during vaccination campaigns, and all resolved with standard treatment. Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients is a contraindication. However, there is presently no substantial evidence of a negative benefit/risk balance in a subject with severe allergy to substances absent in the vaccine. For all subjects, the vaccine should be administered in settings where resuscitation facilities are available, as specified in the SmPC and in line with other vaccines. A second dose of the vaccine should not be given to those who have experienced anaphylaxis to the first dose.

There are no efficacy data in immunocompromised individuals. Such patients may not be protected as well as immunocompetent individuals by vaccination. While there are limited safety data too in the immunocompromised subjects (a broad and disparate category), no particular safety issues are anticipated, and the benefit/risk balance of vaccination of such subjects is deemed positive, also in light of the underlying excess risk of COVID-19.

Studies to monitor potential safety concerns (autoimmune disorders, VAED) are planned.

3.7.2. Balance of benefits and risks

Overall, the available data are supportive of a positive B/R in the proposed indication.

3.7.3. Additional considerations on the benefit-risk balance

Given the emergency situation, it is considered that the identified uncertainties can be addressed post-authorisation in the context of a conditional MA, including further characterisation of the active substance and finished product, the continuation of the pivotal study as long as possible, and post-approval effectiveness studies and routine disease surveillance.

Conditional marketing authorisation

Efficacy, safety and immunogenicity was demonstrated using clinical batches of vaccine (Process 1). The commercial batches are produced using a different process (Process 2), and the comparability of these processes relies on demonstration of comparable biological, chemical and physical characteristics of the active substance and finished product.

The characterisation and control of active substance and finished product are limited in relation to critical quality attributes and impurities.

Data demonstrates the presence of truncated/modified forms of mRNA at somewhat higher levels in the batches manufactured with the commercial process as compared to material used in clinical trials. These forms are not sufficiently characterised, and although the limited data provided for protein expression does not fully address uncertainties relating to the risk of translating proteins/peptides other than the intended spike protein, the amount of any such proteins, is expected to be too low to elicit an immune response of biological relevance.

Indeed, considering the low dose of mRNA (30 µg), the impurities are not considered a safety issue based on general toxicological principles. However, when present in the cell it cannot be excluded that different proteins than the intact full-length spike will be expressed. The risk of unwanted immunological events is considered low based on the following observations and considerations:

- Such impurities were present in the vaccine used in the Phase 3 clinical trials with an acceptable safety profile. Although the lack of characterisation hinders a full comparability evaluation there is no indication that there would be important qualitative differences in the nature of these impurities.
- The high levels of these impurities reflect the instability of RNA resulting in generation of RNA fragments both in the transcription step and thereafter. Based on electrophoretic data it appears that there is a diverse set of fragments. Although not confirmed, it is unlikely that these RNA molecules to a large extent would be mRNA molecules with intact 5'-cap and 3'-polyA able to be translated into a specific protein or peptide.
- The level of any individual fragment of mRNA species would anyway be magnitudes lower than the level of the intact mRNA and this would be mirrored by the level of protein expression. The spike protein is a highly immunogenic protein and immunodominance would also ascertain that the immune response to the truncated proteins would be non-significant.

Also, lipid related impurities were observed in recently produced finished product batches. Based on the low dose (30 µg mRNA) it is considered that the amounts of these impurities are too low to be of toxicological significance.

Regarding the proposed control strategy for active substance and finished product, questions were raised both with regard to the suitability of the test methods used and the acceptance criteria for some tests.

Considering the above and the current public health emergency, the characterisation of the active substance and finished product are considered acceptable, and the proposed specifications for RNA integrity and 5'-Cap are considered to be scientifically justified and acceptable. Nevertheless, additional data to complete the characterisation of the active substance and finished product, and considering clinical experience, are considered important to confirm the adequacy of these specifications, and these data should be provided post-approval as specific obligations to the MA.

Therefore, the CHMP considers that the product fulfils the requirements for a conditional marketing authorisation:

- The benefit-risk balance is positive, as discussed.
- It is likely that the applicant will be able to provide comprehensive data.

Studies are underway to complete the characterisation of the active substance and finished product, and additional clinical data from batches currently in use in ongoing clinical studies, are considered important to confirm the clinical qualification of these specifications. Based upon the applicant's justification and commitment, detailed plans have been agreed with the applicant and reflected in the quality part of this assessment regarding data to be generated and submitted with interim milestones for assessment by the CHMP in order to complete all proposed specific obligations. Based on the Applicant's plans and documentation, it is expected that data to fulfil all quality SOs will be submitted gradually between March and July 2021.

Furthermore, the applicant will continue the ongoing pivotal Phase 3 randomized, placebo-controlled, observer-blind study C4591001 to obtain 2-year long-term data and to ensure sufficient follow-up in order to confirm the efficacy and safety of Comirnaty.

- Unmet medical needs will be addressed

There is no approved or widely available COVID-19 vaccine, and COVID-19 remains associated with substantial morbidity and mortality. While care for patients who have COVID-19 has improved over time and with clinical experience, no medications to cure COVID-19 are available and there remains an urgent need for a prophylactic vaccine during the ongoing pandemic.

- The benefits to public health of the immediate availability outweigh the risks inherent in the fact that additional data are still required.

Convincing efficacy evidence including the elderly and those with comorbid conditions has been provided and long-term effectiveness and safety data will be provided post-authorisation. Taking all this into account, it would not be considered appropriate to withhold a highly beneficial vaccine considering the severity of COVID-19 disease and the current global pandemic situation, since the demonstrated benefits in the current emergency setting clearly outweigh the uncertainties of the available data as outlined above.

3.8. Conclusions

The overall benefit/risk balance of Comirnaty is positive.

As available data are non-comprehensive, granting of a conditional marketing authorisation is relevant, and in line with provisions of Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004 it is supported.

4. Recommendations

Outcome

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the benefit-risk balance of Comirnaty is favourable in the following indication:

Comirnaty is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 virus, in individuals 16 years of age and older.

The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.

The CHMP therefore recommends the granting of the conditional marketing authorisation subject to the following conditions and specific obligations:

In view of the declared Public Health Emergency of International Concern and in order to ensure early supply this medicinal product is subject to a time-limited exemption allowing reliance on batch control testing conducted in the registered site(s) that are located in a third country. This exemption ceases to be valid on 31 August 2021. Implementation of EU based batch control arrangements, including the necessary variations to the terms of the marketing authorisation, has to be completed by 31 August 2021 at the latest, in line with the agreed plan for this transfer of testing. Progress reports have to be submitted on 31 March 2021 and included in the annual renewal application.

Conditions or restrictions regarding supply and use

Medicinal product subject to medical prescription.

Official batch release

In accordance with Article 114 Directive 2001/83/EC, the official batch release will be undertaken by a state laboratory or a laboratory designated for that purpose.

Other conditions and requirements of the marketing authorisation

Periodic Safety Update Reports

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product

Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

Specific Obligation to complete post-authorisation measures for the conditional marketing authorisation

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to complete the characterisation of the active substance and finished product, the MAH should provide additional data.	July 2021. Interim reports: 31 March 2021
In order to ensure consistent product quality, the MAH should provide additional information to enhance the control strategy, including the active substance and finished product specifications.	July 2021. Interim reports: March 2021
In order to confirm the consistency of the finished product manufacturing process, the MAH should provide additional validation data.	March 2021
In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the MAH should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0315.	July 2021. Interim reports: January 2021, April 2021.
In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the MAH should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0159.	July 2021. Interim reports: January 2021, April 2021.
In order to confirm the efficacy and safety of Comirnaty, the MAH should submit the final Clinical Study Report for the randomized, placebo-controlled, observer-blind study C4591001.	December 2023

New Active Substance Status

Based on the CHMP review of the available data, the CHMP considers that single-stranded, 5'-capped messenger RNA (mRNA) produced using a cell-free in vitro transcription from the corresponding DNA templates, encoding the viral spike (S) protein of SARS-CoV-2 is a new active substance as it is not a constituent of a medicinal product previously authorised within the European Union.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Fabrice Di Vizio
Selarl Di Vizio
195 Boulevard Malesherbes,
75017 Paris
France

Cher Maître Di Vizio,

Objet : réponse de l'EMA à votre lettre à l'EMA du 6 juillet 2021

Nous vous remercions de votre lettre adressée au directeur exécutif de l'Agence européenne des médicaments (EMA), au nom de laquelle il a été demandé à notre division 'Stakeholders and Communications' de répondre. Vous demandez des éclaircissements sur les exigences en matière d'études de cancérogénicité avec les vaccins COVID-19 approuvés et, plus généralement, une compréhension de la manière dont ces exigences d'évaluation sont déterminées.

Études de cancérogénicité avec les vaccins COVID-19 approuvés

Pour déterminer si une étude de cancérogénicité est nécessaire pour un médicament, l'EMA, comme d'autres autorités réglementaires majeures, agit conformément aux principes convenus par le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH). La directive de l'ICH sur la nécessité d'études de cancérogénicité des produits pharmaceutiques (S1A, <https://database.ich.org/sites/default/files/S1A%20Guideline.pdf>) indique :

Any cause for concern derived from laboratory investigations, animal toxicology studies, and data in humans may lead to a need for carcinogenicity studies. The practice of requiring carcinogenicity studies in rodents was instituted for pharmaceuticals that were expected to be administered regularly over a substantial part of a patient's lifetime. The design and interpretation of the results from these studies preceded much of the available current technology to test for genotoxic potential and the more recent advances in technologies to assess systemic exposure. These studies also preceded our current understanding of tumorigenesis with non-genotoxic agents. Results from genotoxicity studies, toxicokinetics, and mechanistic studies can now be routinely applied in preclinical safety assessment. These additional data are important not only in considering whether to perform carcinogenicity studies but for interpreting study outcomes with respect to relevance for human safety. Since carcinogenicity studies are time consuming and resource intensive they should only be performed when human exposure warrants the need for information from life-time studies in animals in order to assess carcinogenic potential.

Tout motif d'inquiétude découlant des investigations de laboratoire, des études de toxicologie animale et des données sur l'homme peut conduire à la nécessité de réaliser des études de cancérogénicité. La pratique consistant à exiger des études de cancérogénicité chez les rongeurs a été instituée pour les produits pharmaceutiques qui devaient être administrés régulièrement pendant une grande partie de la vie d'un patient. La conception et l'interprétation des résultats de ces études ont précédé une grande partie de la technologie actuelle disponible pour tester le potentiel génotoxique et les progrès plus récents des technologies d'évaluation de l'exposition systémique. Ces études ont également précédé notre compréhension actuelle de la tumorigenèse avec des agents non génotoxiques. Les résultats des études de génotoxicité, de toxicocinétique et de mécanistique peuvent maintenant être appliqués de façon routinière dans l'évaluation de la sécurité préclinique. Ces données supplémentaires sont importantes non seulement pour déterminer s'il convient de réaliser des



études de cancérogénicité, mais aussi pour interpréter les résultats des études en fonction de leur pertinence pour la sécurité humaine. Comme les études de cancérogénicité prennent beaucoup de temps et de ressources humaines, elles ne devraient être réalisées que lorsque l'exposition humaine justifie le besoin d'informations provenant d'études sur la durée de vie des animaux afin d'évaluer le potentiel cancérogène.

Cela établit deux points importants : premièrement, la cancérogénicité concerne l'exposition à vie ou à une partie substantielle de la vie d'un patient, et donc les préoccupations relatives à un vaccin qui sera administré un nombre limité de fois au cours de la vie seront différentes de celles d'un médicament à prendre quotidiennement ; et deuxièmement, toute exigence de test doit être proportionnelle au risque. Imposer une charge disproportionnée de tests peut aboutir non pas à des médicaments plus sûrs, mais à un manque de médicaments, car cela crée des obstacles importants au développement.

Il ressort clairement de ce qui précède que la décision d'exiger ou non des études de cancérogénicité n'est pas liée au type d'autorisation de mise sur le marché. En d'autres termes, si de telles études étaient jugées nécessaires, en raison d'un risque perçu de cancérogénicité, elles seraient exigées dans le cadre du dossier de données prévu à l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, même pour une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.

En ce qui concerne spécifiquement l'évaluation non clinique des vaccins, ainsi que vous le mentionnez, l'EMA suit les principes énoncés dans les directives de l'OMS sur l'évaluation non clinique des vaccins (Tech Rep Ser n° 927, 2005) et dans la directive de l'OMS sur l'évaluation non clinique des adjuvants dans les vaccins adjuvantés (Tech Rep Ser n° 987, 2013). Elles indiquent respectivement :

Carcinogenicity studies are not required for vaccine antigens. However, they may be required for particular vaccine components such as novel adjuvants and additives.

Les études de cancérogénicité ne sont pas requises pour les antigènes des vaccins. Cependant, elles peuvent être requises pour des composants particuliers du vaccin, tels que les nouveaux adjuvants et additifs.

et

Based on previous experience, carcinogenicity studies are generally not needed for adjuvants or adjuvanted vaccines.

D'après l'expérience acquise, les études de cancérogénicité ne sont généralement pas nécessaires pour les adjuvants ou les vaccins avec adjuvant.

L'EMA considère qu'il n'existe aucun mécanisme biologiquement plausible de cancérogénicité/génotoxicité avec l'une des substances actives des vaccins actuellement approuvés. Par conséquent, et conformément aux directives de l'OMS et de l'ICH, aucune étude de cancérogénicité chez l'animal n'a été requise pour ces médicaments. Néanmoins, et compte tenu de la déclaration de l'OMS ci-dessus, certaines investigations ont été jugées appropriées en ce qui concerne les excipients présents dans certains de ces vaccins. Celles-ci sont détaillées dans les rapports d'évaluation publics comme indiqué ci-dessous.

Pour **Comirnaty** (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf, p.50) :

No genotoxicity studies have been provided. This is acceptable as the components of the vaccine formulation are lipids and RNA that are not expected to have genotoxic potential. The novel excipient ALC-0159 contains a potential acetamide moiety. Risk assessment performed by the Applicant indicates that the risk of genotoxicity relating to this excipient is very low based on literature data where acetamide genotoxicity is associated with high doses and chronic administration (≥ 1000 mg/kg/day). Since the amount of ALC-0159 excipient in the

finished product is low (50 µg/dose), its clearance is high and only two administrations of the product are recommended for humans, the genotoxicity risk is expected to be very low.

Aucune étude de génotoxicité n'a été fournie. Ceci est acceptable car les composants de la formulation du vaccin sont des lipides et de l'ARN qui ne devraient pas avoir de potentiel génotoxique. Le nouvel excipient ALC-0159 contient possiblement une fraction d'acétamide. L'évaluation des risques réalisée par le demandeur d'autorisation indique que le risque de génotoxicité lié à cet excipient est très faible, sur la base des données de la littérature où la génotoxicité de l'acétamide est associée à des doses élevées et à une administration chronique (≥1000 mg/kg/jour). Étant donné que la quantité d'excipient ALC-0159 dans le produit fini est faible (50 µg/dose), que sa clairance est élevée et que seules deux administrations du produit sont recommandées pour les humains, le risque de génotoxicité devrait être très faible.

Pour **Spikevax** (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf, p.50) :

"No carcinogenicity studies were submitted. This is scientifically acceptable and in line with relevant guidelines on non-clinical development of vaccine candidates. The components of the vaccine formulation are lipids and natural nucleosides that are not expected to have carcinogenic potential.

Genotoxicity

mRNA-1273 contains natural nucleosides and lipid nanoparticles. The applicant submitted genotoxicity data to evaluate the genotoxic potential of the novel excipient SM-102 as well as the final vaccine formulation. The other lipid components contained in the final formulation, i.e. PEG2000-DMG, DSPC and cholesterol, were not separately tested but are contained in the formulation tested in the in vivo genotoxicity studies, which is acceptable. DSPC and cholesterol do not raise any concern in terms of genotoxic potential."

Aucune étude de cancérogénicité n'a été soumise. Cette situation est scientifiquement acceptable et conforme aux directives pertinentes sur le développement non clinique des vaccins candidats. Les composants de la formulation du vaccin sont des lipides et des nucléosides naturels qui ne devraient pas avoir de potentiel cancérogène.

Génotoxicité

Le mRNA-1273 contient des nucléosides naturels et des nanoparticules lipidiques. Le demandeur d'autorisation a soumis des données de génotoxicité pour évaluer le potentiel génotoxique du nouvel excipient SM-102 ainsi que de la formulation finale du vaccin. Les autres composants lipidiques contenus dans la formulation finale, c'est-à-dire le PEG2000-DMG, le DSPC et le cholestérol, n'ont pas été testés séparément mais sont contenus dans la formulation testée dans les études de génotoxicité in vivo, ce qui est acceptable. Le DSPC et le cholestérol ne suscitent aucune inquiétude en termes de potentiel génotoxique.

[Veuillez noter que les résultats de l'évaluation du SM-102 n'ont montré aucun risque.]

Pour **Vaxzevria** (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf, p.48) :

No genotoxicity and carcinogenicity studies were carried out, in line with relevant guidelines. Studies evaluating genotoxicity and carcinogenicity are normally not required for viral vaccines. Since no adjuvants or novel excipients are used in this product, absence of those studies is considered acceptable.

Aucune étude de génotoxicité et de cancérogénicité n'a été réalisée, conformément aux lignes directrices pertinentes. Les études évaluant la génotoxicité et la cancérogénicité ne sont normalement pas requises pour les vaccins viraux. Comme aucun adjuvant ou excipient nouveau n'est utilisé dans ce produit, l'absence de ces études est considérée comme acceptable.

Et pour le **vaccin COVID-19 Janssen** (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf, p.52) :

No genotoxicity and carcinogenicity studies were carried out, in line with relevant guidelines. Studies evaluating genotoxicity and carcinogenicity are normally not required for viral vaccines.

Since no adjuvants or novel excipients are used in this product, absence of those studies is considered acceptable.

As regard Ad26 vector and its integration ability in nature, wild type adenoviruses do not integrate their genomes into the host cell chromosomes. With a few exceptions they replicate as linear, extra-chromosomal DNA (episomic) elements in the nucleus. The guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors EMEA/273974/2005 indicates that adenoviruses have traditionally been regarded as non-integrating.

Aucune étude de génotoxicité et de cancérogénicité n'a été réalisée, conformément aux lignes directrices pertinentes. Les études évaluant la génotoxicité et la cancérogénicité ne sont normalement pas requises pour les vaccins viraux. Comme aucun adjuvant ou excipient nouveau n'est utilisé dans ce produit, l'absence de ces études est considérée comme acceptable.

En ce qui concerne le vecteur Ad26 et sa capacité d'intégration dans la nature, les adénovirus de type sauvage n'intègrent pas leurs génomes dans les chromosomes de la cellule hôte. À quelques exceptions près, ils se répliquent sous forme d'éléments linéaires d'ADN extra-chromosomique (épisomique) dans le noyau. La ligne directrice sur les tests non cliniques pour la transmission germinale par inadvertance des vecteurs de transfert de gènes EMEA/273974/2005 indique que les adénovirus ont traditionnellement été considérés comme non intégrants.

À la lumière de ce qui précède, il n'est pas prévu que des études de cancérogénicité ultérieures soient requises pour ces produits, et la conversion des autorisations conditionnelles de mise sur le marché en une autorisation de mise sur le marché standard est basée sur le respect des obligations spécifiques qui sont énumérées dans l'annexe II de l'information sur le produit pour chaque vaccin.

L'EMA continuera bien entendu à surveiller de près la sécurité de ces vaccins et, comme elle l'a déjà fait, modifiera le résumé des caractéristiques du produit ou prendra toute autre mesure réglementaire nécessaire si de nouvelles preuves sont disponibles et nécessitent une telle action réglementaire. Il s'agira notamment de demander de nouvelles études cliniques ou non cliniques de sécurité, si de telles preuves suggèrent qu'elles sont nécessaires.

Autorisation de mise sur le marché des vaccins à l'Agence

Nous comprenons que vous demandez également des informations sur la manière dont l'Agence décide des preuves requises pour une autorisation de mise sur le marché, en particulier dans le domaine des vaccins.

Les **principales lignes directrices scientifiques** pour le développement de vaccins, actuellement en vigueur dans l'UE, sont disponibles sur cette page :

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinaire/multidisciplinaire-vaccins>

Parmi ceux-ci, il y a une **ligne directrice générale** dont les principes sont applicables à tous les vaccins en général, qui est disponible ici :

<https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines>

Cette ligne directrice est en cours de révision. En plus de la version actuelle, vous trouverez donc un projet de version révisée qui sera finalisé dès que possible en tenant compte des contraintes actuelles de la charge de travail résultant de la pandémie.

Pour certains vaccins, il existe également des **lignes directrices spécifiques à la maladie** (par exemple pour la grippe). C'est le cas des vaccins COVID-19, pour lesquels il existe les suivantes :

<https://www.ema.europa.eu/en/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval>

<https://www.ema.europa.eu/en/regulatory-requirements-vaccines-intended-provide-protection-against-variant-strains-sars-cov-2>

De plus la **ligne directrice de l'OMS sur l'évaluation clinique des vaccins** est également conforme aux principes de l'EMA et est considérée comme extrêmement pertinente :

<https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/clinical-evaluation-of-vaccines>

En plus des conseils mentionnés ci-dessus et en particulier pour les vaccins pour lesquels les lignes directrices disponibles ne sont pas applicables, l'Agence fournit aussi des conseils scientifiques aux fabricants pour s'assurer que leurs plans de développement proposés sont conformes aux besoins et aux exigences convenus par les régulateurs de l'UE.

Chaque demande doit être traitée selon ses propres mérites, et les preuves requises pour établir la qualité, la sécurité et l'efficacité peuvent donc varier selon les classes de produits, voire d'un produit à l'autre. De l'avis scientifique initial (s'il est demandé) à l'évaluation formelle et à l'adoption de l'avis scientifique, l'interaction entre l'Agence, les experts indépendants des équipes de rapporteurs et le demandeur (c'est-à-dire la société concernée) est prévue pour évaluer en détail les particularités de chaque produit par rapport aux exigences de l'UE en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité. Les lignes directrices officielles, telles que les principales lignes directrices citées ci-dessus, peuvent aider le demandeur dans certains aspects de la préparation. Il en va de même pour tout avis scientifique pertinent et toute information générale à l'intention des développeurs disponibles sur notre site internet. Veuillez consulter nos sections détaillées sur la réglementation humaine/vétérinaire, telles que les informations relatives aux exigences des bonnes pratiques cliniques (GCP).

Toutes les étapes de la procédure ainsi que tous les tests requis pour chacun des vaccins COVID-19 autorisés sont détaillés dans les rapports d'évaluation publics du médicament concerné, comme cité ci-dessus, conformément aux lignes directrices COVID-19 mentionnées. Les obligations spécifiques, ainsi que le calendrier correspondant à leur réalisation, requises pour convertir l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché en autorisation standard sont détaillées dans l'annexe II du résumé des caractéristiques du produit propre à chaque vaccin ainsi que dans le plan de gestion des risques (RMP). Ces informations détaillées pour chaque vaccin autorisé sont disponibles dans les documents suivants sur notre site internet, auxquels vous pouvez également accéder via la page dédiée à chaque vaccin :

Comirnaty:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf

https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf

Spikevax (connu préalablement sous le nom COVID-19 Vaccine Moderna):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf

https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf

Vaxzevria (previously known as COVID-19 Vaccine AstraZeneca):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf

https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf

COVID-19 Vaccine Janssen:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf

https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-janssen-epar-risk-management-plan_en.pdf

Nous tenons à souligner, au passage, que le choix de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché a été considérée de loin comme le meilleur moyen de protéger la santé des citoyens de l'UE. Non seulement il garantit une pharmacovigilance étroite et continue de la part de l'EMA et des agences nationales pendant la période de validité de l'autorisation, mais il assure, contrairement aux autorisations d'utilisation d'urgence utilisées dans de nombreuses autres juridictions, que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché/fabricant conserve toutes les responsabilités en ce qui concerne les effets indésirables des produits, au lieu que la responsabilité civile et administrative incombe à l'État en charge de l'autorisation.

Demande de documents

Nous notons que dans la dernière partie de votre courrier vous demandez également l'accès à certains documents.

"Monsieur le Directeur, veuillez me faire parvenir le protocole complet adopté pour l'autorisation de mise sur le marché pour les vaccins de la COVID-19, ainsi qu'un calendrier indiquant l'avancement des essais cliniques requis dans le cadre de la pharmacovigilance.

En guise de conclusion, nous vous prions d'inclure des tests précliniques et des tests au stade de la pharmacovigilance de cancérogénicité et de génotoxicité pour les vaccins à technologie ARNm."

Afin de nous permettre de traiter efficacement votre demande, nous vous demandons de nous fournir davantage d'informations concernant les protocoles d'étude précis qui vous intéressent. Nous vous invitons à soumettre votre demande via notre formulaire de contact dont le lien se trouve ci-dessous pour votre commodité :

<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/contact/send-question-european-medicines-agency>

Dans l'attente de votre requête, nous tenons à souligner que vous pouvez déjà trouver des informations détaillées sur les études cliniques qui ont été soumises à l'Agence en relation avec les vaccins COVID-19 actuellement autorisés sur les pages suivantes des rapports d'évaluation :

- **Comirnaty** : à partir de la page 56 avec un tableau sur la synthèse des études à la page 57
- **Spikevax** : à partir de la page 55 avec un tableau sur l'aperçu des études à la page 57.
- **Vaxzevria** : page 54 avec un tableau sur l'aperçu des études à la page 56 et le calendrier des activités de pharmacovigilance supplémentaires dans le tableau 37 de la page 146.
- **Vaccin COVID-19 Janssen** : à partir de la page 57 avec un tableau sur l'aperçu des études à la page 59.

De plus, les plans de gestion des risques les plus récents pour chacun des vaccins autorisés par l'EMA, pour lesquels les liens internet pertinents sont inclus dans la section précédente de notre réponse, vous fourniront également des informations supplémentaires sur les études incluses dans le plan de pharmacovigilance et leurs calendriers actuels.

Dans le cadre des mesures de transparence accrue mises en place par l'Agence pour les traitements et les vaccins contre le COVID-19, l'EMA a également publié les données cliniques des médicaments du COVID-19 :

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/transparency-exceptional-measures-covid-19-medicines>.

Les protocoles d'étude des essais cliniques menés à l'appui des demandes d'autorisation de mise sur le marché font partie des documents cliniques publiés.

De plus, le portail de données cliniques vous fournira les documents cliniques soumis à l'Agence pour **Comirnaty**, **Spikevax** et **COVID-19 Vaccine Janssen**. Le portail est accessible via le lien suivant :

<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>

Veuillez noter que les documents relatifs à **Vaxzevria** seront publiés très prochainement.

Enfin, veuillez noter que l'EMA applique actuellement des mesures de continuité vis-à-vis de certaines de ses activités afin d'assurer sa continuité opérationnelle pendant la pandémie du COVID-19. Bien que tous les efforts soient faits pour traiter toutes les demandes d'accès aux documents dès que possible, en raison de ces circonstances exceptionnelles et afin d'assurer un flux gérable pour toutes les demandes d'accès reçues et de traiter tous les demandeurs d'une manière équitable, opportune et cohérente, l'approche suivante est appliquée :

- Chaque demande d'accès aux documents ne peut dépasser 2 documents.
- Un demandeur/une affiliation peut avoir un maximum de 5 demandes d'accès aux documents en attente.

Vous pouvez trouver plus d'informations à ce sujet dans le "Guide des documents non publiés" sur notre site internet, en particulier les questions 17 et 18 :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-access-unpublished-documents_en.pdf

J'espère que cette réponse détaillée répond de manière satisfaisante à vos questions et clarifie les actions entreprises et prévues par l'Agence, dans le respect de son mandat.

Veuillez agréer Monsieur mes salutations les plus distinguées,

Paul Blake, Stakeholders and Communication Division

The above response has been translated from the original English which is given below for reference

Dear Mr Di Vizio,

Subject: EMA reply to letter to EMA dated 6 July 2021

Thank you for your letter to the Executive Director of the European Medicines Agency, on whose behalf the Agency's Stakeholders and Communication Division has been asked to respond. You ask for clarification on the requirements for carcinogenicity studies with the approved COVID-19 vaccines and more generally an understanding of how such assessment requirements are determined.

Carcinogenicity studies with the approved COVID-19 vaccines

In determining whether a carcinogenicity study is required for any medicine, EMA, like other major regulatory authorities, operates in line with the principles agreed by the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). The ICH guideline

on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals (S1A, <https://database.ich.org/sites/default/files/S1A%20Guideline.pdf>) states:

Any cause for concern derived from laboratory investigations, animal toxicology studies, and data in humans may lead to a need for carcinogenicity studies. The practice of requiring carcinogenicity studies in rodents was instituted for pharmaceuticals that were expected to be administered regularly over a substantial part of a patient's lifetime. The design and interpretation of the results from these studies preceded much of the available current technology to test for genotoxic potential and the more recent advances in technologies to assess systemic exposure. These studies also preceded our current understanding of tumorigenesis with non-genotoxic agents. Results from genotoxicity studies, toxicokinetics, and mechanistic studies can now be routinely applied in preclinical safety assessment. These additional data are important not only in considering whether to perform carcinogenicity studies but for interpreting study outcomes with respect to relevance for human safety. Since carcinogenicity studies are time consuming and resource intensive they should only be performed when human exposure warrants the need for information from life-time studies in animals in order to assess carcinogenic potential.

This establishes two important points: firstly that carcinogenicity relates to lifetime exposure or to a substantial part of a patient's lifetime, and thus the concerns relating to a vaccine which will be given a limited number of times during one's life will differ from those in a medicine to be taken daily; and secondly, that any requirement for testing must be risk-proportionate. Imposing a disproportionate burden of testing may result not in safer medicines but in a lack of medicines, since it creates severe barriers to development.

It will be clear from this that the decision on whether or not to require carcinogenicity studies is not related to the type of marketing authorisation, in other words, if such studies were thought necessary, because of a perceived risk of carcinogenicity, they would be required as part of the data package under Article 8.3 of Directive 2001/83/EC, even for a conditional marketing authorisation.

With regard specifically to the non-clinical evaluation of vaccines, you are correct that EMA follows the principles set out in the WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines (*Tech Rep Ser No. 927, 2005*) and on the WHO guideline on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines (*Tech Rep Ser No. 987, 2013*). They state respectively:

'Carcinogenicity studies are not required for vaccine antigens. However, they may be required for particular vaccine components such as novel adjuvants and additives.'

and

'Based on previous experience, carcinogenicity studies are generally not needed for adjuvants or adjuvanted vaccines.'

EMA considers that there is no biologically plausible mechanism for carcinogenicity/genotoxicity with any of the active substances of the currently approved vaccines. Therefore, and in line with both the WHO and the ICH guidelines, no carcinogenicity studies in animals were required for these medicines. Nonetheless, and having regard to the WHO statement above, some investigations were thought appropriate with regard to excipients present in some of these vaccines. These are detailed in the public assessment reports as noted below.

For **Comirnaty** (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf, p.50):

No genotoxicity studies have been provided. This is acceptable as the components of the vaccine formulation are lipids and RNA that are not expected to have genotoxic potential. The novel excipient ALC-0159 contains a potential acetamide moiety. Risk assessment performed by the Applicant indicates that the risk of genotoxicity relating to this excipient is very low

based on literature data where acetamide genotoxicity is associated with high doses and chronic administration (≥ 1000 mg/kg/day). Since the amount of ALC-0159 excipient in the finished product is low (50 μ g/dose), its clearance is high and only two administrations of the product are recommended for humans, the genotoxicity risk is expected to be very low.

For **Spikevax** (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf, p.50):

No carcinogenicity studies were submitted. This is scientifically acceptable and in line with relevant guidelines on non-clinical development of vaccine candidates. The components of the vaccine formulation are lipids and natural nucleosides that are not expected to have carcinogenic potential.

Genotoxicity

mRNA-1273 contains natural nucleosides and lipid nanoparticles. The applicant submitted genotoxicity data to evaluate the genotoxic potential of the novel excipient SM-102 as well as the final vaccine formulation. The other lipid components contained in the final formulation, i.e. PEG2000-DMG, DSPC and cholesterol, were not separately tested but are contained in the formulation tested in the in vivo genotoxicity studies, which is acceptable. DSPC and cholesterol do not raise any concern in terms of genotoxic potential.

[Please note that the results of the evaluation of SM-102 showed no risk.]

For **Vaxzevria** (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf, p.48):

No genotoxicity and carcinogenicity studies were carried out, in line with relevant guidelines. Studies evaluating genotoxicity and carcinogenicity are normally not required for viral vaccines. Since no adjuvants or novel excipients are used in this product, absence of those studies is considered acceptable.

And for **COVID-19 Vaccine Janssen** (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf, p.52):

No genotoxicity and carcinogenicity studies were carried out, in line with relevant guidelines. Studies evaluating genotoxicity and carcinogenicity are normally not required for viral vaccines. Since no adjuvants or novel excipients are used in this product, absence of those studies is considered acceptable.

As regard Ad26 vector and its integration ability in nature, wild type adenoviruses do not integrate their genomes into the host cell chromosomes. With a few exceptions they replicate as linear, extra-chromosomal DNA (episomic) elements in the nucleus. The guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors EMEA/273974/2005 indicates that adenoviruses have traditionally been regarded as non-integrating.

In the light of the above, it is not anticipated that any subsequent carcinogenicity studies for these products will be required, and the conversion of the conditional marketing authorisations to a standard marketing authorisation would be based on the fulfilment of the specific obligations that are listed in Annex II of the Product Information.

EMA will of course continue its extensive monitoring of the safety of these medicines, and will, as it has already done, amend the product information or take any other necessary regulatory action should new evidence become available that requires such regulatory action. This would include requesting new safety non-clinical or clinical studies, were such evidence to suggest that they were needed.

Marketing authorisation of vaccines at the Agency

We understand that you also request information on how the Agency decides what evidence is required for a marketing authorisation, in particular in the field of vaccines.

The **main scientific guidelines for vaccine development**, currently in force in the EU, can be found on this page:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-vaccines>

Among those, there is a **general guideline** whose principles are applicable to any vaccines in general, which is available here:

<https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines>

This guideline is under revision. In addition to the current version, you will therefore find a draft revised version that will be finalised as soon as possible taking into account the current workload constraints in view of the pandemic.

For some vaccines there are also **disease-specific guidelines** (e.g for influenza). This is the case for **COVID-19 vaccines**, for which the following exist:

<https://www.ema.europa.eu/en/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval>

<https://www.ema.europa.eu/en/regulatory-requirements-vaccines-intended-protect-protection-against-variant-strains-sars-cov-2>

Furthermore, the **WHO guideline on clinical evaluation of vaccines** is also in line with the EMA principles and is considered highly relevant:

<https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/clinical-evaluation-of-vaccines>

In addition to the above guidance and especially for those vaccines for which the available guidelines are not applicable, the Agency provides scientific advice to manufacturers to make sure their proposed development plans are in line with the needs and the requirements agreed by the regulators in the EU.

Each application must be treated on its own merits, and the evidence required to establish quality, safety and efficacy may therefore vary among classes of products or even from product to product. From initial scientific advice (if requested) through to the formal assessment and adoption of the scientific opinion, the interaction between the Agency, the independent experts of the rapporteur teams and the applicant (i.e. company concerned) is designed to assess in detail the particularities of each product against the EU requirements of safety, quality and efficacy. Official guidelines, such as the main guidelines cited above, may assist the applicant in some aspects of preparation. The same applies to any relevant scientific advice and general information for developers available on EMA's website. Please consult our extensive Human/Veterinary Regulatory sections, such as the information under Good Clinical Practice requirements.

All steps taken during the procedure as well as all tests required for each of the authorised COVID-19 vaccines are detailed in the public assessment reports of the medicine concerned, as cited above, in line with the mentioned COVID-19 guidelines. The specific obligations, together with the relevant timetable for their fulfilment, required to convert the conditional marketing authorisation to a standard authorisation are detailed in Annex II of the product information as well as in the Risk Management Plan. This detailed information for each authorised vaccine is available from the following documents on our website, which you can also access through the dedicated medicine page for each vaccine:

Comirnaty:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf

https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf

Spikevax (previously known as COVID-19 Vaccine Moderna):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf

https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf

Vaxzevria (previously known as COVID-19 Vaccine AstraZeneca):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf

https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf

COVID-19 Vaccine Janssen:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf

https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-janssen-epar-risk-management-plan_en.pdf

We should like to point out, in passing, that the choice of conditional marketing authorisation was considered by far the best way to protect the health of EU citizens. Not only does it ensure continued close pharmacovigilance by EMA and the national agencies during the period of its validity, but it ensures, in contrast to the emergency use authorisations employed in many other jurisdictions that the marketing authorisation holder/manufacture retain all liabilities in respect of the adverse events of the products rather than the civil and administrative liability remaining with the authorising State

Request for documents

We note that in the second part of your letter you also request access to certain documents.

" Monsieur le Directeur, veuillez me faire parvenir le protocole complet adopté pour l'autorisation de mise sur le marché pour les vaccins de la COVID-19, ainsi qu'un calendrier indiquant l'avancement des essais cliniques requis dans le cadre de la pharmacovigilance.

En guise de conclusion, nous vous prions d'inclure des tests précliniques et des tests au stade de la pharmacovigilance de cancérogénicité et de génotoxicité pour les vaccins à technologie ARNm."

In order to enable us to efficiently process your request, we would require you to provide us with more information as regards the precise study protocols you are interested in. We would like to ask you to submit your clarified access to document request via our contact webform which is linked below for your convenience:

<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/contact/send-question-european-medicines-agency>

In the meantime, we would kindly highlight that you can already find detailed information on the clinical studies that were submitted to the Agency in relation to the currently approved Covid-19 vaccines on the following pages of the assessment reports

- **Comirnaty:** from page 56 with a table on the overview of studies on page 57
- **Spikevax:** from page 55 with a table on the overview of studies on page 57
- **Vaxzevria:** page 54 with a table on the overview of studies on page 56 and timetable for additional pharmacovigilance activities in Table 37 from page 146
- **COVID-19 Vaccine Janssen:** from page 57 with a table on the overview of studies on page 59

Also the most recent Risk Management Plans (RMPs) of the individual products, for which the relevant links are included in the previous section of our reply, will give you further information on the studies included in the pharmacovigilance plan and their current timetables.

As part of EMA's increased transparency measures regarding treatments and vaccines for COVID-19, the Agency also published clinical data for COVID-19 medicines :

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/transparency-exceptional-measures-covid-19-medicines>.

The study protocols of the clinical trials conducted in support of the marketing authorisation applications are amongst the published clinical documents.

In addition, the clinical data portal will provide you with the clinical documents submitted to the Agency for Comirnaty, Spikevax and COVID-19 Vaccine Janssen. The portal can be accessed at the following link:

<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>

Please note that the documents in relation to Vaxzevria will be published at a later date.

Finally, please note that the EMA is currently operating under business continuity measures to ensure its operational continuity during the COVID-19 pandemic. Whilst every effort is being made to process all access to documents requests as soon as possible, due to these exceptional circumstances and in order to ensure a manageable flow of all access-to-documents requests from all requesters in a fair, timely and consistent way, the following approach is applied:

- Each access to documents request cannot exceed 2 documents
- A requester/affiliation can have a maximum of 5 access to documents requests in queue.

You can find more information on this in the 'Guidance on unpublished documents' at our website, in particular Questions 17 and 18:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-access-unpublished-documents_en.pdf).

I trust that this detailed response satisfactorily addresses your questions and clarifies the actions taken and anticipated by the Agency, with due regard to its mandate.

With kind regards

Paul Blake, Stakeholders and Communication Division

Article

SARS–CoV–2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V(D)J Recombination In Vitro

Hui Jiang ^{1,2,*} and Ya-Fang Mei ^{2,*}

¹ Department of Molecular Biosciences, The Wenner–Gren Institute, Stockholm University, SE-10691 Stockholm, Sweden

² Department of Clinical Microbiology, Virology, Umeå University, SE-90185 Umeå, Sweden

* Correspondence: hui.jiang@su.se (H.J.); ya-fang.mei@umu.se (Y.-F.M.)

Abstract: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS–CoV–2) has led to the coronavirus disease 2019 (COVID–19) pandemic, severely affecting public health and the global economy. Adaptive immunity plays a crucial role in fighting against SARS–CoV–2 infection and directly influences the clinical outcomes of patients. Clinical studies have indicated that patients with severe COVID–19 exhibit delayed and weak adaptive immune responses; however, the mechanism by which SARS–CoV–2 impedes adaptive immunity remains unclear. Here, by using an in vitro cell line, we report that the SARS–CoV–2 spike protein significantly inhibits DNA damage repair, which is required for effective V(D)J recombination in adaptive immunity. Mechanistically, we found that the spike protein localizes in the nucleus and inhibits DNA damage repair by impeding key DNA repair protein BRCA1 and 53BP1 recruitment to the damage site. Our findings reveal a potential molecular mechanism by which the spike protein might impede adaptive immunity and underscore the potential side effects of full-length spike-based vaccines.

Keywords: SARS–CoV–2; spike; DNA damage repair; V(D)J recombination; vaccine



Citation: Jiang, H.; Mei, Y.-F.

SARS–CoV–2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V(D)J Recombination In Vitro. *Viruses* **2021**, *13*, 2056. <https://doi.org/10.3390/v13102056>

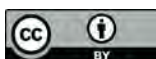
Academic Editor: Oliver Schildgen

Received: 20 August 2021

Accepted: 8 October 2021

Published: 13 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS–CoV–2) is responsible for the ongoing coronavirus disease 2019 (COVID–19) pandemic that has resulted in more than 2.3 million deaths. SARS–CoV–2 is an enveloped single positive–sense RNA virus that consists of structural and non–structural proteins [1]. After infection, these viral proteins hijack and dysregulate the host cellular machinery to replicate, assemble, and spread progeny viruses [2]. Recent clinical studies have shown that SARS–CoV–2 infection extraordinarily affects lymphocyte number and function [3–6]. Compared with mild and moderate survivors, patients with severe COVID–19 manifest a significantly lower number of total T cells, helper T cells, and suppressor T cells [3,4]. Additionally, COVID–19 delays IgG and IgM levels after symptom onset [5,6]. Collectively, these clinical observations suggest that SARS–CoV–2 affects the adaptive immune system. However, the mechanism by which SARS–CoV–2 suppresses adaptive immunity remains unclear.

As two critical host surveillance systems, the immune and DNA repair systems are the primary systems that higher organisms rely on for defense against diverse threats and tissue homeostasis. Emerging evidence indicates that these two systems are interdependent, especially during lymphocyte development and maturation [7]. As one of the major double-strand DNA break (DSB) repair pathways, non-homologous end joining (NHEJ) repair plays a critical role in lymphocyte–specific recombination–activating gene endonuclease (RAG) –mediated V(D)J recombination, which results in a highly diverse repertoire of antibodies in B cell and T cell receptors (TCRs) in T cells [8]. For example, loss of function of key DNA repair proteins such as ATM, DNA–PKcs, 53BP1, et al., leads to defects in the NHEJ repair which inhibit the production of functional B and T cells, leading to immunodeficiency [7,9–11]. In contrast, viral infection usually induces DNA damage via

different mechanisms, such as inducing reactive oxygen species (ROS) production and host cell replication stress [12–14]. If DNA damage cannot be properly repaired, it will contribute to the amplification of viral infection-induced pathology. Therefore, we aimed to investigate whether SARS-CoV-2 proteins hijack the DNA damage repair system, thereby affecting adaptive immunity in vitro.

2. Materials and Methods

2.1. Antibodies and Reagents

DAPI (Cat #MBD0015), doxorubicin (Cat #D1515), H₂O₂ (Cat #H1009), and β -tubulin antibodies (Cat #T4026) were purchased from Sigma-Aldrich. Antibodies against His tag (Cat #12698), H2A (Cat #12349), H2A.X (Cat #7631), γ -H2A.X (Cat #2577), Ku80 (Cat # 2753), and Rad51 (Cat #8875) were purchased from Cell Signaling Technology (Danvers, MA, USA). 53BP1 (Cat #NB100-304) and RNF168 (Cat #H00165918-M01) antibodies were obtained from Novus Biologicals (Novus Biologicals, Littleton, CO, USA). Lamin B (Cat #sc-374015), ATM (Cat #sc-135663), DNA-PK (Cat #sc-5282), and BRCA1 (Cat #sc-28383) antibodies were purchased from Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA, USA). XRCC4 (Cat #PA5-82264) antibody was purchased from Thermo Fisher Scientific (Waltham, MA, USA).

2.2. Plasmids

pHPRT-DRGFP and pCBASceI were kindly gifted by Maria Jasin (Addgene plasmids #26476 and #26477) [15]. pimEJ5GFP was a gift from Jeremy Stark (Addgene plasmid #44026) [16]. The NSP1, NSP9, NSP13, NSP14, NSP16, spike, and nucleocapsid proteins were first synthesized with codon optimization and then cloned into a mammalian expression vector pUC57 with a C-terminal 6xHis tag. A 12-spacer RSS-GFP inverted complementary sequence—a 23-spacer RSS was synthesized for the V(D)J reporter vector. Then, the sequence was cloned into the pBabe-IRES-mRFP vector to generate the pBabe-12RSS-GFPi-23RSS-IRES-mRFP reporter vector. 12-spacer RSS sequence: 5'-CACAGTGCTACAGACTGGAACAAAACC-3'. 23-spacer RSS sequence: 5'-CACAGTGGTAGTACTCCACTGTCTGGCTGTACAAAACC-3'. RAG1 and RAG2 expression constructs were generously gifted by Martin Gellert (Addgene plasmid #13328 and #13329) [17].

2.3. Cells and Cell Culture

HEK293T and HEK293 cells obtained from the American Type Culture Collection (ATCC) were cultured under 5% CO₂ at 37 °C in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM, high glucose, GlutaMAX) (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) containing 10% (*v/v*) fetal calf serum (FCS, Gibco), 1% (*v/v*) penicillin (100 IU/mL), and streptomycin (100 μ g/mL). HEK293T-DR-GFP and HEK293T-EJ5-GFP reporter cells were generated as previously described and cultured under 5% CO₂ at 37 °C in the above-mentioned culture medium.

2.4. HR and NHEJ Reporter Assays

HR and NHEJ repair in HEK293T cells were measured as described previously using DR-GFP and EJ5-GFP stable cells. Briefly, 0.5×10^6 HEK293T stable reporter cells were seeded in 6-well plates and transfected with 2 μ g I-SceI expression plasmid (pCBASceI) together with SARS-CoV-2 proteins expression plasmids. Forty-eight hours post-transfection and aspirin treatment, cells were harvested and analyzed by flow cytometry analysis for GFP expression. The means were obtained from three independent experiments.

2.5. Cellular Fractionation and Immunoblotting

For the cellular fraction assay, the Subcellular Protein Fractionation Kit (Thermo Fisher) was used according to the manufacturer's instructions. Protein lysates were quantified using the BCA reagent (Thermo Fisher Scientific, Rockford, IL, USA). Proteins were resolved

by sodium dodecyl sulfate–polyacrylamide gel electrophoresis (SDS–PAGE), transferred to nitrocellulose membranes (Amersham protran, 0.45 μm NC), and immunoblotted with specific primary antibodies followed by HRP–conjugated secondary antibodies. Protein bands were detected using SuperSignal West Pico or Femto Chemiluminescence kit (Thermo Fisher Scientific).

2.6. Comet Assay

Cells were treated with different DNA damage reagents and then harvested at the indicated time points for analysis. Cells (1×10^5 cells/mL in cold phosphate-buffered saline [PBS]) were resuspended in 1% low–melting agarose at 40 °C at a ratio of 1:3 vol/vol and pipetted onto a CometSlide. Slides were then immersed in prechilled lysis buffer (1.2 M NaCl, 100 mM EDTA, 0.1% sodium lauryl sarcosinate, 0.26 M NaOH pH > 13) for overnight (18–20 h) lysis at 4 °C in the dark. Slides were then carefully removed and submerged in rinse buffer (0.03 M NaOH and 2 mM EDTA, pH > 12) at room temperature (RT) for 20 min in the dark. This washing step was repeated twice. The slides were transferred to a horizontal electrophoresis chamber containing rinse buffer and separated for 25 min at a voltage of 0.6 V/cm. Finally, the slides were washed with distilled water, stained with 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ propidium iodide, and analyzed by fluorescence microscopy. Twenty fields with approximately 100 cells in each sample were evaluated and quantified using the Fiji software to determine the tail length (tail moment).

2.7. Immunofluorescence

Cells were seeded on glass coverslips in a 12–well plate and transfected with the indicated plasmid for 24 h. Then, the cells were treated with or without DNA damage reagents according to the experimental setup. The cells were fixed in 4% paraformaldehyde (PFA) in PBS for 20 min at RT and then permeabilized in 0.5% Triton X–100 for 10 min. Slides were blocked in 5% normal goat serum (NGS) and incubated with primary antibodies diluted in 1% NGS overnight at 4 °C. Samples were then incubated with the indicated secondary antibodies labeled with Alexa Fluor 488 or 555 (Invitrogen) diluted in 1% NGS at RT for 1 h. Thereafter, they were stained with DAPI for 15 min at RT. Coverslips were mounted using Dako Fluorescence Mounting Medium (Agilent) and imaged using a Nikon confocal microscope (Eclipse C1 Plus). All scoring was performed under blinded conditions.

2.8. Analysis of V(D)J Recombination

Briefly, V(D)J reporter plasmid contains inverted-GFP and IRES driving continuously expressed RFP. Continuously expressed RFP is the internal transfection control. After Recombination activation gene1/2 (RAG1/2) co–transfected into the cells, RAG1/2 will cut the RSS and mediated induction of DSBs, if V(D)J recombination occurs, the inverted GFPs are ligated in positive order by NHEJ repair. Then the cell will express functional GFP. So, the GFP and RFP double positive cells are the readout of the V(D)J reporter assay [18]. 293T cells at 70% confluency were transfected with the V(D)J GFP reporter alone (background) or in combination with RAG1 and RAG2 expression constructs, at a ratio of 1 μg V(D)J GFP reporter: 0.5 μg RAG1: 0.5 μg RAG2. The following day, the medium was changed, and after an additional 48 h, cells were harvested and analyzed by flow cytometry for GFP and RFP expression.

2.9. Statistical Analysis

All experiments were repeated at least three times using independently collected or prepared samples. Data were analyzed by Student's t test or ANOVA followed by Tukey's multiple-comparison tests using GraphPad 8.

3. Results

3.1. Effect of Nuclear-Localized SARS-CoV-2 Viral Proteins on DNA Damage Repair

DNA damage repair occurs mainly in the nucleus to ensure genome stability. Although SARS-CoV-2 proteins are synthesized in the cytosol [1], some viral proteins are also detectable in the nucleus, including Nsp1, Nsp5, Nsp9, Nsp13, Nsp14, and Nsp16 [19]. We investigated whether these nuclear-localized SARS-CoV-2 proteins affect the host cell DNA damage repair system. For this, we constructed these viral protein expression plasmids together with spike and nucleoprotein expression plasmids, which are generally considered cytosol-localized proteins. We confirmed their expression and localization by immunoblotting and immunofluorescence (Figures 1A and S1A). Our results were consistent with those from previous studies [19]; Nsp1, Nsp5, Nsp9, Nsp13, Nsp14, and Nsp16 proteins are indeed localized in the nucleus, and nucleoproteins are mainly localized in the cytosol. Surprisingly, we found the abundance of the spike protein in the nucleus (Figure 1A). NHEJ repair and homologous recombination (HR) repair are two major DNA repair pathways that not only continuously monitor and ensure genome integrity but are also vital for adaptive immune cell functions [9]. To evaluate whether these viral proteins impede the DSB repair pathway, we examined the repair of a site-specific DSB induced by the I-SceI endonuclease using the direct repeat-green fluorescence protein (DR-GFP) and the total-NHEJ-GFP (EJ5-GFP) reporter systems for HR and NHEJ, respectively [15,16]. Overexpression of Nsp1, Nsp5, Nsp13, Nsp14, and spike proteins diminished the efficiencies of both HR and NHEJ repair (Figures 1B–E and S2A,B). Moreover, we also found that Nsp1, Nsp5, Nsp13, and Nsp14 overexpression dramatically suppressed proliferation compared with other studied proteins (Figure S3A,B). Therefore, the inhibitory effect of Nsp1, Nsp5, Nsp13, and Nsp14 on DNA damage repair may be due to secondary effects, such as growth arrest and cell death. Interestingly, overexpressed spike protein did not affect cell morphology or proliferation but significantly suppressed both HR and NHEJ repair (Figures 1B–E, S2A,B and S3A,B).

3.2. SARS-CoV-2 Spike Protein Inhibits DNA Damage Repair

Because spike proteins are critical for mediating viral entry into host cells and are the focus of most vaccine strategies [20,21], we further investigated the role of spike proteins in DNA damage repair and its associated V(D)J recombination. Spike proteins are usually thought to be synthesized on the rough endoplasmic reticulum (ER) [1]. After posttranslational modifications such as glycosylation, spike proteins traffic via the cellular membrane apparatus together with other viral proteins to form the mature virion [1]. Spike protein contains two major subunits, S1 and S2, as well as several functional domains or repeats [22] (Figure 2A). In the native state, spike proteins exist as inactive full-length proteins. During viral infection, host cell proteases such as furin protease activate the S protein by cleaving it into S1 and S2 subunits, which is necessary for viral entry into the target cell [23]. We further explored different subunits of the spike protein to elucidate the functional features required for DNA repair inhibition. Only the full-length spike protein strongly inhibited both NHEJ and HR repair (Figures 2B–E and S4A,B). Next, we sought to determine whether the spike protein directly contributes to genomic instability by inhibiting DSB repair. We monitored the levels of DSBs using comet assays. Following different DNA damage treatments, such as γ -irradiation, doxorubicin treatment, and H₂O₂ treatment, there is less repair in the presence of the spike protein (Figure 2F,G). Together, these data demonstrate that the spike protein directly affects DNA repair in the nucleus.

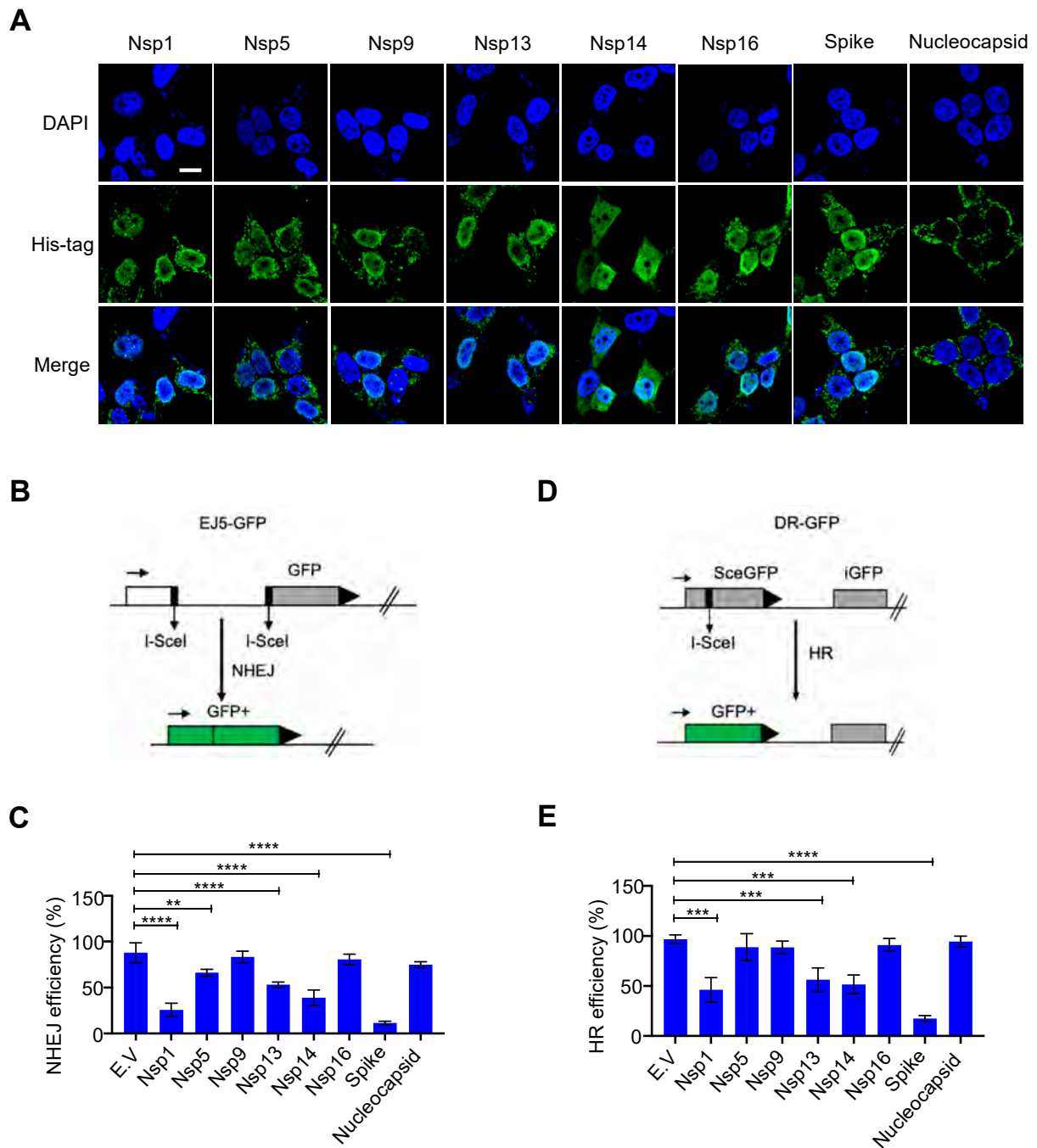


Figure 1. Effect of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) nuclear-localized proteins on DNA damage repair. (A) Subcellular distribution of the SARS-CoV-2 proteins. Immunofluorescence was performed at 24 h after transfection of the plasmid expressing the viral proteins into HEK293T cells. Scale bar: 10 μ m. (B) Schematic of the EJ5-GFP reporter used to monitor non-homologous end joining (NHEJ). (C) Effect of empty vector (E.V) and SARS-CoV-2 proteins on NHEJ DNA repair. The values represent the mean \pm standard deviation (SD) from three independent experiments (see representative FACS plots in Figure S2A). (D) Schematic of the DR-GFP reporter used to monitor homologous recombination (HR). (E) Effect of E.V and SARS-CoV-2 proteins on HR DNA repair. The values represent the mean \pm SD from three independent experiments (see representative FACS plots in Figure S2B). The values represent the mean \pm SD, $n = 3$. Statistical significance was determined using one-way analysis of variance (ANOVA) in (C,E). ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

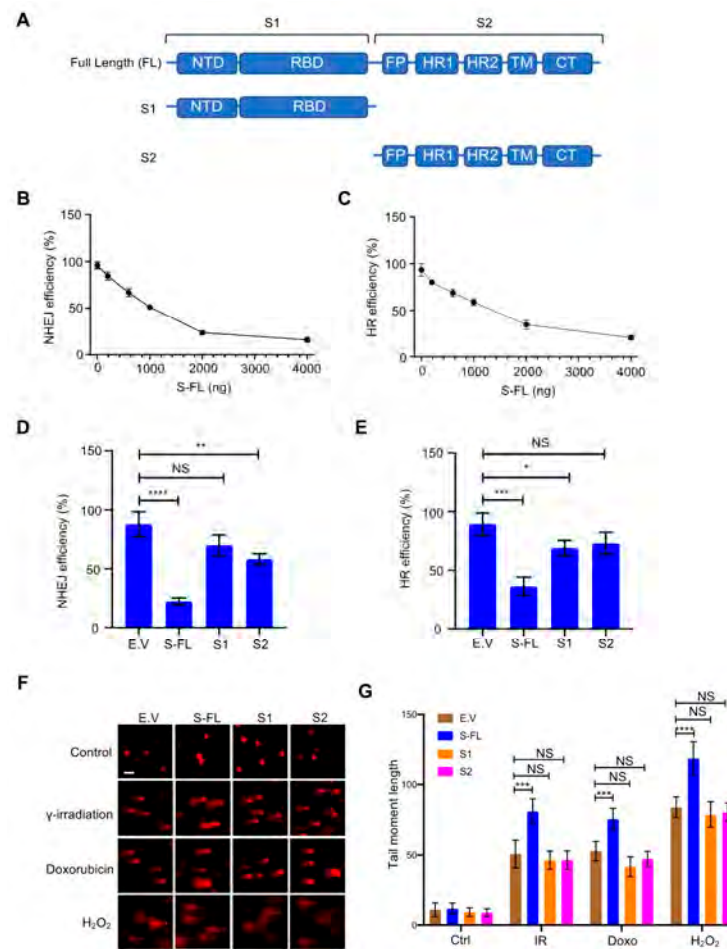


Figure 2. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike protein inhibits DNA damage repair. (A) Schematic of the primary structure of the SARS-CoV-2 spike protein. The S1 subunit includes an N-terminal domain (NTD, 14–305 residues) and a receptor-binding domain (RBD, 319–541 residues). The S2 subunit consists of the fusion peptide (FP, 788–806 residues), heptapeptide repeat sequence 1 (HR1, 912–984 residues), HR2 (1163–1213 residues), TM domain (TM, 1213–1237 residues), and cytoplasm domain (CT, 1237–1273 residues). (B,C) Effect of titrated expression of the spike protein on DNA repair in HEK-293T cells. (D,E) Only full-length spike protein inhibits non-homologous end joining (NHEJ) and homologous recombination (HR) DNA repair. The values represent the mean \pm SD from three independent experiments (see representative FACS plots in Figure S4A,B). (F) Full-length spike (S-FL) protein-transfected HEK293T cells exhibited more DNA damage than empty vector-, S1-, and S2-transfected cells under different DNA damage conditions. For doxorubicin: 4 μ g/mL, 2 h. For γ -irradiation: 10 Gy, 30 min. For H_2O_2 : 100 μ M, 1 h. Scale bar: 50 μ m. (G) Corresponding quantification of the comet tail moments from 20 different fields with $n > 200$ comets of three independent experiments. Statistical significance was assessed using a two-way analysis of variance (ANOVA). NS (Not Significant): * $p > 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

3.3. Spike Proteins Impede the Recruitment of DNA Damage Repair Checkpoint Proteins

To confirm the existence of spike protein in the nucleus, we performed subcellular fraction analysis and found that spike proteins are not only enriched in the cellular membrane fraction but are also abundant in the nuclear fraction, with detectable expression even in the chromatin-bound fraction (Figure 3A). We also observed that the spike has three different forms, the higher band is a highly glycosylated spike, the middle one is a full-length spike, and the lower one is a cleaved spike subunit. Consistent with the comet assay, we also found the upregulation of the DNA damage marker, γ -H2A.X, in spike

protein-overexpressed cells under DNA damage conditions (Figure 3B). A recent study suggested that spike proteins induce ER stress and ER-associated protein degradation [24]. To exclude the possibility that the spike protein inhibits DNA repair by promoting DNA repair protein degradation, we checked the expression of some essential DNA repair proteins in NHEJ and HR repair pathways and found that these DNA repair proteins were stable after spike protein overexpression (Figure 3C). To determine how the spike protein inhibits both NHEJ and HR repair pathways, we analyzed the recruitment of BRCA1 and 53BP1, which are the key checkpoint proteins for HR and NHEJ repair, respectively. We found that the spike protein markedly inhibited both BRCA1 and 53BP1 foci formation (Figure 3D–G). Together, these data show that the SARS-CoV-2 full-length spike protein inhibits DNA damage repair by hindering DNA repair protein recruitment.

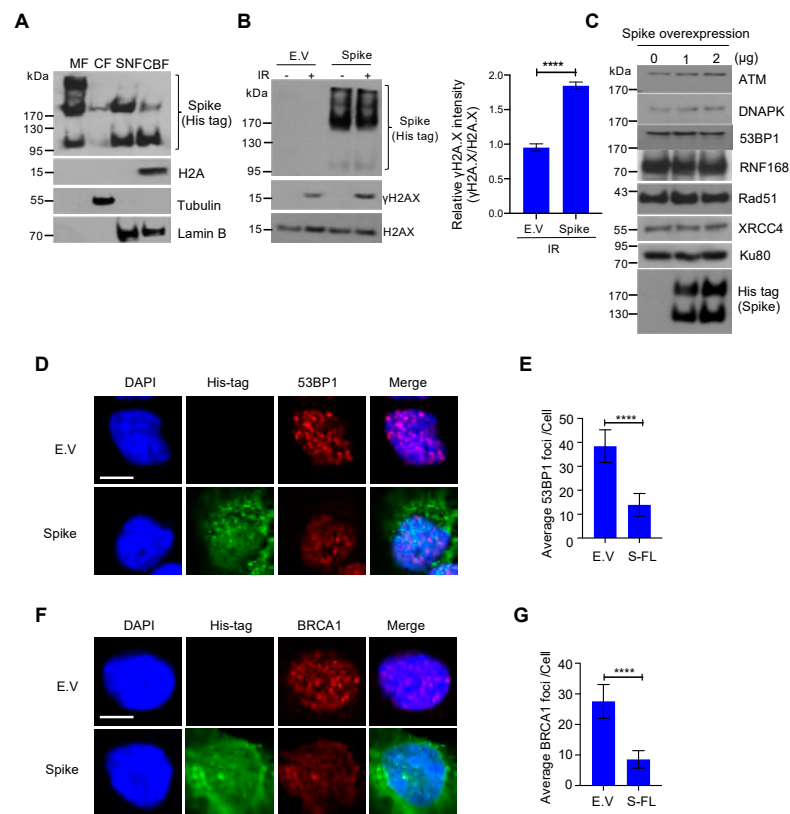


Figure 3. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike protein impedes the recruitment of DNA damage repair checkpoint proteins. (A) Membrane fraction (MF), cytosolic fraction (CF), soluble nuclear fraction (SNF), and chromatin-bound fraction (CBF) from HEK293T cells transfected with SARS-CoV-2 spike protein were immunoblotted for His-tag spike and indicated proteins. (B) Left: Immunoblots of DNA damage marker γ H2AX in empty vector (E.V.)- and spike protein-expressing HEK293T cells after 10 Gy γ -irradiation. Right: corresponding quantification of immunoblots in left. The values represent the mean \pm SD ($n = 3$). Statistical significance was determined using Student's *t*-test. **** $p < 0.0001$. (C) Immunoblots of DNA damage repair related proteins in spike protein-expressing HEK293T cells. (D) Representative images of 53BP1 foci formation in E.V.- and spike protein-expressing HEK293 cells exposed to 10 Gy γ -irradiation. Scale bar: 10 μ m. (E) Quantitative analysis of 53BP1 foci per nucleus. The values represent the mean \pm SEM, $n = 50$. (F) BRCA1 foci formation in empty vector- and spike protein-expressing HEK293 cells exposed to 10 Gy γ -irradiation. Scale bar: 10 μ m. (G). Quantitative analysis of BRCA1 foci per nucleus. The values represent the mean \pm SEM, $n = 50$. Statistical significance was determined using Student's *t*-test. **** $p < 0.0001$.

3.4. Spike Protein Impairs V(D)J Recombination In vitro

DNA damage repair, especially NHEJ repair, is essential for V(D)J recombination, which lies at the core of B and T cell immunity [9]. To date, many approved SARS-CoV-2 vaccines, such as mRNA vaccines and adenovirus-COVID-19 vaccines, have been developed based on the full-length spike protein [25]. Although it is debatable whether SARS-CoV-2 directly infects lymphocyte precursors [26,27], some reports have shown that infected cells secrete exosomes that can deliver SARS-CoV-2 RNA or protein to target cells [28,29]. We further tested whether the spike protein reduced NHEJ-mediated V(D)J recombination. For this, we designed an in vitro V(D)J recombination reporter system according to a previous study [18] (Figure S5). Compared with the empty vector, spike protein overexpression inhibited RAG-mediated V(D)J recombination in this in vitro reporter system (Figure 4).

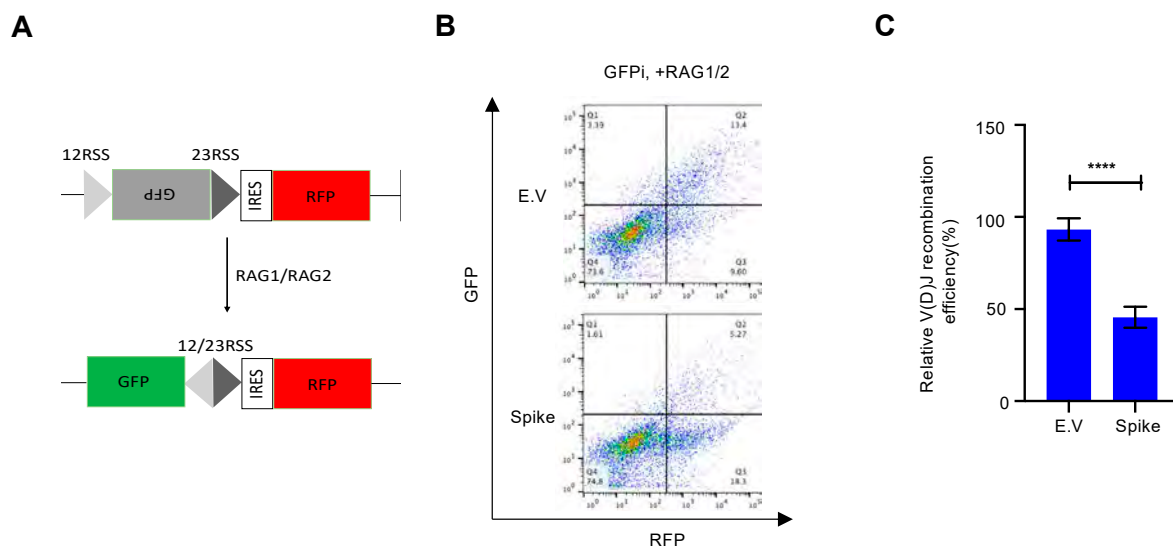


Figure 4. Spike protein impairs V(D)J recombination in vitro. (A) Schematic of the V(D)J reporter system. (B) Representative plots of flow cytometry show that the SARS-CoV-2 spike protein impedes V(D)J recombination in vitro. (C) Quantitative analysis of relative V(D)J recombination. The values represent the mean \pm SD, $n = 3$. Statistical significance was determined using Student's t -test. **** $p < 0.0001$.

4. Discussion

Our findings provide evidence of the spike protein hijacking the DNA damage repair machinery and adaptive immune machinery in vitro. We propose a potential mechanism by which spike proteins may impair adaptive immunity by inhibiting DNA damage repair. Although no evidence has been published that SARS-CoV-2 can infect thymocytes or bone marrow lymphoid cells, our in vitro V(D)J reporter assay shows that the spike protein intensely impeded V(D)J recombination. Consistent with our results, clinical observations also show that the risk of severe illness or death with COVID-19 increases with age, especially older adults who are at the highest risk [22]. This may be because SARS-CoV-2 spike proteins can weaken the DNA repair system of older people and consequently impede V(D)J recombination and adaptive immunity. In contrast, our data provide valuable details on the involvement of spike protein subunits in DNA damage repair, indicating that full-length spike-based vaccines may inhibit the recombination of V(D)J in B cells, which is also consistent with a recent study that a full-length spike-based vaccine induced lower antibody titers compared to the RBD-based vaccine [28]. This suggests that the use of antigenic epitopes of the spike as a SARS-CoV-2 vaccine might be safer and more efficacious than the full-length spike. Taken together, we identified one of the potentially important mechanisms of SARS-CoV-2 suppression of the host adaptive immune machinery. Furthermore, our findings also imply a potential side effect of the

full-length spike-based vaccine. This work will improve the understanding of COVID-19 pathogenesis and provide new strategies for designing more efficient and safer vaccines.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/v13102056/s1>, Figure S1: Expression of nuclear-localized SARS-CoV-2 proteins in human cells, Figure S2: Effect of nuclear SARS-CoV-2 proteins on NHEJ- and HR-DNA repair pathway, Figure S3: Nsp1, Nsp5, Nsp13, Nsp14 but not spike inhibit cell proliferation, Figure S4: Effect of SARS-CoV-2 spike mutants on NHEJ- and HR- DNA repair pathway, Figure S5: In vitro V(D)J recombination assay.

Author Contributions: H.J. conceived and designed the study. H.J. and Y.-F.M. supervised the study, performed experiments, and interpreted the data. Writing—original draft preparation, H.J.; Writing—review and editing, H.J. and Y.-F.M.; funding acquisition, Y.-F.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by Umeå University, Medical Faculty's Planning grants for COVID-19 (research project number: 3453 16032 to Y.F.M.); the Lion's Cancer Research Foundation at Umeå University (grants: LP 17–2153, AMP 19–982, and LP 20–2256 to Y.F.M.), and the base unit's ALF funds for research at academic healthcare units and university healthcare units in the northern healthcare region (ALF-Basenheter: 2019, 2020, 2021 to Y.F.M.).

Institutional Review Board Statement: Not applicable, because of this study not involving humans or animals.

Informed Consent Statement: Not applicable, because of this study not involving humans.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available in the main text and Supplementary Materials.

Conflicts of Interest: The authors have declared that no competing interests exist. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

References

1. V'Kovski, P.; Kratzel, A.; Steiner, S.; Stalder, H.; Thiel, V. Coronavirus biology and replication: Implications for SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.* **2021**, *19*, 155–170. [[CrossRef](#)]
2. Suryawanshi, R.K.; Koganti, R.; Agelidis, A.; Patil, C.D.; Shukla, D. Dysregulation of Cell Signaling by SARS-CoV-2. *Trends Microbiol.* **2021**, *29*, 224–237. [[CrossRef](#)]
3. Qin, C.; Zhou, L.; Hu, Z.; Zhang, S.; Yang, S.; Tao, Y.; Xie, C.; Ma, K.; Shang, K.; Wang, W.; et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 762–768. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Wang, F.; Nie, J.; Wang, H.; Zhao, Q.; Xiong, Y.; Deng, L.; Song, S.; Ma, Z.; Mo, P.; Zhang, Y. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J. Infect. Dis.* **2020**, *221*, 1762–1769. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Zhang, G.; Nie, S.; Zhang, Z.; Zhang, Z. Longitudinal Change of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibodies in Patients with Coronavirus Disease 2019. *J. Infect. Dis.* **2020**, *222*, 183–188. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Long, Q.X.; Liu, B.Z.; Deng, H.J.; Wu, G.C.; Deng, K.; Chen, Y.K.; Liao, P.; Qiu, J.F.; Lin, Y.; Cai, X.F.; et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat. Med.* **2020**, *26*, 845–848. [[CrossRef](#)]
7. Bednarski, J.J.; Sleckman, B.P. Lymphocyte development: Integration of DNA damage response signaling. *Adv. Immunol.* **2012**, *116*, 175–204. [[PubMed](#)]
8. Malu, S.; Malshetty, V.; Francis, D.; Cortes, P. Role of non-homologous end joining in V(D)J recombination. *Immunol. Res.* **2012**, *54*, 233–246. [[CrossRef](#)]
9. Bednarski, J.J.; Sleckman, B.P. At the intersection of DNA damage and immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* **2019**, *19*, 231–242. [[CrossRef](#)]
10. Gapud, E.J.; Sleckman, B.P. Unique and redundant functions of ATM and DNA-PKcs during V(D)J recombination. *Cell. Cycle* **2011**, *10*, 1928–1935. [[CrossRef](#)]
11. Difilippantonio, S.; Gapud, E.; Wong, N.; Huang, C.Y.; Mahowald, G.; Chen, H.T.; Kruhlak, M.J.; Callen, E.; Livak, F.; Nussenzweig, M.C.; et al. 53BP1 facilitates long-range DNA end-joining during V(D)J recombination. *Nature* **2008**, *456*, 529–533. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Schwarz, K.B. Oxidative stress during viral infection: A review. *Free Radic. Biol. Med.* **1996**, *21*, 641–649. [[CrossRef](#)]

13. Xu, L.H.; Huang, M.; Fang, S.G.; Liu, D.X. Coronavirus infection induces DNA replication stress partly through interaction of its nonstructural protein 13 with the p125 subunit of DNA polymerase delta. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 39546–39559. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Delgado-Roche, L.; Mesta, F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch. Med. Res.* **2020**, *51*, 384–387. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Pierce, A.J.; Hu, P.; Han, M.; Ellis, N.; Jasin, M. Ku DNA end-binding protein modulates homologous repair of double-strand breaks in mammalian cells. *Genes Dev.* **2001**, *15*, 3237–3242. [[CrossRef](#)]
16. Bennardo, N.; Cheng, A.; Huang, N.; Stark, J.M. Alternative-NHEJ is a mechanistically distinct pathway of mammalian chromosome break repair. *PLoS Genet.* **2008**, *4*, e1000110. [[CrossRef](#)]
17. Sadofsky, M.J.; Hesse, J.E.; McBlane, J.F.; Gellert, M. Expression and V(D)J recombination activity of mutated RAG-1 proteins. *Nucleic Acids Res.* **1993**, *21*, 5644–5650. [[CrossRef](#)]
18. Trancoso, I.; Bonnet, M.; Gardner, R.; Carneiro, J.; Barreto, V.; Demengeot, J.; Sarmiento, L. A Novel Quantitative Fluorescent Reporter Assay for RAG Targets and RAG Activity. *Front. Immunol.* **2013**, *4*, 110. [[CrossRef](#)]
19. Zhang, J.; Cruz-cosme, R.; Zhuang, M.-W.; Liu, D.; Liu, Y.; Teng, S.; Wang, P.-H.; Tang, Q. A systemic and molecular study of subcellular localization of SARS-CoV-2 proteins. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2020**, *5*, 269. [[CrossRef](#)]
20. Shang, J.; Wan, Y.; Luo, C.; Ye, G.; Geng, Q.; Auerbach, A.; Li, F. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2020**, *117*, 11727–11734. [[CrossRef](#)]
21. Du, L.; He, Y.; Zhou, Y.; Liu, S.; Zheng, B.J.; Jiang, S. The spike protein of SARS-CoV—A target for vaccine and therapeutic development. *Nat. Rev. Microbiol.* **2009**, *7*, 226–236. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Huang, Y.; Yang, C.; Xu, X.F.; Xu, W.; Liu, S.W. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: Potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol. Sin.* **2020**, *41*, 1141–1149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Kruger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T.S.; Herrler, G.; Wu, N.H.; Nitsche, A.; et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **2020**, *181*, 271–280.e8. [[CrossRef](#)]
24. Hsu, A.C.-Y.; Wang, G.; Reid, A.T.; Veerati, P.C.; Pathinayake, P.S.; Daly, K.; Mayall, J.R.; Hansbro, P.M.; Horvat, J.C.; Wang, F.; et al. SARS-CoV-2 Spike protein promotes hyper-inflammatory response that can be ameliorated by Spike-antagonistic peptide and FDA-approved ER stress and MAP kinase inhibitors in vitro. *bioRxiv* **2020**, *2020*, 317818.
25. Poland, G.A.; Ovsyannikova, I.G.; Kennedy, R.B. SARS-CoV-2 immunity: Review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet* **2020**, *396*, 1595–1606. [[CrossRef](#)]
26. Davanzo, G.G.; Codo, A.C.; Brunetti, N.S.; Boldrini, V.; Knittel, T.L.; Monterio, L.B.; de Moraes, D.; Ferrari, A.J.R.; de Souza, G.F.; Muraro, S.P.; et al. SARS-CoV-2 Uses CD4 to Infect T Helper Lymphocytes. *medRxiv* **2020**, *2020*, 20200329.
27. Borsa, M.; Mazet, J.M. Attacking the defence: SARS-CoV-2 can infect immune cells. *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 592. [[CrossRef](#)]
28. Barberis, E.; Vanella, V.V.; Falasca, M.; Caneperro, V.; Cappellano, G.; Raineri, D.; Ghirimoldi, M.; De Giorgis, V.; Puricelli, C.; Vaschetto, R.; et al. Circulating Exosomes Are Strongly Involved in SARS-CoV-2 Infection. *Front. Mol. Biosci.* **2021**, *8*, 632290. [[CrossRef](#)]
29. Sur, S.; Khatun, M.; Steele, R.; Isbell, T.S.; Ray, R.; Ray, R.B. Exosomes from COVID-19 patients carry tenascin-C and fibrinogen- β in triggering inflammatory signals in distant organ cells. *bioRxiv* **2021**, *2021*, 430369.

MED

August-December **2021**

Volume 7

CCHECK

N° 21-22

Editorial

Trick of clinical trials

New Products

Baricitinib for the treatment of COVID-19

Adverse Reactions

COVID-19 vaccine:

Strong association with cardiovascular death

CONTENTS (August-December 2021, Vol. 7, No. 21-22)

Editorial

Trick of clinical trials 26

New Products

Baricitinib for the treatment of COVID-19 27

Data are seriously inconsistent and unreliable

Adverse Reactions

Vaccines for COVID-19

Strong association with cardiovascular death 32

Causal link between vaccination and subsequent death 38

Mortality risk of vaccination is 7 times higher in 20s 41

3 teens died: Causal link is suspected 44

Trick of clinical trials

Translated from the Editorial in Med Check (in Japanese) July 2021 ; 21 (96) : 75

Large-scale randomised controlled trials (RCTs) are of paramount importance to support the efficacy and safety of pharmaceutical candidates and to provide the base of approval. The role of the national regulator is to identify falsified data in the dossier of approval and approve only effective and safe medicines through careful examination. The reason why we emphasize such an obvious thing here is that we were surprised at the complexity of the tricks of RCTs of baricitinib (p27).

We have never encountered such strange phenomena as in the RCTs of baricitinib: the incidences of almost all adverse events were significantly lower in baricitinib group. Incidence of acute kidney injury was 33% lower, although dose-dependent nephrotoxicity was evident in animal studies.

At first, we suspected the difference in the baseline characteristics of renal failure, but we found no difference. Proportion of corticosteroid users was slightly lower without significance. After careful examination the mystery was solved. Infections were halved by baricitinib, although it is a strong immunosuppressant and should increase infections (p27).

Clinical trials should not have any tricks at first place as they are not a magic. In reality,

however, we have noticed that tricks are included intentionally in quite a few clinical trials. For example, among the 14 RCTs investigating mortality effects of antipyretic therapy in patients with severe infections, in 11 RCTs improper study design and/or real biases (not a risk of bias) in baseline characteristics (such as renal failure) were found. Meta-analysis results using data from 3 remaining studies showed that antipyretic treatment significantly increased mortality by 4.4 times (unpublished data).

Review by the national regulatory bodies has also been exhibiting complicated aspects. U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved aducanumab (anti-amyloid β agent for Alzheimer disease) even though almost all experts in the advisory panel concluded against approval due to insufficient evidence. U.S. Public Citizen Health Research Group, one of the members of International Society of Drug Bulletins (ISDB) says "FDA's decision to approve aducanumab for Alzheimer's disease shows reckless disregard for science, severely damages agency's credibility".

New products approved not only in Japan, but also in the United States, can be unreliable. Therefore, we have to carefully examine tricks in clinical trials and in the review process by regulators.

Baricitinib for the treatment of COVID-19

(trade name Olumiant)

Data are seriously inconsistent and unreliable

Translated and revised from Med Check (in Japanese) July 2021 ; 21 (96):82-85
Med Check Editorial Team

Abstract

- Remdesivir and dexamethasone have already been approved for the treatment of COVID-19, but only dexamethasone for severe cases is useful.
- In April 2021, the emergency use of a potent immunosuppressant, baricitinib in combination with remdesivir was approved for COVID-19.
- In a randomized controlled trial (RCT) using remdesivir in all adult patients with COVID-19, baricitinib and placebo were compared as concomitant medications (ACTT-2 trial). The primary outcome (the median number of days to recovery) is reported to be significantly shorter for baricitinib by 1 day as compared to 8 days in the placebo group. However, the patients who had the significantly shorter number of days to recovery were only those with severity level 6 (using high-flow oxygen inhaler or non-invasive ventilator) at baseline, and no significant difference was found in other patients. This is an unnatural result.
- Since baricitinib is an immunosuppressant, infectious diseases other than COVID-19 should increase as adverse events in baricitinib group as warned in the package insert. However, in baricitinib group, the incidence of infection was only about half of that in the placebo group (odds ratio 0.54). This is totally incomprehensible.
- In this study, corticosteroid users were about 5.7 times more likely to have infections and 6.6 times more likely to die from adverse events than non-users. It is inferred that the number of corticosteroid users was smaller in baricitinib group, although the difference was not significant, and it is likely to have contributed to the unnatural result.
- In the first place, ACTT-1 trial, which is supposed to be the evidence for the effect of remdesivir is not valid. Moreover, it was also proven ineffective in the meta-analysis including the largest WHO trial. ACTT-2 study cannot be the evidence for the efficacy of baricitinib as it involved concomitant use of the ineffective medicine.

Conclusion: Data manipulation is suspected. This study does not provide a basis for efficacy and safety.

Keywords:

immunosuppressants, steroids, infectious diseases, renal disorders, remdesivir

Introduction

Baricitinib (trade name: Olumiant) was approved in April 2021 for the treatment of COVID-19, following remdesivir and dexamethasone, on the condition that it is used in combination with remdesivir [1].

Baricitinib was already approved for the indication of

"rheumatoid arthritis (including prevention of structural damage to joints) for which existing treatments are inadequate [2]" in Japan in July 2017. In December 2020, an indication of refractory atopic dermatitis, in which corticosteroids and tacrolimus had been ineffective, was added. Strictly speaking, it is not a drug with a new ingredients, but with an expanded indication

(new indication).

Usually, infectious diseases heal naturally because the body develops fever and releases cytokines, such as interferon, to kill the virus. However, in COVID-19, the causative virus, SARS-CoV-2 (novel coronavirus), may have a property to escape the attack of cytokines, and cytokines are overproduced, causing cytokine storms. It is thought that it may attack the host's tissues and lead to aggravation [3].

Baricitinib inhibits the action of a protein called Janus kinase (JAK), which is deeply involved in the action of a protein and one of the cytokines called interleukin-6 (IL-6). This JAK inhibitory effect is thought to suppress cytokine storms and inflammation [1].

It is expected that this effect will contribute to the prevention of COVID-19 aggravation, and an international joint clinical trial (ACTT-2) was launched in May 2020. Six months later, in November, in the United States, Food and Drug Administration (FDA) granted an emergency use authorization and baricitinib was began to be used in critically ill patients as "a drug that may help prevent the aggravation of COVID-19." In Japan, it was approved as a COVID-19 therapeutic agent based on the results of the ACTT-2 study [1].

ACTT-2 study [1,4] reported that the efficacy outweighed the harm for COVID-19. However, baricitinib has already been used for rheumatoid arthritis, and the following adverse reactions related to immunosuppressive action have been reported; serious infections including herpes zoster and tuberculosis, malignant tumors, cytopenia, lipid abnormalities, venous thromboembolism and diverticulitis [2]. It never is a safe drug.

In addition, infliximab and etanercept were used unsuccessfully to prevent cytokine storms in severe sepsis. Many clinical trials have been conducted to investigate the effect of tocilizumab for COVID-19, but no efficacy has been proven [5].

It is thought that corticosteroid, dexamethasone is effective not because it suppresses immune function, but because it temporarily replaces glucocorticoid that has declined to be excreted in spite of increased demand due to aggravation [6].

This article analyzes the result of ACTT-2 and evaluates the efficacy and safety for COVID-19.

What is ACTT-2 trial?

ACTT-2 trial is a randomized placebo controlled trial (RCT), involving 1033 adult in-patients with COVID-19 (Note). Baricitinib or placebo was used in 515 patients and 518 patients, respectively, for up to 14 days, and the efficacy and safety were compared [1,4].

The primary outcome was time to recovery, and the secondary outcome was clinical symptoms at day 14.

"Recovery" in the primary outcome was defined as scores 1 (not hospitalized, no limitations on activities) to 3 (hospitalized, not requiring supplemental oxygen and no longer requires ongoing medical care) in an 8-point ordinal scale (Table).

In addition, there is a risk of developing venous thromboembolism (VTE) due to SARS-CoV-2 infection itself. Moreover, the results of clinical trials for other indications, such as rheumatoid arthritis, have shown that baricitinib has a risk of developing VTE. For these reasons, in ACTT-2 study, prophylactic measures for VTE were taken in all patients unless they have contraindications, such as an active bleeding event or a history of heparin-induced thrombosis. At baseline or during the study period, heparin (including small molecule heparin) was mainly used in 495/507 patients (97.6%) in baricitinib group and 498/509 patients (97.8%) in placebo group for the purpose of preventing thrombosis.

Note :The patients included were those who had at least one of the following conditions, were moderately or severely ill, and fall under scores 4-7 in Table; (1) Radiographic infiltrates by imaging (chest x-ray, CT scan, etc.), (2) SpO₂ ≤ 94% on room air, (3) Requiring supplemental oxygen, (4) Requiring mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

Table: Ordinal scale for severity

1. Not hospitalized, no limitations on activities
2. Not hospitalized, limitations on activities and/or requiring home oxygen
3. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen required, no longer requires ongoing medical care
4. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen required, requiring ongoing medical care (COVID-19 related or otherwise)
5. Hospitalized, requiring supplemental oxygen
6. Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices
7. Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO
8. Death

Effective only for score 6 (if no bias in baseline characteristics)

The primary outcome, median time to recovery (28 days after randomization), was 7 days in baricitinib group and 8 days in placebo group, and it was reported that baricitinib significantly shortened the time to recovery by 1 day. The hazard ratio was 1.16 (95% CI: 1.01-1.32).

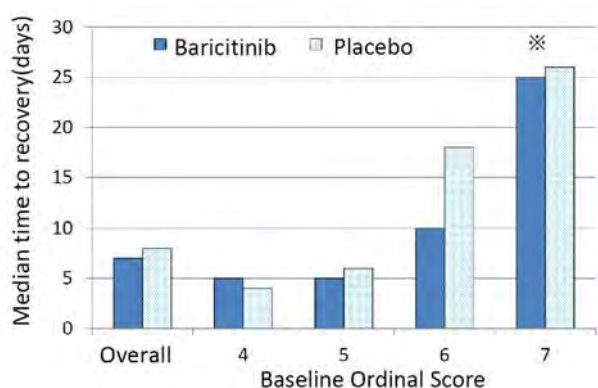
However, when time to recovery was compared based on the severity at enrollment, it was shortened only in patients with a score of 6 (hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices) in baricitinib group. Time to recovery was 10 days in baricitinib group and 18 days in placebo group.

In patients with milder (scores 4 and 5) or severer (score 7) conditions at enrollment, there was no difference in time to recovery between baricitinib group and placebo group. In patients with score 4 (no supplemental oxygen required), time to recovery was shorter in placebo group: 5 days in baricitinib group and 4 days in placebo group. In patients with score 5 (supplemental oxygen only), it was 5 days in baricitinib group and 6 days in placebo group. In patients with score 7 (invasive mechanical ventilation or ECMO), there was no significant difference (hazard ratio: 1.08, 95% CI: 0.59-1.97) (Figure 1).

Furthermore, exactly the same tendency was observed in one of the secondary outcomes, "clinical status using ordinal scale at 14 days after randomization".

Mortality rate at day 28 from the start of the study was 5.1% in baricitinib group, and 7.8% in placebo group (hazard ratio:0.65, 95% CI :0.39-1.09), which showed lower tendency in baricitinib group, although it was not significant.

Figure1: Time to recovery (median days at the time point of day 28)



* Since the median cannot be estimated for severity score 7 group at baseline, the lower limit of the 95% CI is shown.

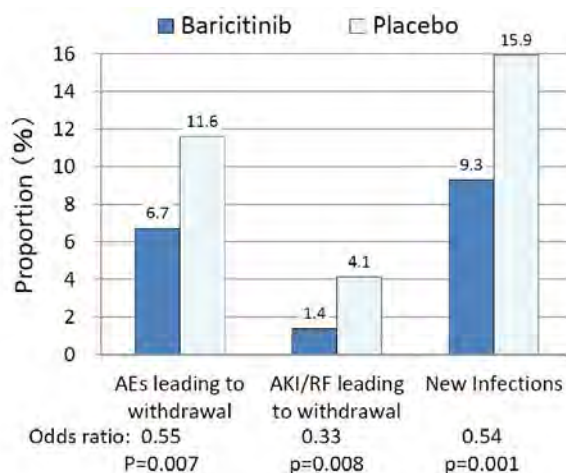
Adverse events and bias in baseline characteristics

The incidence of all adverse events in ACTT-2 study was significantly lower in baricitinib group: 41.4% in baricitinib group and 47.5% in placebo group (p = 0.0495). The incidence of adverse events that had led to death was 3.7% and 6.1%, respectively, and no significant difference was found. However, the incidence of adverse events that had led to discontinuation was reported to be significantly lower in baricitinib group (6.7% vs. 11.6%, odds ratio:0.54, p = 0.007). The difference in the incidence of acute renal injury or renal failure was particularly marked (1.4% vs. 4.1%, odds ratio:0.33, p=0.008) (Figure 2).

In general, if the baseline characteristics of treatment group and control group are similar, even if the targeted outcome, reduction of a disease, is achieved in the former, the incidence of adverse events tend to be similar in both groups or slightly higher in treatment group. Moreover, even if the incidence of minor adverse events is significantly higher in treatment group, if there is no significant difference in the incidence of major adverse events, it is considered that benefit outweighs harm.

However, in ACTT-2 study, how adverse events occurred is totally different from the general tendency mentioned above. The study showed unprecedented results, in which all serious adverse events, particularly

Figure2: Infectious diseases are reduced by an immunosuppressant?



AEs: Adverse Events, AKI/RF: Acute kidney injuries or Renal failure, Immunosuppressants usually increase new infections, but baricitinib showed the opposite results.

There is a possibility of substantial bias in any baseline characteristics. That may be the reason why there were fewer important adverse events in baricitinib group.

Figure 3: Corticosteroid users are at high risk of new infections and death

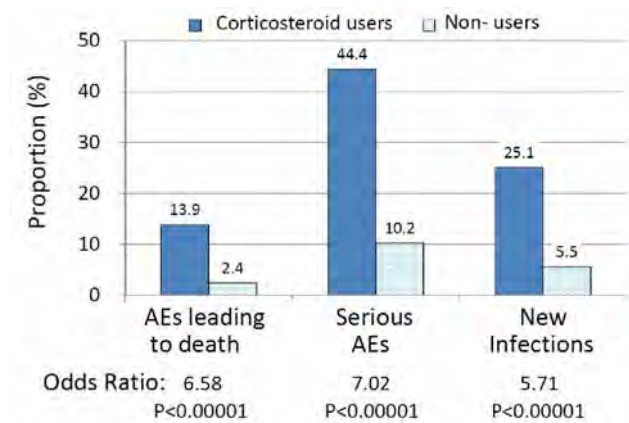


Figure 3 is made by using the data from Table 18 in p.25 of the examination report by PMDA [1]. The proportion of corticosteroid users tended to be lower in baricitinib group (20.8% vs. 23.2% , odds ratio: 0.87, p = 0.31). Even though this is a slight difference, if presence or absence of corticosteroids has produced difference in prognosis as shown in this figure, it may affect the course of the diseases and may result in the differences of adverse events as shown in the Figure 2.

that led to discontinuation including acute renal injury and renal failure, occurred significantly less frequently in treatment group. At the time of initial examination of the study, we strongly suspected that baseline renal function may be seriously biased. However, we found totally no bias in the baseline renal function.

Among all the adverse events reported, infection is the most problematic. Since baricitinib is a potent immunosuppressant, it usually increases infection in treatment group. This is also warned in the package insert. However, the incidence of infection was also significantly lower in baricitinib group: 47 cases (9.3%) in baricitinib group and 81 cases (15.9%) in placebo group (odds ratio:0.54, 95%CI:0.37-0.7 p=0.0014)(Figure 2). The original data were not included in the main report [4a], and this is calculated based on the total number of infection-related adverse events in Table S11 in Supplement of the published paper [4b].

At baseline, the number of corticosteroid users was smaller in baricitinib group, although the difference was not significant: 20.7% in baricitinib group and 23.2% in placebo group. However, the analysis of the data from the examination report by Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) [1] revealed that the risk of fatal adverse events and serious adverse events is 6.6 times and 7 times higher in corticosteroid users than in non-

corticosteroid users, respectively (Figure 3). Furthermore, the analysis of the data in the supplementary appendix of the published paper [4] showed that the risk of new infection was 5.7 times higher in corticosteroid users (Figure 3).

Therefore, the slight difference in the number of corticosteroid users in baricitinib group has reduced new infection and its complication, such as sepsis and acute renal failure, and has slightly shorten the time to recovery apparently. As a result, it helped to produce favorable result for baricitinib group.

In addition, a toxicity study conducted with baricitinib for the indication of rheumatoid arthritis showed dose-dependent increase in renal toxicities in animals [2]. Considering these, it is extremely unnatural that acute renal disorder occurred markedly less frequently in baricitinib group.

Further examination revealed that no difference was observed in baseline renal function in both groups. However, as explained above, suppose that the slight difference in the number of corticosteroid users has greatly affected the outcome, the difference in all adverse events and apparent efficacy can be explained. This strongly implies the possibility of data manipulation.

Venous thromboembolism (VTE) can also occur as a complication of COVID-19 itself [7]. In addition, baricitinib increases the risk. Therefore, thrombolytic agents were used in almost all the patients. Nevertheless, it occurred more frequently in baricitinib group than in placebo group and this cannot be overlooked as a serious harm.

WHO does not recommend remdesivir

Remdesivir is used as a basal agent for the treatment of COVID-19 in this study. However, ACTT-1 study, which is used as evidence to support the efficacy of remdesivir, is not reliable [8]. Moreover, a meta-analysis which included the largest study conducted by the World Health Organization (WHO) showed that remdesivir is ineffective, thus WHO does not recommend its use [9].

From these facts, it can be concluded that that baricitinib + remdesivir combination therapy is ineffective for severe pneumonia caused by COVID-19. Baricitinib should not be used.

In practice

Apparent efficacy, such as faster recovery by 1 day and tendency of improved clinical symptoms as compared with placebo group, were observed only in the subgroup of patients whose severity was score 6, and this is unnatural. Moreover, it is thought that the difference in baseline characteristics which exacerbates infection affected these outcomes favorably for baricitinib group.

Therefore, it is concluded that neither efficacy nor safety of baricitinib has been proven, and it should not be used for the treatment of COVID-19.

References

- 1) Olmient. Examination Report by PMDA (Use for pneumonia by SARS-CoV-2 infection)
- 2) Olmient. Examination Report by PMDA and summary basis of approval (Use for "Rheumatoid Arthritis when other treatment is ineffective")
- 3) Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020 Jun;215:108448. PMID: 32353634
- 4a) A.C. Kalil et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):795-807. PMID: 33306283
- 4b) Supplementary to ref.4a)
https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2031994/suppl_file/nejm2031994_appendix.pdf
- 5) Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T et al Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 18;3:CD013881. PMID: 33734435
- 6) MedCheck Editorial Board, Corticosteroid supplementation: Lifesaving effect in severe cases. *MedCheck* 2021; 21 (93): 13-14 (in Japanese)
- 7) Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173(4):268-277. PMID: 32374815
- 8) MedCheck Editorial Board, Remdesivir (trade name: Becklely)- Most likely ineffective for COVID-19. *MedCheck in English* 2020; 6 (18):39-45
<https://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check%20Tip-18-2020-08-2.pdf>
- 9) MedCheck Editorial Board, Remdesivir: No effect in WHO study. *MedCheck* 2021; 21 (93): 12-13 (in Japanese).

COVID-19 vaccine:

Strong association with cardiovascular death, especially hemorrhagic stroke and venous thrombosis

Med Check Editorial Team

Abstract

- We analysed 196 death cases reported after inoculation of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine (COMIRNATY) by June 9 in Japan. Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW) virtually denied the causality of all cases without conducting appropriate epidemiological analysis.
- Mortality odds ratio (MOR) was calculated as the indicator of disproportionality in cause of death. We compared odds of cause of death after inoculation and death in Japanese vital statistics in 2019 as control non-vaccinated population. MOR was obtained by using the numbers of death from non-cardiovascular system as the reference causes for two age groups: vaccinated medical workers (20 to 74 year of age) and elderly (≥ 65 years) separately.
- Of 31 deaths among vaccinated medical workers (both sexes), 26 (84%) died from cardiovascular diseases, such as stroke, myocardial infarction, venous thrombosis and pulmonary embolism (VT/PE) and heart failure, while 22% died in the general population. MOR is 19.4 ($p < 0.0001$). MOR of hemorrhagic stroke (40.7) and VT/PE (114.0) were extremely high.
- Of the reported vaccinated elderly death cases, 69% died from cardiovascular causes, while 26% died in the general population. MOR is 5.9 ($p < 0.0001$). MOR of hemorrhagic stroke (12.8) and VT/PE (24.9) were also very high.
- These suggest that COVID-19 vaccination is closely associated with the risk of death from cardiovascular causes, especially hemorrhagic stroke and VT/PE.

Keywords:

subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage, hemorrhagic stroke, myocardial infarction, sudden cardiac death, reporting odds ratio, mortality odds ratio, MOR, COVID-19 vaccine

Introduction

On October 22, the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) announced that they had received 1312 reports of death after vaccination for COVID-19 by October 15, 2021 [1].

Regarding 2 death case reports from hemorrhagic stroke, including subarachnoid hemorrhage, after COVID-19 vaccination of medical workers in Japan, we warned that "never twice without three times" in the Web MedCheck No193 (March 31, 2021) [2]. After the warning, the number of death case reports from

hemorrhagic stroke became 4 in a short period of time (Web MedCheck No195 (April 26, 2021) [3]), and it has been increasing since then.

Since April 12, vaccination to the elderly (≥ 65) has begun, and a total of 196 death cases were reported by June 4, according to the data released by MHLW on June 9 [4,5].

We restricted to analyze the death cases inoculated by May 30, because (1) vaccination to non-elderly/non-medical workers has begun on June 1. (2) Distribution of medical workers' age is not much different from that in the general population. However, (3) vaccinated non-

elderly/non-medical workers were much older than the general population.

Among them, the number of death cases of people who were assumed to be medical workers was 31 (17 women, 14 men) on June 4. Total 11 of them (10 females and 1 male) had hemorrhagic stroke, including 8 subarachnoid hemorrhages and 3 intracerebral hemorrhages.

In addition, it is noted that many deaths from cardiovascular causes such as ischemic stroke, myocardial infarction, mesenteric thrombosis, sudden cardiopulmonary arrest, heart failure and even venous thrombosis with pulmonary embolism were reported.

MHLW virtually denied the causality of all cases only by the information of case reports. They have not conducted appropriate epidemiological analysis and only say that vaccinees' mortality rate from hemorrhagic stroke is less than that in the general population and that therefore vaccination is not related to the increase of mortality risk from hemorrhagic stroke. However, they never take into account that vaccinees are far healthier and have lower mortality rate than in the general population. This is the "healthy user bias" or "healthy vaccinee effect", a typical example of confounding bias, which MedCheck has repeatedly emphasized [6].

This article analyzes association between COVID-19 vaccination and death especially from cardiovascular diseases.

About mortality odds ratio (MOR)

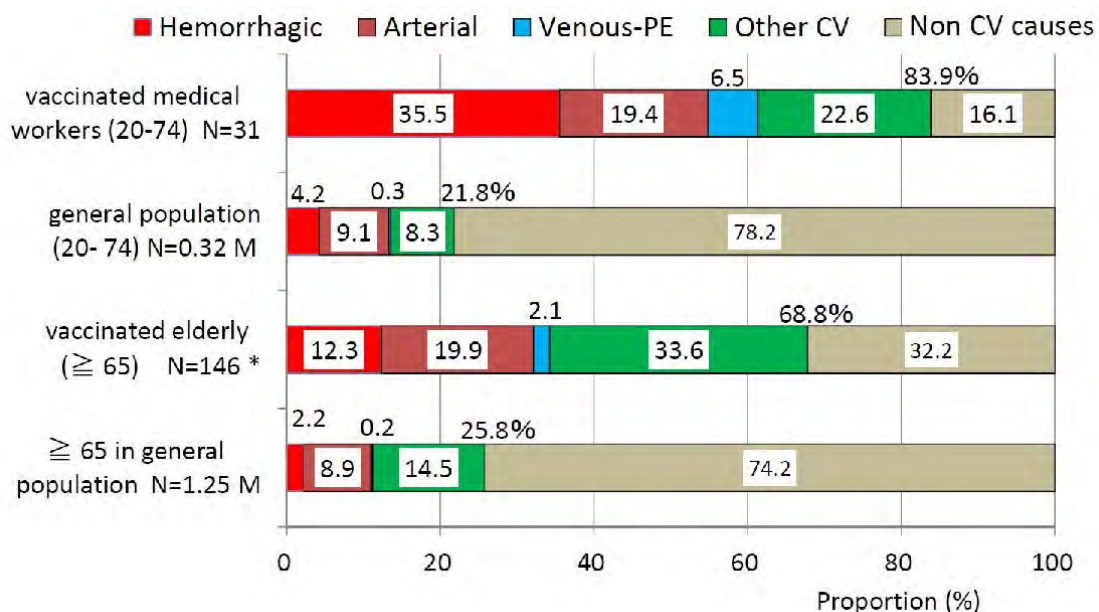
We used an epidemiological method "mortality odds ratio (MOR)" to detect disproportionality of cause of death [7-9]. This method is based on the following principle: if an exposure induces a specific disease leading to death, mortality odds of interest (cause of death of interest/other causes) in exposure group is significantly higher than that in non-exposed group.

In the case of COVID-19 vaccine, if the odds of a particular cause of death in vaccinated people is significantly higher than that in the general population, there may be causal link between the cause of death and COVID-19 vaccination.

In general, when there are 3 or more events, and proportional reporting ratio (PRR) is equal to higher than 2.0 with statistical significance, signals of disproportionate reporting is suggested [10]. In the case where reporting odds ratio (ROR), MOR or proportional mortality ratio (PMR) are applied, signals of disproportionate reporting may be the same.

We have not experienced such a vaccine that is targeted to almost all adult ages during the same period. It is not possible to compare adverse reactions to other pharmaceuticals other than vaccines either. Therefore, we used mortality data from the vital statistics in 2019 as control non-exposed mortality.

Figure 1: Comparison of cause of death: vaccinated and general population



As medical workers' ages are between 20 and 74, we used the mortality data with the same age group from the vital statistics in 2019 in Japan.

Cardiovascular cause of death were disproportionately high

We classified reported cause of deaths into the following categories:

- (1) **Hemorrhagic:** hemorrhagic stroke (subarachnoid hemorrhage and intracerebral hemorrhage) and hemorrhage in any part of body,
- (2) **Arterial:** arterial dissection, myocardial infarction, ischemic stroke or thrombosis of other arteries,
- (3) **Venous:** venous thrombosis and/or pulmonary embolism (VT/PE),
- (4) **Other CV (cardiovascular):** cardiac or cardiopulmonary arrest, heart failure, sudden death etc.
- (5) **Non-cardiovascular:** include infection, senility, anaphylaxis etc., and
- (6) **Unknown cause.**

The distributions of causes are shown in **Figure 1** excluding unknown cause (6) among the elderly. Proportions of causes of death classified (1) to (4) among vaccinated (both medical workers and elderly) were all larger than those among corresponding general population. Proportions of all cardiovascular causes of death in vaccinated medical workers and corresponding

control are 83.9 % and 21.8% respectively. Those in vaccinated elderly and corresponding control are 68.8% and 25.8 % respectively as shown in **Figure 1**.

Preferred MOR and the ordinary MOR

We calculated MOR by two age groups: vaccinated medical workers (20 to 74 year of age) and elderly (≥ 65years) separately.

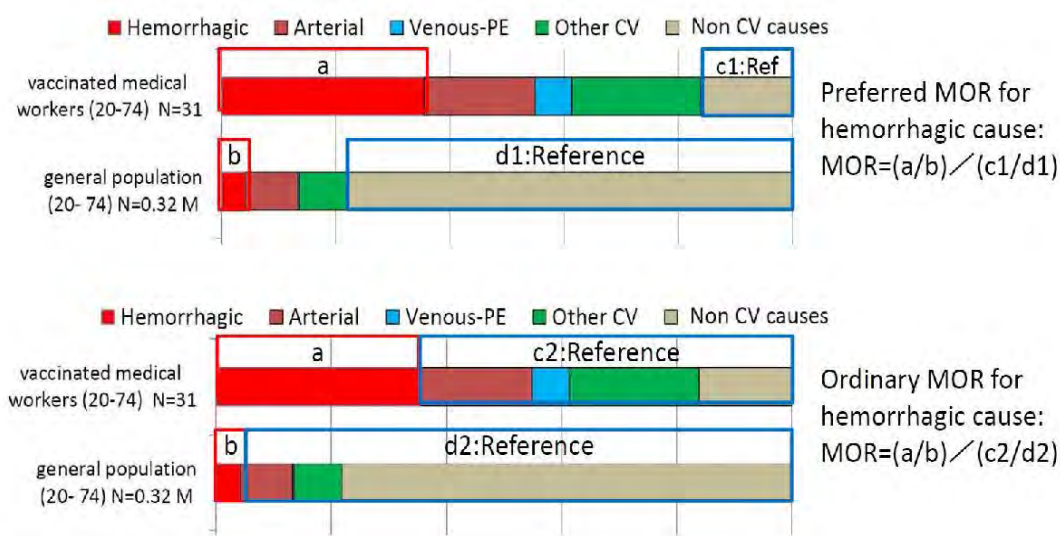
We preferred MOR which used the numbers of death from non-cardiovascular causes as the reference as shown in **Figure 2**, because the referent cause of death for ordinary MOR method includes other types of cardiovascular deaths which are also disproportionately higher than the general population as shown in **Figure 3**. Hence, preferred MOR reflects the disproportionality more accurately than the ordinary MOR.

Hemorrhagic stroke and VT/PE occurred especially disproportionately

Among 17 female medical workers who died after COVID-19 vaccination, 2 (12%) died from non-cardiovascular cause and 10 (59%) died from hemorrhagic stroke. In female general population (total 102,669), 83,651 (81.5%) died from non-cardiovascular causes and 4,583 (4.5%) died from hemorrhagic stroke. MOR from hemorrhagic stroke in female medical workers is 91.3 (p<0.0001).

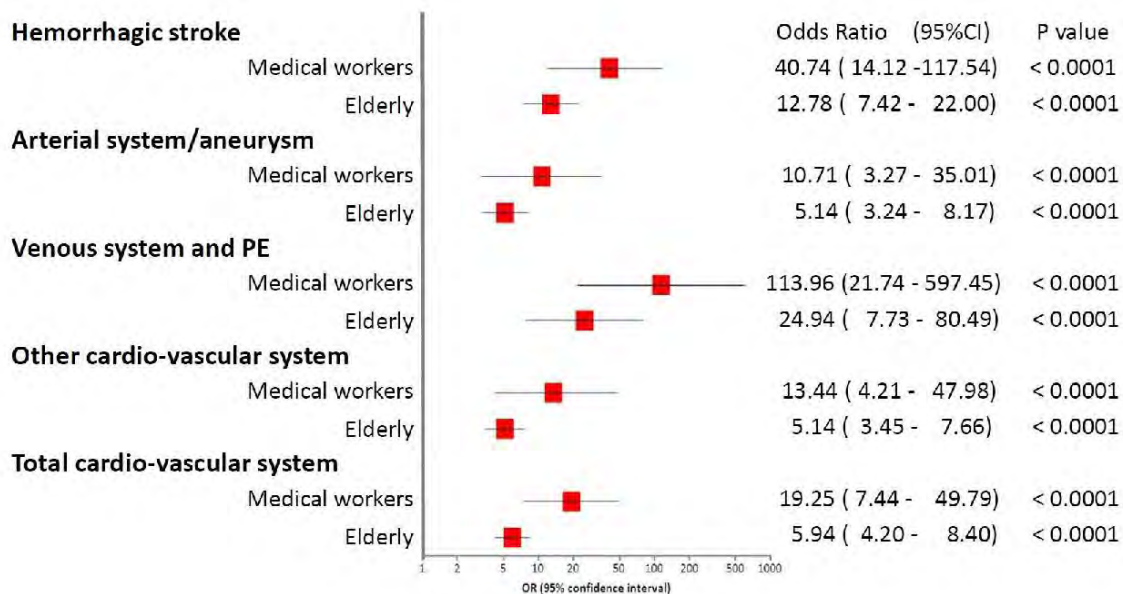
Sex adjusted MORs for death from hemorrhagic

Figure 2: Difference of two methods for calculation of MOR



The referent cause of death for ordinary MOR method includes other types of cardiovascular deaths which are also disproportionately higher than the general population.

Figure 3: Preferred MORs for various cardiovascular causes (sex adjusted)



stroke in medical workers and in elderly is 40.7 (95%CI:14.1-117.5, p<0.0001) and 12.8 (7.4-22.0, p<0.0001) respectively (Figure 3).

Sex adjusted MORs for death from venous causes are 114.0 (21.7-597, p<0.0001) and 24.9 (7.7-80.5, p<0.0001) respectively (Figure 3).

Men died from other cardiovascular diseases

In men, thrombosis and sudden death are more prominent than hemorrhagic stroke in both medical workers and the elderly.

For example, a 79-year-old man (Case 48, [5]) developed an acute myocardial infarction and was hospitalized. Four days later he also developed an ischemic stroke caused by a thrombosis of a large artery "left middle cerebral artery" followed by a cerebral herniation and cardiopulmonary arrest.

It is extremely rare that 2 serious events, myocardial infarction and ischemic stroke, occur one after another in a short period of time. However, MHLW experts assessed the causality and denied the causation for three cases, but all other cases were classified as "cannot be evaluated due to a lack of information" and no death cases was classified as even "cannot be denied". Hence, they practically denied causality in all death cases.

Sensitivity analyses were done by using ordinary

methods for calculation of MOR. Figure 4 shows the comparison of results from preferred MOR methods and ordinary MOR method.

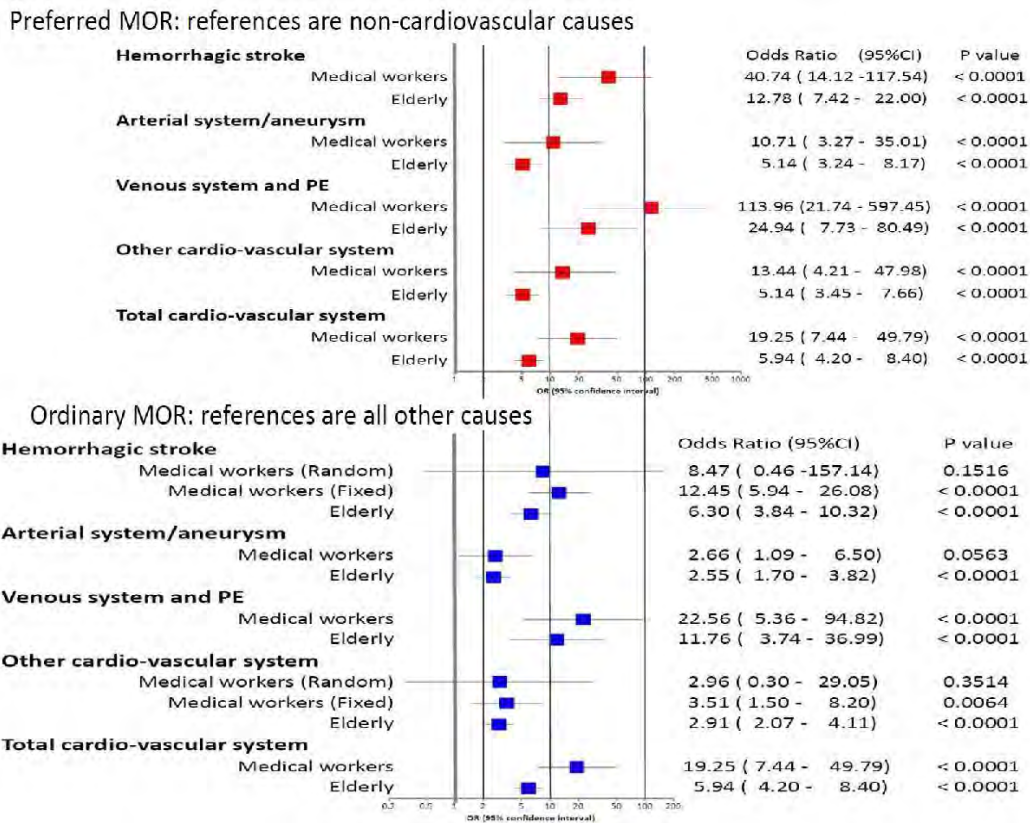
The dead after vaccination are previously healthy people on duty

With MOR, absolute mortality risk between those vaccinated and those in the general population cannot be compared. Hence we tried to estimate the mortality risk in those vaccinated considering that the medical workers are far healthier than the general population. In other words, we tried to estimate the mortality risk in those vaccinated by taking "healthy vaccinee effects" into account.

According to the data released by the MHLW, the number of inoculations by May 30 was 9.76 million for the first dose and 3.3 million for the second dose. The number of inoculations for medical workers can be calculated by subtracting the number of the elderly (5.31 million and 390,000 dose respectively) from the total number of doses respectively: The first dose was 4.45 million and the second dose was 2.91 million.

For the purpose of knowing how healthy the vaccinated people are compared to the general population, we calculated the age adjusted total mortality risk ratio of vaccinated medical workers (20-74 years old)

Figure 4: MORs by two different methods



Preferred MORs are much larger than the ordinary MORs (by 1.8 to 5.1 times) except of total cardiovascular system which are theoretically equal to each other.

compared with the general population. As a result, the total mortality risk ratio of vaccinated female medical workers to the general population was 0.065 (95%CI: 0.040-0.107, p <0.00001: Fixed effect) or 0.101 (0.062-0.165, p <0.00001: Random effect) .

There is no evidence from clinical trial results that the vaccine increased or reduced overall mortality. If increased, the above is underestimated and should not affect the judgment that vaccinated people are healthier than the general population. There is also no possibility that death from COVID-19 in vaccinated medical workers have decreased within 30 days after the second dose. Hence, in any case, the main reason of very low risk of death after vaccination in the medical workers is simply that they are healthy. Hence, vaccinated medical workers are about 10 to 15 times healthier than the general population.

Similarly, the risk ratio of hemorrhagic stroke of female medical workers was calculated: 0.80 (0.43-1.48, by Fixed effect) or 1.44 (0.70-2.97, by Random effect).

The risk ratio of hemorrhagic stroke of vaccinated female medical workers was divided by the risk of total

mortality to adjust the health status. Adjusted risk ratio is 12.23 (5.55- 26.94, by Fixed effect) or 14.23 (5.95- 34.04 by Random effect).

These results also support the increased risk of death from hemorrhagic stroke among vaccinated people.

Causal inference and biological plausibility

We discussed causality including biological plausibility in the other article in this issue [11].

References

- 1) The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) Health Science Council Vaccination and Vaccine Subcommittee Vaccine Reaction Study Group (August 4 2021)
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00028.html (in Japanese)
- 2) WebMedCheckNo193 <https://www.npojip.org/sokuho/210331.html> (in Japanese)
- 3) WebMedCheckNo195 <https://www.npojip.org/sokuho/210426.html> (in Japanese)
- 4) The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) Health Science Council Vaccination and Vaccine Subcommittee Vaccine Reaction Study Group
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_284075.html (in Japanese)
Jun. 9 2021: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_19142.html (in Japanese)
- 5) Reported death cases : <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000790071.pdf>(June 9 2021) (in Japanese)
- 6) MedCheck Editorial Team: Fundamentals of Medical Research Methods: (in Japanese) https://www.npojip.org/chk_tip/2020No92-furoku.pdf
- 7) Miettinen OS, Wang JD. An alternative to the proportionate mortality ratio. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 144-148.
PMID: 7246522
- 8) van Puijtenbroek EP, Bate A, Leufkens HG et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002 Jan-Feb;11(1):3-10
PMID: 11998548
- 9) Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004 Aug;13(8):519-23. PMID: 15317031
- 10) European Medicines Agency. Guideline on the use of Statistical Signal Detection Methods in the Eudravigilance Data Analysis System
https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-use-statistical-signal-detection-methods-eudravigilance-data-analysis-system_en.pdf
- 11) MedCheck Editorial Team: Causal link between vaccination and subsequent death
MedCheck in English. 2021; 6(21):

Causal link between vaccination and subsequent death

Translated and revised from Med Check (in Japanese) Sept. 2021 : 21 (97):110-111

Med Check Editorial Team

Keywords:

COVID-19 vaccine, death after vaccination, incubation period, foreign cells, cell-mediated immunity, inflammation

"Causality cannot be denied" even by MHLW's standard

The Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) announced that among 919 death case reports by July 30, causality with vaccination were denied in 3 cases, and for the remaining 916 cases, the causality could not be evaluated due to a lack of information or other reasons [1].

However, the MHLW itself stated in a Q & A regarding the classification of adverse events that cases of "unknown causality" should be classified as "Causality cannot be denied" [2].

Moreover, as pointed out in another article in this issue [3], proportion of death from vascular diseases including hemorrhagic stroke after COVID-19 vaccination is disproportionately higher compared with the general population. Here we show some other important facts that indicate causality between vaccination and subsequent death.

Frequency should not change if there is no causality

If there is no causal relationship between COVID-19 vaccination and subsequently reported death, change in the number of reported deaths should not depend on the number of days after vaccination until death.

Days to death is similar to incubation period of COVID-19

However, as shown in Figure A, in medical workers or people under the age of 65, the number of reported death reaches a peak on 4 days after vaccination. The

median was 5 days. For elderly people, the peak is on the next day of inoculation (median is 2 days). At any age, the number of death reports after 3 weeks post inoculation is only 2%.

When spontaneously infected with COVID-19, the peak of time from infection to symptom onset (incubation period) is 4 days, and the median is also 4 days [4] (Figure B).

The fact that the number of days from inoculation to death is concentrated in a short period of time and that it is similar to the incubation period of COVID-19 strongly suggests causality between vaccination and death.

Many cases could be omitted in the deaths of the elderly

One of the reasons why the number of days to death after vaccination is shorter for elderly people than those under 65 years old is that they often die suddenly from some symptoms such as aspiration associated with vomiting which may not cause death in younger people. In Norway, 1 in 1300 people aged 75 and over who received vaccination has died, and the relationship with the vaccine has been suspected [5].

In addition, some death cases which may be reported if occurred in younger people, may not be reported for elderly people. Particularly death cases except those occurred very shortly after inoculation may easily be omitted.

Mechanisms of SARS-CoV-2 infection and incubation period

If SARS-CoV-2 infects a person, it is trans-located to

the blood stream, and may be taken up into vascular endothelial cells from the site where the receptor ACE2 is abundant on the inner surface of blood vessels. Infected endothelial cells are recognized as foreign body by the host's immune system (cell-mediated immunity), and are attacked and eliminated. Children and people in their 20s have less ACE2 receptors and far safer than old people.

The cells on the inner surface of blood vessels are originally normal tissues and are essential parts for living organisms. If they are eliminated, the part of the vessels may be injured with wounds. The injured tissues must be repaired. An inflammatory reaction occurs to repair the tissue. This inflammatory response is a symptomatology of infection, such as fever, increased white blood cell count, increased heart rate, and increased respiratory rate. It usually takes 3 to 5 days to develop symptoms, with a median of 4 days [4].

Biologically plausible: Days to deaths are similar to the incubation period

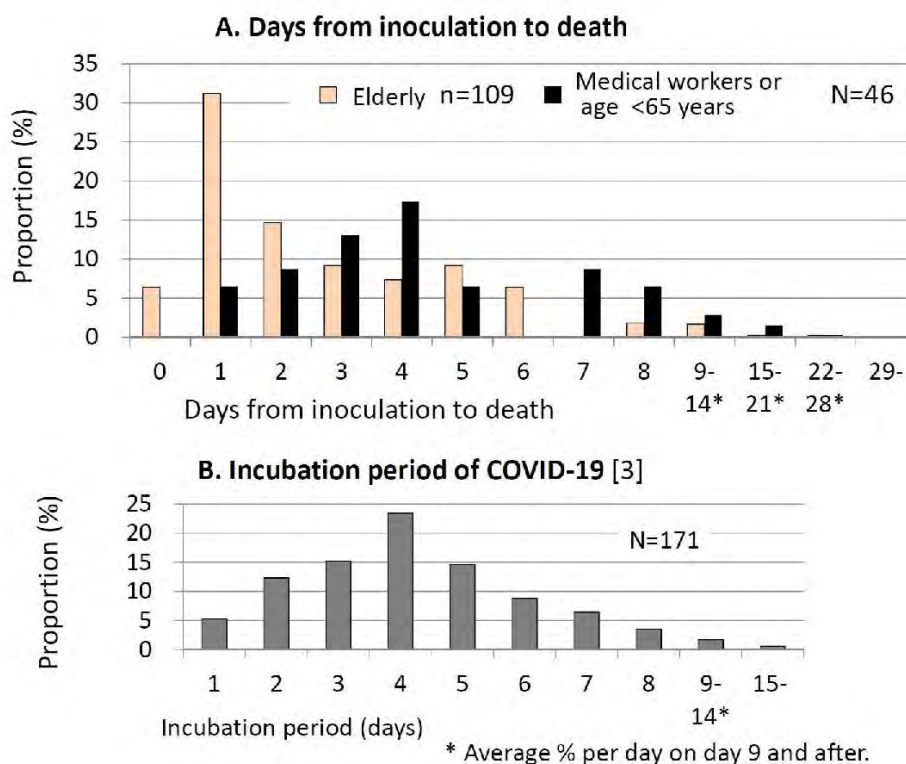
mRNA vaccine is encapsulated in lipid nanoparticles. After injection, through lymphatic vessels, it enters the blood stream and is taken up by immune cells

(macrophages) where spike protein is made and is released into blood stream. Lipid nanoparticles containing mRNA may be taken into some endothelial cells by perhaps endocytosis in which spike protein may be made and released into blood stream. Released and circulating spike proteins in blood stream are taken up into vascular endothelial cells from the site where the receptor ACE2 is abundant on the inner surface of blood vessels.

Similar to infection, endothelial cells which are "as if infected" by spike protein and/or lipid nanoparticles containing mRNA are recognized as foreign bodies by the host's immune system, and are attacked and eliminated. Children and people in their 20s have less ACE2 receptors and far safer than old people.

Endothelial cells containing foreign substances are subject to "be eliminated" by the immune system. Around the damaged endothelium, blood coagulates and thrombus is made followed by myocardial infarction and/or ischemic stroke. If the damage of an inner surface of blood vessel is serious in a large artery, dissecting aneurysm or rupture of a small aneurysm may occur. If a small aneurysm ruptures in the subarachnoid space,

Figure: Distribution of days to death after vaccination and incubation period of COVID-19



For elderly people, data from table by May 30 are analyzed.

For medical workers and people under 65 years old, data by July 21 is analyzed.

subarachnoid bleeding occurs. If a very small artery ruptures inside the cerebrum, intra-cerebral bleeding occurs.

With regard to Pfizer vaccines, myocarditis [6,7] has been a problem in the United States. Hemorrhagic stroke, arterial thrombosis as well as dissecting aneurysm and venous thrombosis and/or pulmonary embolism may all be causally linked to vaccination of COVID-19.

Therefore, the fact that the number of **days to deaths after inoculation is similar to the incubation period** of COVID-19 in the medical workers or people under the age of 65 is biologically plausible and this also supports the causality.

References

- 1) The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) Health Science Council Vaccination and Vaccine Subcommittee Vaccine Reaction Study Group (August 4 2021) https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00028.html (in Japanese)
- 2) ICH-E2 (Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting) <https://www.pmda.go.jp/files/000156127.pdf>
- 3) MedCheck Editorial Team. High incidence of vascular deaths after COVID-19 vaccination. *death MedCheck in English*. 2021; 6(21):
- 4) Estimating the incubation period of new coronavirus infections based on information from active epidemiological studies *IASR* 2021; 42 (6): 131-132: <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/iasr/42/496.pdf>
<https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2021/6/496d06f02.gif>
- 5) Torjesen I. COVID-19: Doctors in Norway told to assess severely frail patients for vaccination. <https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n167.full.pdf>
- 6) Shimabukuro T. COVID-19 Vaccine Safety Updates VRBPAC 2021-6-10 <https://www.fda.gov/media/150054/download>
- 7) Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, et al. Symptomatic acute myocarditis in seven adolescents following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination.

Mortality risk of vaccination is 7 times higher than that of COVID-19 in 20s

Translated and revised from Med Check in Japanese No97 (Sept. 2021)

Med Check Editorial Team

Keywords:

COVID-19 vaccine, death after vaccination, incubation period, foreign cells, cell-mediated immunity, inflammation

Introduction

Disproportionate increase of death from cardiovascular diseases was observed both among medical workers and elderly people who received COVID-19 vaccine compared with general population [1]. Distribution of the number of days to death from inoculation of COVID-19 vaccine is similar to that of incubation period of COVID-19 [2]. Based on such evidence and biological plausibility, causality between death from cardiovascular diseases and COVID-19 is substantially supported [2].

Here we analyze the risk ratio of death from COVID-19 vaccination and that from COVID-19 by age especially people in their 20s, because some death cases with people in their 20s have been reported.

Reported death cases with people in their 20s [3]

A 25-year-old man: It was reported that he completed suicide due to psychosis. However, actually he accidentally died following abnormal behavior due to febrile delirium after vaccination.

A 26-year-old woman: She was found dead at home 4 days after vaccination. Postmortem CT scan revealed subarachnoid hemorrhage and cerebellar hemorrhage.

A 26-year-old man: He was found dead 5 days after vaccination by his family. Postmortem CT scan showed no lesions and he was diagnosed with cardiopulmonary arrest.

Mortality risk of vaccination in people in their 20s is 5 times higher than that of COVID-19

In the end of May 2021, the number of vaccinations

inoculated for medical workers (age: 20 to 74) was 7.36 million doses (4.45 million persons) [4]. In the preliminary survey of 18,794 medical workers (men 34% and women 66%), age distribution was 21%, 24%, 25%, 21%, 8% and 1% for 20s, 30s, 40s, 50s 60s, and 70s, respectively [5]. Hence, it was estimated about 1.55 million doses (0.94 million persons) were for those in their 20s. Of these, 3 death cases above (2 men and 1 woman) were reported.

Mortality risk based on the number of inoculated persons is 3 out of 940,000 persons (3.2/million) in 20s.

On the other hand, mortality risk from COVID-19 is 7 out of 11.8 million persons in the same age group by June 2, 2021 (0.6/million) [6] or 10 out of the same population by August 11 (0.8/million) [7].

Therefore, the mortality risk ratio after vaccination in 20s is 5.4 by June 2 (or 3.8 by August 11) compared with mortality risk from COVID-19.

Sex adjusted risk ratio is 7.0 by June 2 (or 4.7 by August 11). **Figure A** shows sex adjusted risk ratio by age based on the COVID-19 death on June 2.

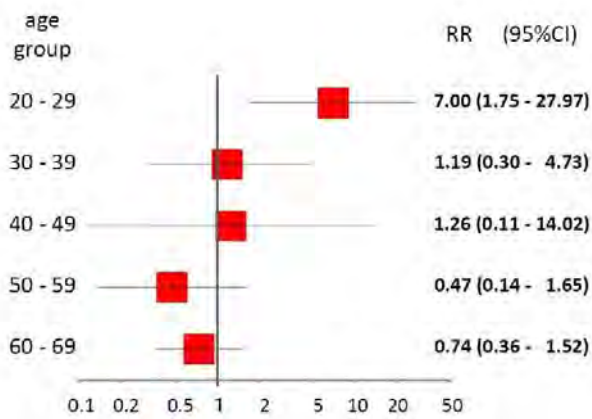
Risk ratio may be between 5 and 52 in 20s

Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) requires reports of serious cases and deaths within 28 days after inoculation regardless of causal relationships, but they do not necessarily require reports of serious cases and deaths beyond 28 days post-inoculation. Hence, if all deaths, including those that occurred beyond 28 days after vaccination, were reported, risk may become higher.

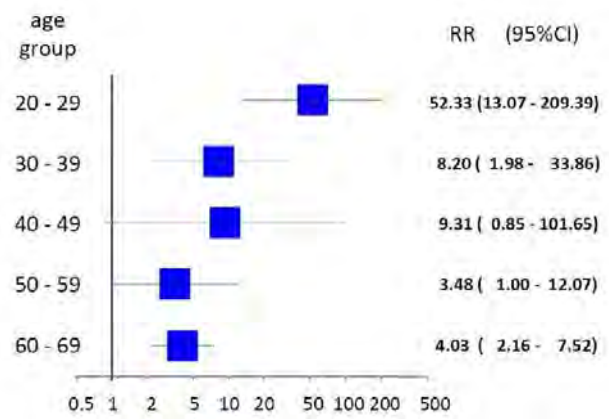
By using person-year methods, mortality risk from vaccination in 20s is about 40 times higher than

Figure: Mortality Risk Ratio of vaccinated medical workers to death from COVID-19

A. Risk ratio based on person vaccinated



B. Risk ratio based on person-year



RR: Risk ratio. All data are adjusted by sex for every age group. Death after vaccination is data released by MHLW [4]. The number of death from COVID-19 is based on the data from MHLW [6]

COVID-19 mortality risk (sex adjusted RR is 52.3).

However, the mortality rate beyond 28 days should be lower than that within 28 days, so the mortality risk ratio after vaccination in 20s may be between 5 to 40 times higher compared with death from COVID-19 (sex adjusted risk ratio may be between 7 and 52).

The estimated number of vaccinations inoculated for people in their 20s by July 23 is somewhat inaccurate because vaccination to people other than medical workers aged under 65 years started in June, but older people were recommended to be vaccinated earlier than younger people. Therefore, the age distribution of people vaccinated is totally unknown. If people aged under 65 years had COVID-19 vaccine proportionally as general population, number of vaccination in people in their 20s is estimated to be 3 million doses (about 2 million persons).

By July 30, 1 week later, 7 people had died after vaccination (Note 1). By using these data, mortality risk ratio of vaccinated people to COVID-19 mortality risk does not change significantly.

Harm of vaccination in children may be enormous

There were no deaths due to COVID-19 infection under the age of 20 until September 1, 2021. If children in this age group are vaccinated, it may cause death. Mortality risk from vaccination may be lower in children than people in their 20s. Even so, the mortality risk ratio cannot be calculated because the number of death from COVID-19 is "0" in Japan until September 1, 2021 (Note 2).

The clinical trial of AstraZeneca's vaccine for children aged 6 to 17 years old was interrupted [8]. It was due to 79 cases of thrombosis with thrombocytopenia of which 19 have died were reported in adults, as the UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) announced on April 7, 2021 [9].

According to a report on the outbreak in Massachusetts, more vaccinated people were diagnosed with COVID-19 than non-vaccinated people, most of which were delta strain infected: odds ratio= 1.26, p=0.025 [10,11].

Hospitalization rate was 1% in the outbreak in Massachusetts. No death was reported among 469 confirmed COVID-19 patients. Hence, the mortality risk from delta strain COVID-19 is not high. It is far lower than the case mortality rate (almost 6%) in May 2020 in the United States. Although delta strain is very infectious, it does not seem to be very toxic at least in the U.S. where 1 out of 9 people have already had confirmed COVID-19 overall case fatality rate is 1.68 % on August 19 [12], and most people have been infected at least once with SARS-CoV-2.

In Japan, the fifth epidemic period began in early July, and on August 13, more than a month later, new infections were confirmed in more than 20,000 people a day. The number of deaths has gradually increased to over 20 per day, and it is estimated that the number will increase in the future.

However, the case mortality rate between August 17 and 31 (0.26%) is less than one-tenth of that around May

last year (more than 5%)(Note 3).

Even if children and adolescents and people in their 20s are infected, it is naturally mild or asymptomatic because they have less SARS-CoV-2 receptor ACE2 than adults especially old people.

It is a ridiculous to consider vaccination for school children.

Note1: According to the materials released by the MHLW [13] Case No 8716, a 27-year-old man seems to be Mr. Yusuke Kinoshita, a professional pitcher of Chunichi Dragons. He was given the first dose of the vaccine (Moderna) on June 28. Eight days later, on July 6 during training, he was found crouching and lost consciousness. Paramedics confirmed cardiac arrest. He resumed heartbeat after about 40 minutes at the hospital where he was transferred. He had no abnormalities on coronary angiography and no myocarditis on myocardial biopsy, but had mitral regurgitation. If acute necrosis of the papillary muscle to which the mitral valve chordae tendineae attach occurred, it might lead to massive regurgitation followed by acute pulmonary edema, shock, and cardiopulmonary arrest and loss of consciousness. It is one of the conditions with an extremely high case fatality rate. Papillary muscle ruptures that lead to cardiopulmonary arrest can occur after an acute myocardial infarction. If so, an association with vaccination is suspected. He died on August 3, 36 days after the inoculation.

Note2: Susequently 3 death from COVID-19 among people under the age of 20 were reported until November 2, 2021 (see p44-45)

Note3 : This case mortality rate is calculated as follows:

Numerator: number of death between August 17-31, 2021 (591)

Denominator: number of people with confirmed new infection between August 3-17. 2021(223,330)

However, age and sex adjusted case mortality rate during the fifth epidemic period (early July to October 2021) is not changed significantly compared with that during the first to the third epidemic period. Odds ratio is 1.10 (95% confidence interval: 0.995- 1.21, p=0.0629)

References

- 1) MedCheck Editorial Team. Disproportionate increase of circulatory deaths after COVID-19 vaccination MedCheck in English. 2021: 6(21):
- 2) MedCheck Editorial Team. Causal link between vaccination and subsequent death MedCheck in English. 2021: 6(21):
- 3) The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) Health Science Council Vaccination and Vaccine Subcommittee Vaccine Reaction Study Group (in Japanese) May 26 2021: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_18848.html
- 4) ibid (in Japanese) Jun. 9 2021: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_19142.html
- 5) Survey at the beginning of administration of the COVID-19 vaccine (cohort survey). <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000745208.pdf>
- 6) Trends of new coronavirus infection (preliminary figures) (As of 18:00 on June 2, 2021) <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000776153.pdf>
- 7) Trends of new coronavirus infection (preliminary figures) (As of 18:00 on August 11, 2021) <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000818427.pdf>
- 8) BBC. Covid: Child jabs halted in trial as adult clot link probed (April 6) <https://www.bbc.com/news/health-56656356>
- 9) UK MHRA issues new advice, concluding a possible link between COVID-19 Vaccine AstraZeneca and extremely rare, unlikely to occur blood clots. <https://www.gov.uk/government/news/mhra-issues-new-advice-concluding-a-possible-link-between-covid-19-vaccine-astrazeneca-and-extremely-rare-unlikely-to-occur-blood-clots>
- 10) CDC, Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings. MMWR: 2021: 70: 1-5 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7031e2-H.pdf>
- 11) MedCheck Editorial Team. Vaccinated people also get symptomatic COVID-19 frequently. MedCheck 2021: 21(97): 109 (in Japanese)
- 12) Worldometers: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- 13) The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) Health Science Council Vaccination and Vaccine Subcommittee Vaccine Reaction Study Group (in Japanese) https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_284075.html August 4 2021: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00028.html case No. 8716 <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000816280.pdf>

COVID-19 vaccination: 3 teens died

Causal link is suspected

Translated and revised from Web-MedCheck in Japanese No197 (Oct. 30, 2021)

Med Check Editorial Team

The Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) announced on October 22, 2021 that they received a total of 1308 reports of death after inoculation of COVID-19 vaccine by October 15, (1268 and 44 reports after Pfizer's and Moderna's, respectively) [1]. These death cases include 3 teens (all males) for whom brief case-reports are available [1].

In addition, the approximate numbers of vaccinated people by age (every 10 years) until October 8 are available [2]. By using these data, causality between the deaths of the 3 teens and vaccination is discussed.

Case 1: Pfizer vaccine, death case number 1167 [3]

A 16-year-old male received the 1st inoculation on August 10, 2021. He had no underlying illness. On the 6th day after vaccination, he suddenly arrested. His spontaneous circulation was resumed from ventricular fibrillation after treatment by DC defibrillator. He was intubated and mechanically ventilated but died on September 1, 2021 (22nd day of vaccination).

Cause of death:

Reported: Non-obstructive intestinal ischemia

Corresponding MedDRA PT: Intestinal ischemia

Evidence basis for determining the cause: CT, blood test, electrocardiogram

Causality assessment:

Reported: cannot be assessed

Experts: γ (cannot be assessed) with the following comments: A 16-year-old male who suddenly arrested 6 days after the first vaccination and died. It is difficult to evaluate the cause with the current information.

Comments by MedCheck:

"Intestinal ischemia" that caused sudden cardiac arrest may be due to a blood clot in the fairly large mesenteric

artery causing its obstruction. A healthy 16-year-old boy with no underlying disorder suffered from thrombosis of the intestinal (perhaps mesenteric) artery on the 6th day of vaccination, suffered from cardiac arrest and died 22 days after vaccination. It would be extremely rare for this to happen by chance.

In the vital statistics 2019, among those between the ages of 10 and 14, 2 males died of myocardial infarction, but death from cerebral infarction and other arterial embolisms or thrombosis was 0 among those between the ages of 10 and 19.

Therefore, it is almost certain that this boy died probably from intestinal thrombosis which was caused by the vaccine.

Case 2: Pfizer vaccine, death case number 961 [3]

A 16-year-old male received the 1st inoculation on July 15, 2021, died on July 23, 2021. Underlying disorder: attention deficit hyperactivity disorder. The psychiatrist had previously prescribed medication, but recently he had stopped taking it by himself and self-harm was observed.

Cause of death:

Reported: Suicide (falling from the top floor of the condominium)

Corresponding MedDRA PT: Suicide attempted

Evidence basis for determining the cause: Unknown

Causality assessment:

Reported: Not related (Possibility of other causes: Yes, attention deficit hyperactivity disorder)

Specialists: γ (cannot be assessed) without comments

Comments by MedCheck:

There is another case of "suicide" after COVID-19 vaccination. A 25-year-old male had a fever after

receiving the COVID-19 vaccine (Pfizer), which might have resulted in transient "febrile delirium". However, he was diagnosed with a psychosis and was recommended of consultation by psychiatrist. While he was being transported to a psychiatric hospital by car, he jumped out of the car and died accidentally. Then, the doctor determined the cause of death as "suicide" [4].

Detailed information on the situation before falling from the top floor of the condominium in this 16-year-old male case is unknown. However, it is not so difficult to imagine that he had some feeling of illness after vaccination and he temporarily fell into a delirious state and could not take risk avoidance behavior at the top of the condominium and has fallen.

It might be similar to the cases of accidental deaths caused by delirium after taking Tamiflu. In these cases, transient abnormal behavior leading to death in an unavoidable state of danger was mistakenly judged as "suicide".

Case 3: Moderna vaccine, death case number 36 [5]

A 15-year-old male received the first inoculation on September 16, 2021. He lost consciousness 9 hours after the inoculation. He died on September 20, 2021.

Underlying disorder: He had cerebral arteriovenous malformation.

Approximately 9 hours after the inoculation on September 16, he suffered from headache, vomiting, and loss of consciousness, and was transported by ambulance. He was diagnosed with cerebral hemorrhage with ventricular perforation from cerebral arteriovenous malformation by CT.

Cause of death:

Reported: Cerebral hemorrhage with ventricular perforation from cerebral arteriovenous malformation

Corresponding MedDRA PT: cerebral hemorrhage, ventricular perforation, condition aggravated

Evidence basis for determining the cause: CT (cerebral hemorrhage/ventricular perforation from cerebral arteriovenous malformation)

Causality assessment:

Reported: cannot be assessed (Possibility of other causes: Yes, cerebral arteriovenous malformation)

Specialists: γ (cannot be assessed) without comments

Comments by MedCheck:

According to the vital statistics in 2019 [6], the total number of deaths from hemorrhagic stroke in those aged 10 to 19 (total population: 15 million) was 26. Mortality rate is 1.7 per million person-years. Since this is the mortality rate in person-years, the rate in 9 hours after an action (in this case, vaccination to the event) should be divided by 365 and should be multiply by 9/24. Therefore, the probability that the hemorrhagic stroke happens in 9 hours in this age group is estimated as 0.0018 per million person-9 hours ($1.7 \times 9/24/365$).

As of October 8, it is estimated that there are 4.4 million people aged 12 to 19 who have been vaccinated at least once [2]. Among these, one person died 9 hours after inoculation. Hence, 1/4.4 million died from hemorrhagic stroke during 9 hours. The estimated mortality rate is 0.23 per million person-9 hours. In simple terms, the mortality rate of 0.23 out of 1 million is about 130 times the mortality rate of spontaneous hemorrhagic stroke (0.0018 out of 1 million).

Hemorrhagic stroke is common after COVID-19 vaccine in adults

Among the vaccinated medical workers and the elderly, deaths from cardiovascular diseases, such as hemorrhagic stroke, arterial thrombosis, and venous thrombosis, were disproportionately reported. These deaths from cardiovascular causes and vaccination, and the effects of vaccination are strongly suspected [7-9].

Hemorrhagic stroke and arterial cause is disproportionately high in teens

Among teens, 2 of the 3 deaths were sudden deaths due to cerebral hemorrhage and abdominal artery thrombosis. Mortality odds ratio for hemorrhagic stroke by comparing non-cardiovascular causes as the reference is 58.3 (95%CI: 3.5-957, $p < 0.0001$) and for arterial cause MOR=252.5 (95%CI:14.1-4523, $p < 0.0001$).

Mortality rate is higher in vaccinated than that in general population

Proportion of reported deaths among those who were vaccinated is 0.68 per million (3/4.4 million vaccinated). All 3 died or almost died within 8 days. In addition, some will die during the following one year after inoculation. If it is assumed that the vaccinated children and

adolescents will not die during the following one year, mortality rate is 0.68 per million person-years. On the other hand, among those between 10 to 19 year of age, 3 died due to COVID-19 during about one and a half years from the start of the COVID-19 epidemic. The mortality rate is 0.22 per million person-years.

Mortality rate of deaths after vaccination are about 3 times higher than that from COVID-19 ($P=0.148$). The association is not statistically significant, but it means that 80 to 90% can be considered correct, and if death occurs subsequently, association may become significant.

Therefore, it seems better to think that the risk of death from vaccines is about 3 times higher for children and adolescents than death from COVID-19.

The regulators will continue to endorse vaccination in children, but these data suggest that the risk of vaccinating children and adolescents outweighs the benefits.

References

- 1) Ministry of Health, Labor and Welfare October 22, 2021 (in Japanese) https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00033.html
- 2) National Institute of Infectious Diseases: COVID-19 Vaccine (as of October 8, 2021) (in Japanese) https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/60/covid19_vaccine_202110008.pdf
- 3) List of cases reported as deaths after COVID-19 vaccination (Comirnaty intramuscular injection, Pfizer Inc) (in Japanese) <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000846547.pdf>
- 4) Summary of cases reported as deaths after COVID-19 vaccination (Case 46, p73-74) (in Japanese) <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000784439.pdf>
- 5) List of cases reported as death after COVID-19 vaccination (Moderna intramuscular injection, Takeda Pharmaceutical Co. Ltd) (in Japanese) <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000846548.pdf>
- 6) Vital Statistics 2019, Volume 2 1-1. Number of deaths, cause of death, ICD-10 code A to T (in Japanese)
- 7) MedCheck Editorial team : COVID-19 vaccine: strong association with cardiovascular death, especially hemorrhagic stroke and venous thrombosis. MedCheck in English 2021: 7: 32-37.
- 8) MedCheck Editorial team : Causal link between vaccination and subsequent death. MedCheck in English 2021: 7: 38-40.
- 9) MedCheck Editorial team : Mortality risk is at least 7 times higher than that by COVID-19 in 20s. MedCheck in English 2021: 7: 41-43.



2021 Vol.7 No.21-22

Editor-in-Chief: HAMA, Rokuro (MD)

Deputy Editor: KIMOTO, Yasusuke (MD)

Managing Editor: SAKAGUCHI, Keiko

Editorial Staff: NAKANISHI, Takeaki (Pharmacist); TAKANO, Yoshihiko (MD [pediatrician]/Pharmacist); UMEDA, Tadahito (MD [psychiatrist]); YANAGI, Motokazu (MD); YASUDA, Yoshinobu (Pharmacist)

Translators: NAKAMURA, Akari

Advisors: HONZAWA, Tatsuo (MD[GP]); IKEDA, Akiko (Pharmacist); KIM, Mieko (Pharmacist); KUDO, Shino (Pharmacist); MITA, Yasuko (Pharmacist); MUKAI, Junji (Pharmacist); SUMIDA, Sachie (MD [Dermatologist]); TERAOKA, Akio (Pharmacist); TOI, Chihiro (Pharmacist); WADA, Masahide (MD[GP])

Editorial Officer: SAKAGUCHI, Keiko

Production Team: UMEKI, Yukiko; SAKAGUCHI, Keiko; MATSUMOTO, Koji

Information Technology (IT): KURODA, Akira (Systems Engineer)

Copyright NPOJIP

www.npojip.org

Registered address:

#602, Katsuyama 2-14-8, Tennouji-ku,

Osaka JAPAN 543-0043

E-mail: npojip@mbr.nifty.com



BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

5.3.6 CUMULATIVE ANALYSIS OF POST-AUTHORIZATION ADVERSE EVENT REPORTS OF PF-07302048 (BNT162B2) RECEIVED THROUGH 28-FEB-2021

Report Prepared by:

Worldwide Safety

Pfizer

The information contained in this document is proprietary and confidential. Any disclosure, reproduction, distribution, or other dissemination of this information outside of Pfizer, its Affiliates, its Licensees, or Regulatory Agencies is strictly prohibited. Except as may be otherwise agreed to in writing, by accepting or reviewing these materials, you agree to hold such information in confidence and not to disclose it to others (except where required by applicable law), nor to use it for unauthorized purposes.

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES3

LIST OF FIGURES3

APPENDICES3

LIST OF ABBREVIATIONS.....4

1. INTRODUCTION5

2. METHODOLOGY5

3. RESULTS6

 3.1. Safety Database6

 3.1.1. General Overview6

 3.1.2. Summary of Safety Concerns in the US Pharmacovigilance Plan9

 3.1.3. Review of Adverse Events of Special Interest (AESIs)16

 3.1.4. Medication error26

4. DISCUSSION28

5. SUMMARY AND CONCLUSION29

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

LIST OF TABLES

Table 1. General Overview: Selected Characteristics of All Cases Received During the Reporting Interval.....7

Table 2. Events Reported in $\geq 2\%$ Cases.....8

Table 3. Safety concerns9

Table 4. Important Identified Risk.....10

Table 5. Important Potential Risk11

Table 6. Description of Missing Information12

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2.....16

Table 8. ME PTs by seriousness with or without harm co-association (Through 28 February 2021)27

LIST OF FIGURES

Figure 1. Total Number of 13vPnC AEs by System Organ Classes and Event Seriousness8

APPENDICES

APPENDIX 1 LIST OF ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST30

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

LIST OF ABBREVIATIONS

Acronym	Term
AE	adverse event
AESI	adverse event of special interest
BC	Brighton Collaboration
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COVID-19	coronavirus disease 2019
DLP	data lock point
EUA	emergency use authorisation
HLGT	(MedDRA) High Group Level Term
HLT	(MedDRA) High Level Term
MAH	marketing authorisation holder
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
PCR	Polymerase Chain Reaction
PT	(MedDRA) Preferred Term
PVP	pharmacovigilance plan
RT-PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction
RSI	reference safety information
TME	targeted medically event
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SMQ	standardised MedDRA query
SOC	(MedDRA) System Organ Class
UK	United Kingdom
US	United States
VAED	vaccine-associated enhanced disease
VAERD	vaccine-associated enhanced respiratory disease
VAERS	vaccine adverse event reporting system

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

1. INTRODUCTION

Reference is made to the Request for Comments and Advice submitted 04 February 2021 regarding Pfizer/BioNTech's proposal for the clinical and post-authorization safety data package for the Biologics License Application (BLA) for our investigational COVID-19 Vaccine (BNT162b2). Further reference is made to the Agency's 09 March 2021 response to this request, and specifically, the following request from the Agency.

“Monthly safety reports primarily focus on events that occurred during the reporting interval and include information not relevant to a BLA submission such as line lists of adverse events by country. We are most interested in a cumulative analysis of post-authorization safety data to support your future BLA submission. Please submit an integrated analysis of your cumulative post-authorization safety data, including U.S. and foreign post-authorization experience, in your upcoming BLA submission. Please include a cumulative analysis of the Important Identified Risks, Important Potential Risks, and areas of Important Missing Information identified in your Pharmacovigilance Plan, as well as adverse events of special interest and vaccine administration errors (whether or not associated with an adverse event). Please also include distribution data and an analysis of the most common adverse events. In addition, please submit your updated Pharmacovigilance Plan with your BLA submission.”

This document provides an integrated analysis of the cumulative post-authorization safety data, including U.S. and foreign post-authorization adverse event reports received through 28 February 2021.

2. METHODOLOGY

Pfizer is responsible for the management post-authorization safety data on behalf of the MAH BioNTech according to the Pharmacovigilance Agreement in place. Data from BioNTech are included in the report when applicable.

Pfizer's safety database contains cases of AEs reported spontaneously to Pfizer, cases reported by the health authorities, cases published in the medical literature, cases from Pfizer-sponsored marketing programs, non-interventional studies, and cases of serious AEs reported from clinical studies regardless of causality assessment.

The limitations of post-marketing adverse drug event reporting should be considered when interpreting these data:

- Reports are submitted voluntarily, and the magnitude of underreporting is unknown. Some of the factors that may influence whether an event is reported include: length of time since marketing, market share of the drug, publicity about a drug or an AE, seriousness of the reaction, regulatory actions, awareness by health professionals and consumers of adverse drug event reporting, and litigation.
- Because many external factors influence whether or not an AE is reported, the spontaneous reporting system yields reporting proportions not incidence rates. As a result, it is generally not appropriate to make between-drug comparisons using these

proportions; the spontaneous reporting system should be used for signal detection rather than hypothesis testing.

- In some reports, clinical information (such as medical history, validation of diagnosis, time from drug use to onset of illness, dose, and use of concomitant drugs) is missing or incomplete, and follow-up information may not be available.
- An accumulation of adverse event reports (AERs) does not necessarily indicate that a particular AE was caused by the drug; rather, the event may be due to an underlying disease or some other factor(s) such as past medical history or concomitant medication.
- Among adverse event reports received into the Pfizer safety database during the cumulative period, only those having a complete workflow cycle in the safety database (meaning they progressed to Distribution or Closed workflow status) are included in the monthly SMSR. This approach prevents the inclusion of cases that are not fully processed hence not accurately reflecting final information. Due to the large numbers of spontaneous adverse event reports received for the product, the MAH has prioritised the processing of serious cases, in order to meet expedited regulatory reporting timelines and ensure these reports are available for signal detection and evaluation activity. The increased volume of reports has not impacted case processing for serious reports, and compliance metrics continue to be monitored weekly with prompt action taken as needed to maintain compliance with expedited reporting obligations. Non-serious cases are entered into the safety database no later than 4 calendar days from receipt. Entrance into the database includes the coding of all adverse events; this allow for a manual review of events being received but may not include immediate case processing to completion. Non-serious cases are processed as soon as possible and no later than 90 days from receipt. Pfizer has also taken a multiple actions to help alleviate the large increase of adverse event reports. This includes significant technology enhancements, and process and workflow solutions, as well as increasing the number of data entry and case processing colleagues. To date, Pfizer has onboarded approximately (b) (4) additional full-time employees (FTEs). More are joining each month with an expected total of more than (b) (4) additional resources by the end of June 2021.

3. RESULTS

3.1. Safety Database

3.1.1. General Overview

It is estimated that approximately (b) (4) doses of BNT162b2 were shipped worldwide from the receipt of the first temporary authorisation for emergency supply on 01 December 2020 through 28 February 2021.

Cumulatively, through 28 February 2021, there was a total of 42,086 case reports (25,379 medically confirmed and 16,707 non-medically confirmed) containing 158,893 events. Most cases (34,762) were received from United States (13,739), United Kingdom (13,404) Italy (2,578), Germany (1913), France (1506), Portugal (866) and Spain (756); the remaining 7,324 were distributed among 56 other countries.

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Table 1 below presents the main characteristics of the overall cases.

Table 1. General Overview: Selected Characteristics of All Cases Received During the Reporting Interval

	Characteristics	Relevant cases (N=42086)
Gender:	Female	29914
	Male	9182
	No Data	2990
Age range (years): 0.01 -107 years Mean = 50.9 years n = 34952	≤ 17	175 ^a
	18-30	4953
	31-50	13886
	51-64	7884
	65-74	3098
	≥ 75	5214
	Unknown	6876
Case outcome:	Recovered/Recovering	19582
	Recovered with sequelae	520
	Not recovered at the time of report	11361
	Fatal	1223
	Unknown	9400

a. in 46 cases reported age was <16-year-old and in 34 cases <12-year-old.

As shown in [Figure 1](#), the System Organ Classes (SOCs) that contained the greatest number ($\geq 2\%$) of events, in the overall dataset, were General disorders and administration site conditions (51,335 AEs), Nervous system disorders (25,957), Musculoskeletal and connective tissue disorders (17,283), Gastrointestinal disorders (14,096), Skin and subcutaneous tissue disorders (8,476), Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (8,848), Infections and infestations (4,610), Injury, poisoning and procedural complications (5,590), and Investigations (3,693).

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Figure 1. Total Number of BNT162b2 AEs by System Organ Classes and Event Seriousness

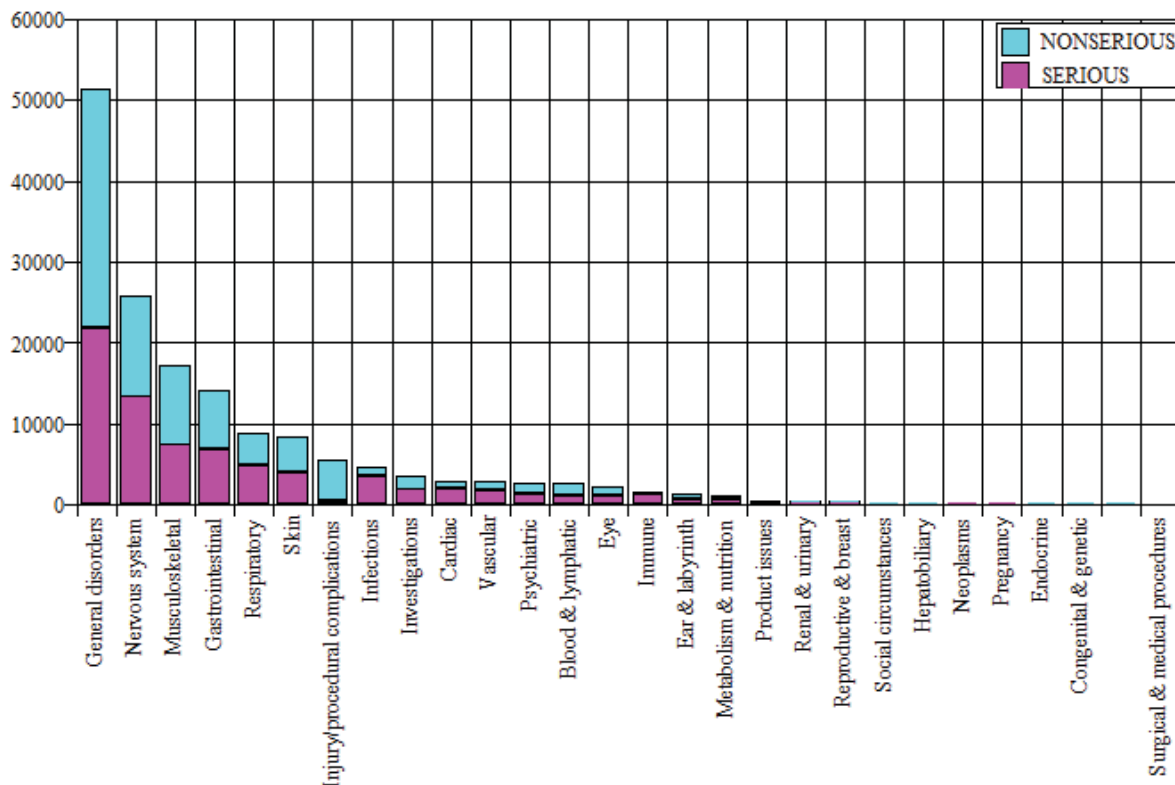


Table 2 shows the most commonly ($\geq 2\%$) reported MedDRA (v. 23.1) PTs in the overall dataset (through 28 February 2021),

Table 2. Events Reported in $\geq 2\%$ Cases

MedDRA SOC	MedDRA PT	Cumulatively Through 28 February 2021 AEs (AERP%) N = 42086
Blood and lymphatic system disorders		
	Lymphadenopathy	1972 (4.7%)
Cardiac disorders		
	Tachycardia	1098 (2.6%)
Gastrointestinal disorders		
	Nausea	5182 (12.3%)
	Diarrhoea	1880 (4.5%)
	Vomiting	1698 (4.0%)
General disorders and administration site conditions		
	Pyrexia	7666 (18.2%)
	Fatigue	7338 (17.4%)
	Chills	5514 (13.1%)
	Vaccination site pain	5181 (12.3%)

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Table 2. Events Reported in $\geq 2\%$ Cases

		Cumulatively Through 28 February 2021
MedDRA SOC	MedDRA PT	AEs (AERP%) N = 42086
	Pain	3691 (8.8%)
	Malaise	2897 (6.9%)
	Asthenia	2285 (5.4%)
	Drug ineffective	2201 (5.2%)
	Vaccination site erythema	930 (2.2%)
	Vaccination site swelling	913 (2.2%)
	Influenza like illness	835 (2%)
Infections and infestations		
	COVID-19	1927 (4.6%)
Injury, poisoning and procedural complications		
	Off label use	880 (2.1%)
	Product use issue	828 (2.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
	Myalgia	4915 (11.7%)
	Pain in extremity	3959 (9.4%)
	Arthralgia	3525 (8.4%)
Nervous system disorders		
	Headache	10131 (24.1%)
	Dizziness	3720 (8.8%)
	Paraesthesia	1500 (3.6%)
	Hypoaesthesia	999 (2.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
	Dyspnoea	2057 (4.9%)
	Cough	1146 (2.7%)
	Oropharyngeal pain	948 (2.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
	Pruritus	1447 (3.4%)
	Rash	1404 (3.3%)
	Erythema	1044 (2.5%)
	Hyperhidrosis	900 (2.1%)
	Urticaria	862 (2.1%)
Total number of events		93473

3.1.2. Summary of Safety Concerns in the US Pharmacovigilance Plan**Table 3. Safety concerns**

Important identified risks	Anaphylaxis
Important potential risks	Vaccine-Associated Enhanced Disease (VAED), Including Vaccine-associated Enhanced Respiratory Disease (VAERD)
Missing information	Use in Pregnancy and lactation Use in Paediatric Individuals <12 Years of Age Vaccine Effectiveness

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

Table 4. Important Identified Risk

Topic	Description														
Important Identified Risk	Post Authorization Cases Evaluation (cumulative to 28 Feb 2021) Total Number of Cases in the Reporting Period (N=42086)														
Anaphylaxis	<p>Since the first temporary authorization for emergency supply under Regulation 174 in the UK (01 December 2020) and through 28 February 2021, 1833 potentially relevant cases were retrieved from the Anaphylactic reaction SMQ (Narrow and Broad) search strategy, applying the MedDRA algorithm. These cases were individually reviewed and assessed according to Brighton Collaboration (BC) definition and level of diagnostic certainty as shown in the Table below:</p> <table border="1" data-bbox="423 562 1276 764"> <thead> <tr> <th>Brighton Collaboration Level</th> <th>Number of cases</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BC 1</td> <td>290</td> </tr> <tr> <td>BC 2</td> <td>311</td> </tr> <tr> <td>BC 3</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>BC 4</td> <td>391</td> </tr> <tr> <td>BC 5</td> <td>831</td> </tr> <tr> <td><i>Total</i></td> <td>1833</td> </tr> </tbody> </table> <p>Level 1 indicates a case with the highest level of diagnostic certainty of anaphylaxis, whereas the diagnostic certainty is lowest for Level 3. Level 4 is defined as “reported event of anaphylaxis with insufficient evidence to meet the case definition” and Level 5 as not a case of anaphylaxis.</p> <p>There were 1002 cases (54.0% of the potentially relevant cases retrieved), 2958 potentially relevant events, from the Anaphylactic reaction SMQ (Broad and Narrow) search strategy, meeting BC Level 1 to 4:</p> <p>Country of incidence: UK (261), US (184), Mexico (99), Italy (82), Germany (67), Spain (38), France (36), Portugal (22), Denmark (20), Finland, Greece (19 each), Sweden (17), Czech Republic , Netherlands (16 each), Belgium, Ireland (13 each), Poland (12), Austria (11); the remaining 57 cases originated from 15 different countries.</p> <p>Relevant event seriousness: Serious (2341), Non-Serious (617);</p> <p>Gender: Females (876), Males (106), Unknown (20);</p> <p>Age (n=961) ranged from 16 to 98 years (mean = 54.8 years, median = 42.5 years);</p> <p>Relevant even outcome^a: fatal (9)^b, resolved/resolving (1922), not resolved (229), resolved with sequelae (48), unknown (754);</p> <p>Most frequently reported relevant PTs (≥2%), from the Anaphylactic reaction SMQ (Broad and Narrow) search strategy: Anaphylactic reaction (435), Dyspnoea (356), Rash (190), Pruritus (175), Erythema (159), Urticaria (133), Cough (115), Respiratory distress, Throat tightness (97 each), Swollen tongue (93), Anaphylactic shock (80), Hypotension (72), Chest discomfort (71), Swelling face (70), Pharyngeal swelling (68), and Lip swelling (64).</p> <p>Conclusion: Evaluation of BC cases Level 1 - 4 did not reveal any significant new safety information. Anaphylaxis is appropriately described in the product labeling as are non-anaphylactic hypersensitivity events. Surveillance will continue.</p>	Brighton Collaboration Level	Number of cases	BC 1	290	BC 2	311	BC 3	10	BC 4	391	BC 5	831	<i>Total</i>	1833
Brighton Collaboration Level	Number of cases														
BC 1	290														
BC 2	311														
BC 3	10														
BC 4	391														
BC 5	831														
<i>Total</i>	1833														

^a Different clinical outcome may be reported for an event that occurred more than once to the same individual.

^b There were 4 individuals in the anaphylaxis evaluation who died on the same day they were vaccinated. Although these patients experienced adverse events (9) that are potential symptoms of anaphylaxis, they all had serious underlying medical conditions, and one individual appeared to also have COVID-19 pneumonia, that likely contributed to their deaths

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Table 5. Important Potential Risk

Topic	Description
Important Potential Risk	Post Authorization Cases Evaluation (cumulative to 28 Feb 2021) Total Number of Cases in the Reporting Period (N=42086)
Vaccine-Associated Enhanced Disease (VAED), including Vaccine-Associated Enhanced Respiratory Disease (VAERD)	<p>No post-authorized AE reports have been identified as cases of VAED/VAERD, therefore, there is no observed data at this time. An expected rate of VAED is difficult to establish so a meaningful observed/expected analysis cannot be conducted at this point based on available data. The feasibility of conducting such an analysis will be re-evaluated on an ongoing basis as data on the virus grows and the vaccine safety data continues to accrue.</p> <p>The search criteria utilised to identify potential cases of VAED for this report includes PTs indicating a lack of effect of the vaccine and PTs potentially indicative of severe or atypical COVID-19^a.</p> <p>Since the first temporary authorization for emergency supply under Regulation 174 in the UK (01 December 2020) and through 28 February 2021, 138 cases [0.33% of the total PM dataset], reporting 317 potentially relevant events were retrieved:</p> <p>Country of incidence: UK (71), US (25), Germany (14), France, Italy, Mexico, Spain, (4 each), Denmark (3); the remaining 9 cases originated from 9 different countries; Cases Seriousness: 138; Seriousness criteria for the total 138 cases: Medically significant (71, of which 8 also serious for disability), Hospitalization required (non-fatal/non-life threatening) (16, of which 1 also serious for disability), Life threatening (13, of which 7 were also serious for hospitalization), Death (38). Gender: Females (73), Males (57), Unknown (8); Age (n=132) ranged from 21 to 100 years (mean = 57.2 years, median = 59.5); Case outcome: fatal (38), resolved/resolving (26), not resolved (65), resolved with sequelae (1), unknown (8); Of the 317 relevant events, the most frequently reported PTs (≥2%) were: Drug ineffective (135), Dyspnoea (53), Diarrhoea (30), COVID-19 pneumonia (23), Vomiting (20), Respiratory failure (8), and Seizure (7).</p> <p>Conclusion: VAED may present as severe or unusual clinical manifestations of COVID-19. Overall, there were 37 subjects with suspected COVID-19 and 101 subjects with confirmed COVID-19 following one or both doses of the vaccine; 75 of the 101 cases were severe, resulting in hospitalisation, disability, life-threatening consequences or death. None of the 75 cases could be definitively considered as VAED/VAERD.</p> <p>In this review of subjects with COVID-19 following vaccination, based on the current evidence, VAED/VAERD remains a theoretical risk for the vaccine. Surveillance will continue.</p>

a. Search criteria: Standard Decreased Therapeutic Response Search AND PTs Dyspnoea; Tachypnoea; Hypoxia; COVID 19 pneumonia; Respiratory Failure; Acute Respiratory Distress Syndrome; Cardiac Failure; Cardiogenic shock; Acute myocardial infarction; Arrhythmia; Myocarditis; Vomiting; Diarrhoea; Abdominal pain; Jaundice; Acute hepatic failure; Deep vein thrombosis; Pulmonary embolism; Peripheral Ischaemia; Vasculitis; Shock; Acute kidney injury; Renal failure; Altered state of consciousness; Seizure; Encephalopathy; Meningitis; Cerebrovascular accident; Thrombocytopenia; Disseminated intravascular coagulation; Chillblains; Erythema multiforme; Multiple organ dysfunction syndrome; Multisystem inflammatory syndrome in children.

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

Table 6. Description of Missing Information

Topic	Description
Missing Information	Post Authorization Cases Evaluation (cumulative to 28 Feb 2021) Total Number of Cases in the Reporting Period (N=42086)
Use in Pregnancy and lactation	<ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 413^a (0.98% of the total PM dataset); 84 serious and 329 non-serious; • Country of incidence: US (205), UK (64), Canada (31), Germany (30), Poland (13), Israel (11); Italy (9), Portugal (8), Mexico (6), Estonia, Hungary and Ireland, (5 each), Romania (4), Spain (3), Czech Republic and France (2 each), the remaining 10 cases were distributed among 10 other countries. <p>Pregnancy cases: 274 cases including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 270 mother cases and 4 foetus/baby cases representing 270 unique pregnancies (the 4 foetus/baby cases were linked to 3 mother cases; 1 mother case involved twins). • Pregnancy outcomes for the 270 pregnancies were reported as spontaneous abortion (23), outcome pending (5), premature birth with neonatal death, spontaneous abortion with intrauterine death (2 each), spontaneous abortion with neonatal death, and normal outcome (1 each). No outcome was provided for 238 pregnancies (note that 2 different outcomes were reported for each twin, and both were counted). • 146 non-serious mother cases reported exposure to vaccine in utero without the occurrence of any clinical adverse event. The exposure PTs coded to the PTs Maternal exposure during pregnancy (111), Exposure during pregnancy (29) and Maternal exposure timing unspecified (6). Trimester of exposure was reported in 21 of these cases: 1st trimester (15 cases), 2nd trimester (7), and 3rd trimester (2). • 124 mother cases, 49 non-serious and 75 serious, reported clinical events, which occurred in the vaccinated mothers. Pregnancy related events reported in these cases coded to the PTs Abortion spontaneous (25), Uterine contraction during pregnancy, Premature rupture of membranes, Abortion, Abortion missed, and Foetal death (1 each). Other clinical events which occurred in more than 5 cases coded to the PTs Headache (33), Vaccination site pain (24), Pain in extremity and Fatigue (22 each), Myalgia and Pyrexia (16 each), Chills (13) Nausea (12), Pain (11), Arthralgia (9), Lymphadenopathy and Drug ineffective (7 each), Chest pain, Dizziness and Asthenia (6 each), Malaise and COVID-19 (5 each). Trimester of exposure was reported in 22 of these cases: 1st trimester (19 cases), 2nd trimester (1 case), 3rd trimester (2 cases). • 4 serious foetus/baby cases reported the PTs Exposure during pregnancy, Foetal growth restriction, Maternal exposure during pregnancy, Premature baby (2 each), and Death neonatal (1). Trimester of exposure was reported for 2 cases (twins) as occurring during the 1st trimester. <p>Breast feeding baby cases: 133, of which:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 116 cases reported exposure to vaccine during breastfeeding (PT Exposure via breast milk) without the occurrence of any clinical adverse events; • 17 cases, 3 serious and 14 non-serious, reported the following clinical events that occurred in the infant/child exposed to vaccine via breastfeeding: Pyrexia (5), Rash (4), Infant irritability (3), Infantile vomiting, Diarrhoea, Insomnia, and Illness (2 each), Poor feeding infant, Lethargy, Abdominal discomfort, Vomiting, Allergy to vaccine, Increased appetite, Anxiety, Crying, Poor quality sleep, Eructation, Agitation, Pain and Urticaria (1 each). <p>Breast feeding mother cases (6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 serious case reported 3 clinical events that occurred in a mother during breast feeding (PT Maternal exposure during breast feeding); these events coded to the PTs Chills, Malaise, and Pyrexia • 1 non-serious case reported with very limited information and without associated AEs.

Table 6. Description of Missing Information

Topic	Description
Missing Information	Post Authorization Cases Evaluation (cumulative to 28 Feb 2021) Total Number of Cases in the Reporting Period (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> • In 4 cases (3 non-serious; 1 serious) Suppressed lactation occurred in a breast feeding women with the following co-reported events: Pyrexia (2), Paresis, Headache, Chills, Vomiting, Pain in extremity, Arthralgia, Breast pain, Scar pain, Nausea, Migraine, Myalgia, Fatigue and Breast milk discolouration (1 each). <p>Conclusion: There were no safety signals that emerged from the review of these cases of use in pregnancy and while breast feeding.</p>
Use in Paediatric Individuals <12 Years of Age	<p style="text-align: center;"><u>Paediatric individuals <12 years of age</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 34^d (0.1% of the total PM dataset), indicative of administration in paediatric subjects <12 years of age; • Country of incidence: UK (29), US (3), Germany and Andorra (1 each); • Cases Seriousness: Serious (24), Non-Serious (10); • Gender: Females (25), Males (7), Unknown (2); • Age (n=34) ranged from 2 months to 9 years, mean = 3.7 years, median = 4.0; • Case outcome: resolved/resolving (16), not resolved (13), and unknown (5). • Of the 132 reported events, those reported more than once were as follows: Product administered to patient of inappropriate age (27, see Medication Error), Off label use (11), Pyrexia (6), Product use issue (5), Fatigue, Headache and Nausea (4 each), Vaccination site pain (3), Abdominal pain upper, COVID-19, Facial paralysis, Lymphadenopathy, Malaise, Pruritus and Swelling (2 each). <p>Conclusion: No new significant safety information was identified based on a review of these cases compared with the non-paediatric population.</p>
Vaccine Effectiveness	<p>Company conventions for coding cases indicative of lack of efficacy:</p> <p>The coding conventions for lack of efficacy in the context of administration of the COVID-19 vaccine were revised on 15 February 2021, as shown below:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PT “Vaccination failure” is coded when ALL of the following criteria are met: <ul style="list-style-type: none"> ○ The subject has received the series of two doses per the dosing regimen in local labeling. ○ At least 7 days have elapsed since the second dose of vaccine has been administered. ○ The subject experiences SARS-CoV-2 infection (confirmed laboratory tests). • PT “Drug ineffective” is coded when either of the following applies: <ul style="list-style-type: none"> ○ The infection is not confirmed as SARS-CoV-2 through laboratory tests (irrespective of the vaccination schedule). This includes scenarios where LOE is stated or implied, e.g., “the vaccine did not work”, “I got COVID-19”. ○ It is unknown: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Whether the subject has received the series of two doses per the dosing regimen in local labeling; ▪ How many days have passed since the first dose (including unspecified number of days like” a few days”, “some days”, etc.); ▪ If 7 days have passed since the second dose; ○ The subject experiences a vaccine preventable illness 14 days after receiving the first dose up to and through 6 days after receipt of the second dose. <p>Note: after the immune system as had sufficient time (14 days) to respond to the vaccine, a report of COVID-19 is considered a potential lack of efficacy even if the vaccination course is not complete.</p> <p>Summary of the coding conventions for onset of vaccine preventable disease versus the vaccination date:</p>

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

Table 6. Description of Missing Information

Topic	Description		
Missing Information	Post Authorization Cases Evaluation (cumulative to 28 Feb 2021) Total Number of Cases in the Reporting Period (N=42086)		
	1st dose (day 1-13)	From day 14 post 1st dose to day 6 post 2nd dose	Day 7 post 2nd dose
	Code only the events describing the SARS-CoV-2 infection	Code “Drug ineffective”	Code “Vaccination failure”
	Scenario Not considered LOE	Scenario considered LOE as “Drug ineffective”	Scenario considered LOE as “Vaccination failure”
	<p>Lack of efficacy cases</p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 1665^b (3.9 % of the total PM dataset) of which 1100 were medically confirmed and 565 non medically confirmed; • Number of lack of efficacy events: 1665 [PT: Drug ineffective (1646) and Vaccination failure (19)^f]. • Country of incidence: US (665), UK (405), Germany (181), France (85), Italy (58), Romania (47), Belgium (33), Israel (30), Poland (28), Spain (21), Austria (18), Portugal (17), Greece (15), Mexico (13), Denmark (8), Canada (7), Hungary, Sweden and United Arab Emirates (5 each), Czech Republic (4), Switzerland (3); the remaining 12 cases originated from 9 different countries. • COVID-19 infection was suspected in 155 cases, confirmed in 228 cases, in 1 case it was reported that the first dose was not effective (no other information). • COVID-19 infection (suspected or confirmed) outcome was reported as resolved/resolving (165), not resolved (205) or unknown (1230) at the time of the reporting; there were 65 cases where a fatal outcome was reported. <p>Drug ineffective cases (1649)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drug ineffective event seriousness: serious (1625), non-serious (21)^e; • Lack of efficacy term was reported: <ul style="list-style-type: none"> ○ after the 1st dose in 788 cases ○ after the 2nd dose in 139 cases ○ in 722 cases it was unknown after which dose the lack of efficacy occurred. • Latency of lack of efficacy term reported after the first dose was known for 176 cases: <ul style="list-style-type: none"> ○ Within 9 days: 2 subjects; ○ Within 14 and 21 days: 154 subjects; ○ Within 22 and 50 days: 20 subjects; • Latency of lack of efficacy term reported after the second dose was known for 69 cases: <ul style="list-style-type: none"> ○ Within 0 and 7 days: 42 subjects; ○ Within 8 and 21 days: 22 subjects; ○ Within 23 and 36 days: 5 subjects. • Latency of lack of efficacy term reported in cases where the number of doses administered was not provided, was known in 409 cases: <ul style="list-style-type: none"> ○ Within 0 and 7 days after vaccination: 281 subjects. ○ Within 8 and 14 days after vaccination: 89 subjects. ○ Within 15 and 44 days after vaccination: 39 subjects. <p>According to the RSI, individuals may not be fully protected until 7 days after their second dose of vaccine, therefore for the above 1649 cases where lack of efficacy was reported after the 1st dose or the</p>		

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

Table 6. Description of Missing Information

Topic	Description
Missing Information	Post Authorization Cases Evaluation (cumulative to 28 Feb 2021) Total Number of Cases in the Reporting Period (N=42086)
	<p>2nd dose, the reported events may represent signs and symptoms of intercurrent or undiagnosed COVID-19 infection or infection in an individual who was not fully vaccinated, rather than vaccine ineffectiveness.</p> <p style="text-align: center;"><i>Vaccination failure cases (16)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccination failure seriousness: all serious; • Lack of efficacy term was reported in all cases after the 2nd dose; • Latency of lack of efficacy was known for 14 cases: <ul style="list-style-type: none"> ○ Within 7 and 13 days: 8 subjects; ○ Within 15 and 29 days: 6 subjects. <p>COVID-19 (10) and Asymptomatic COVID-19 (6) were the reported vaccine preventable infections that occurred in these 16 cases.</p> <p>Conclusion: No new safety signals of vaccine lack of efficacy have emerged based on a review of these cases.</p>

- a. From a total of 417 cases, 4 cases were excluded from the analysis. In 3 cases, the MAH was informed that a 33-year-old and two unspecified age pregnant female patients were scheduled to receive bnt162b2 (PT reported Off label use and Product use issue in 2 cases; Circumstance or information capable of leading to medication error in one case). One case reported the PT Morning sickness; however, pregnancy was not confirmed in this case.
- b. 558 additional cases retrieved in this dataset were excluded from the analysis; upon review, 546 cases cannot be considered true lack of efficacy cases because the PT Drug ineffective was coded but the subjects developed SARS-CoV-2 infection during the early days from the first dose (days 1 – 13); the vaccine has not had sufficient time to stimulate the immune system and, consequently, the development of a vaccine preventable disease during this time is not considered a potential lack of effect of the vaccine; in 5 cases the PT Drug ineffective was removed after data lock point (DLP) because the subjects did not develop COVID-19 infection; in 1 case, reporting Treatment failure and Transient ischaemic attack, the Lack of efficacy PT did not refer to BNT162b2 vaccine; 5 cases have been invalidated in the safety database after DLP; 1 case has been deleted from the discussion because the PTs reported Pathogen resistance and Product preparation issue were not indicative of a lack of efficacy. to be eliminated.
- c. Upon review, 31 additional cases were excluded from the analysis as the data reported (e.g. clinical details, height, weight, etc.) were not consistent with paediatric subjects
- d. Upon review, 28 additional cases were excluded from the analysis as the data reported (e.g. clinical details, height, weight, etc.) were not consistent with paediatric subjects.
- e. Different clinical outcomes may be reported for an event that occurred more than once to the same individual
- f. In 2 cases the PT Vaccination failure was replaced with Drug ineffective after DLP. Another case was not included in the discussion of the Vaccination failure cases because correct scheduling (21 days apart between the first and second dose) cannot be confirmed.

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

3.1.3. Review of Adverse Events of Special Interest (AESIs)

Please refer to [Appendix 1](#) for the list of the company's AESIs for BNT162b2.

The company's AESI list takes into consideration the lists of AESIs from the following expert groups and regulatory authorities: Brighton Collaboration (SPEAC), ACCESS protocol, US CDC (preliminary list of AESI for VAERS surveillance), MHRA (unpublished guideline).

The AESI terms are incorporated into a TME list and include events of interest due to their association with severe COVID-19 and events of interest for vaccines in general.

The AESI list is comprised of MedDRA PTs, HLTs, HLTs or MedDRA SMQs and can be changed as appropriate based on the evolving safety profile of the vaccine.

Table 7 provides a summary review of cumulative cases within AESI categories in the Pfizer safety database. This is distinct from safety signal evaluations which are conducted and included, as appropriate, in the Summary Monthly Safety Reports submitted regularly to the FDA and other Health Authorities.

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIs^a Category	Post-Marketing Cases Evaluation^b Total Number of Cases (N=42086)
Anaphylactic Reactions <i>Search criteria: Anaphylactic reaction SMQ (Narrow and Broad, with the algorithm applied), selecting relevant cases according to BC criteria</i>	Please refer to the Risk 'Anaphylaxis' included above in Table 4 .
Cardiovascular AESIs <i>Search criteria: PTs Acute myocardial infarction; Arrhythmia; Cardiac failure; Cardiac failure acute; Cardiogenic shock; Coronary artery disease; Myocardial infarction; Postural orthostatic tachycardia syndrome; Stress cardiomyopathy; Tachycardia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 1403 (3.3% of the total PM dataset), of which 241 are medically confirmed and 1162 are non-medically confirmed; • Country of incidence: UK (268), US (233), Mexico (196), Italy (141), France (128), Germany (102), Spain (46), Greece (45), Portugal (37), Sweden (20), Ireland (17), Poland (16), Israel (13), Austria, Romania and Finland (12 each), Netherlands (11), Belgium and Norway (10 each), Czech Republic (9), Hungary and Canada (8 each), Croatia and Denmark (7 each), Iceland (5); the remaining 30 cases were distributed among 13 other countries; • Subjects' gender: female (1076), male (291) and unknown (36); • Subjects' age group (n = 1346): Adult^c (1078), Elderly^d (266) Child^e and Adolescent^f (1 each); • Number of relevant events: 1441, of which 946 serious, 495 non-serious; in the cases reporting relevant serious events; • Reported relevant PTs: Tachycardia (1098), Arrhythmia (102), Myocardial infarction (89), Cardiac failure (80), Acute myocardial infarction (41), Cardiac failure acute (11), Cardiogenic shock and Postural orthostatic tachycardia syndrome (7 each) and Coronary artery disease (6); • Relevant event onset latency (n = 1209): Range from <24 hours to 21 days, median <24 hours;

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIs^a Category	Post-Marketing Cases Evaluation^b Total Number of Cases (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> • Relevant event outcome^g: fatal (136), resolved/resolving (767), resolved with sequelae (21), not resolved (140) and unknown (380); <p>Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue</p>
<p>COVID-19 AESIs <i>Search criteria: Covid-19 SMQ (Narrow and Broad) OR PTs Ageusia; Anosmia</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 3067 (7.3% of the total PM dataset), of which 1013 are medically confirmed and 2054 are non-medically confirmed; • Country of incidence: US (1272), UK (609), Germany (360), France (161), Italy (94), Spain (69), Romania (62), Portugal (51), Poland (50), Mexico (43), Belgium (42), Israel (41), Sweden (30), Austria (27), Greece (24), Denmark (18), Czech Republic and Hungary (17 each), Canada (12), Ireland (11), Slovakia (9), Latvia and United Arab Emirates (6 each); the remaining 36 cases were distributed among 16 other different countries; • Subjects' gender: female (1650), male (844) and unknown (573); • Subjects' age group (n= 1880): Adult (1315), Elderly (560), Infant^h and Adolescent (2 each), Child (1); • Number of relevant events: 3359, of which 2585 serious, 774 non-serious; • Most frequently reported relevant PTs (>1 occurrence): COVID-19 (1927), SARS-CoV-2 test positive (415), Suspected COVID-19 (270), Ageusia (228), Anosmia (194), SARS-CoV-2 antibody test negative (83), Exposure to SARS-CoV-2 (62), SARS-CoV-2 antibody test positive (53), COVID-19 pneumonia (51), Asymptomatic COVID-19 (31), Coronavirus infection (13), Occupational exposure to SARS-CoV-2 (11), SARS-CoV-2 test false positive (7), Coronavirus test positive (6), SARS-CoV-2 test negative (3) SARS-CoV-2 antibody test (2); • Relevant event onset latency (n = 2070): Range from <24 hours to 374 days, median 5 days; • Relevant event outcome: fatal (136), not resolved (547), resolved/resolving (558), resolved with sequelae (9) and unknown (2110). <p>Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue</p>
<p>Dermatological AESIs <i>Search criteria: PT Chillblains; Erythema multiforme</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 20 cases (0.05% of the total PM dataset), of which 15 are medically confirmed and 5 are non-medically confirmed; • Country of incidence: UK (8), France and Poland (2 each), and the remaining 8 cases were distributed among 8 other different countries; • Subjects' gender: female (17) male and unknown (1 each); • Subjects' age group (n=19): Adult (18), Elderly (1); • Number of relevant events: 20 events, 16 serious, 4 non-serious

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIs^a Category	Post-Marketing Cases Evaluation^b Total Number of Cases (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> • Reported relevant PTs: Erythema multiforme (13) and Chillblains (7) • Relevant event onset latency (n = 18): Range from <24 hours to 17 days, median 3 days; • Relevant event outcome: resolved/resolving (7), not resolved (8) and unknown (6). <p>Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue.</p>
<p>Haematological AESIs <i>Search criteria: Leukopenias NEC (HLT) (Primary Path) OR Neutropenias (HLT) (Primary Path) OR PTs Immune thrombocytopenia, Thrombocytopenia OR SMQ Haemorrhage terms (excl laboratory terms</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 932 (2.2 % of the total PM dataset), of which 524 medically confirmed and 408 non-medically confirmed; • Country of incidence: UK (343), US (308), France (50), Germany (43), Italy (37), Spain (27), Mexico and Poland (13 each), Sweden (10), Israel (9), Netherlands (8), Denmark, Finland, Portugal and Ireland (7 each), Austria and Norway (6 each), Croatia (4), Greece, Belgium, Hungary and Switzerland (3 each), Cyprus, Latvia and Serbia (2 each); the remaining 9 cases originated from 9 different countries; • Subjects' gender (n=898): female (676) and male (222); • Subjects' age group (n=837): Adult (543), Elderly (293), Infant (1); • Number of relevant events: 1080, of which 681 serious, 399 non-serious; • Most frequently reported relevant PTs (≥15 occurrences) include: Epistaxis (127), Contusion (112), Vaccination site bruising (96), Vaccination site haemorrhage (51), Petechiae (50), Haemorrhage (42), Haematochezia (34), Thrombocytopenia (33), Vaccination site haematoma (32), Conjunctival haemorrhage and Vaginal haemorrhage (29 each), Haematoma, Haemoptysis and Menorrhagia (27 each), Haematemesis (25), Eye haemorrhage (23), Rectal haemorrhage (22), Immune thrombocytopenia (20), Blood urine present (19), Haematuria, Neutropenia and Purpura (16 each) Diarrhoea haemorrhagic (15); • Relevant event onset latency (n = 787): Range from <24 hours to 33 days, median = 1 day; • Relevant event outcome: fatal (34), resolved/resolving (393), resolved with sequelae (17), not resolved (267) and unknown (371). <p>Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue</p>
<p>Hepatic AESIs <i>Search criteria: Liver related investigations, signs and symptoms (SMQ) (Narrow and Broad) OR PT Liver injury</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 70 cases (0.2% of the total PM dataset), of which 54 medically confirmed and 16 non-medically confirmed; • Country of incidence: UK (19), US (14), France (7), Italy (5), Germany (4), Belgium, Mexico and Spain (3 each), Austria, and Iceland (2 each); the remaining 8 cases originated from 8 different countries; • Subjects' gender: female (43), male (26) and unknown (1); • Subjects' age group (n=64): Adult (37), Elderly (27);

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIs ^a Category	Post-Marketing Cases Evaluation ^b Total Number of Cases (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> • Number of relevant events: 94, of which 53 serious, 41 non-serious; • Most frequently reported relevant PTs (≥ 3 occurrences) include: Alanine aminotransferase increased (16), Transaminases increased and Hepatic pain (9 each), Liver function test increased (8), Aspartate aminotransferase increased and Liver function test abnormal (7 each), Gamma-glutamyltransferase increased and Hepatic enzyme increased (6 each), Blood alkaline phosphatase increased and Liver injury (5 each), Ascites, Blood bilirubin increased and Hypertransaminasaemia (3 each); • Relevant event onset latency (n = 57): Range from <24 hours to 20 days, median 3 days; • Relevant event outcome: fatal (5), resolved/resolving (27), resolved with sequelae (1), not resolved (14) and unknown (47). <p>Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue</p>
<p>Facial Paralysis <i>Search criteria: PTs Facial paralysis, Facial paresis</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 449ⁱ (1.07% of the total PM dataset), 314 medically confirmed and 135 non-medically confirmed; • Country of incidence: US (124), UK (119), Italy (40), France (27), Israel (20), Spain (18), Germany (13), Sweden (11), Ireland (9), Cyprus (8), Austria (7), Finland and Portugal (6 each), Hungary and Romania (5 each), Croatia and Mexico (4 each), Canada (3), Czech Republic, Malta, Netherlands, Norway, Poland and Puerto Rico (2 each); the remaining 8 cases originated from 8 different countries; • Subjects' gender: female (295), male (133), unknown (21); • Subjects' age group (n=411): Adult (313), Elderly (96), Infant and Child (1 each); • Number of relevant events^k: 453, of which 399 serious, 54 non-serious; • Reported relevant PTs: Facial paralysis (401), Facial paresis (64); • Relevant event onset latency (n = 404): Range from <24 hours to 46 days, median 2 days; • Relevant event outcome: resolved/resolving (184), resolved with sequelae (3), not resolved (183) and unknown (97); <p>Overall Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue. Causality assessment will be further evaluated following availability of additional unblinded data from the clinical study C4591001, which will be unblinded for final analysis approximately mid-April 2021. Additionally, non-interventional post-authorisation safety studies, C4591011 and C4591012 are expected to capture data on a sufficiently large vaccinated population to detect an increased risk of Bell's palsy in vaccinated individuals. The timeline for conducting these analyses will be established based on the size of the vaccinated population captured in the study data sources by the first interim reports (due 30 June</p>

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIs^a Category	Post-Marketing Cases Evaluation^b Total Number of Cases (N=42086)
<p>Immune-Mediated/Autoimmune AESIs</p> <p><i>Search criteria: Immune-mediated/autoimmune disorders (SMQ) (Broad and Narrow) OR Autoimmune disorders HLG (Primary Path) OR PTs Cytokine release syndrome; Cytokine storm; Hypersensitivity</i></p>	<p>2021). Study C4591021, pending protocol endorsement by EMA, is also intended to inform this risk.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 1050 (2.5 % of the total PM dataset), of which 760 medically confirmed and 290 non-medically confirmed; • Country of incidence (>10 cases): UK (267), US (257), Italy (70), France and Germany (69 each), Mexico (36), Sweden (35), Spain (32), Greece (31), Israel (21), Denmark (18), Portugal (17), Austria and Czech Republic (16 each), Canada (12), Finland (10). The remaining 74 cases were from 24 different countries. • Subjects' gender (n=682): female (526), male (156). • Subjects' age group (n=944): Adult (746), Elderly (196), Adolescent (2). • Number of relevant events: 1077, of which 780 serious, 297 non-serious. • Most frequently reported relevant PTs (>10 occurrences): Hypersensitivity (596), Neuropathy peripheral (49), Pericarditis (32), Myocarditis (25), Dermatitis (24), Diabetes mellitus and Encephalitis (16 each), Psoriasis (14), Dermatitis Bullous (13), Autoimmune disorder and Raynaud's phenomenon (11 each); • Relevant event onset latency (n = 807): Range from <24 hours to 30 days, median <24 hours. • Relevant event outcome¹: resolved/resolving (517), not resolved (215), fatal (12), resolved with sequelae (22) and unknown (312). <p>Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue</p>
<p>Musculoskeletal AESIs</p> <p><i>Search criteria: PTs Arthralgia; Arthritis; Arthritis bacterial¹; Chronic fatigue syndrome; Polyarthritits; Polyneuropathy; Post viral fatigue syndrome; Rheumatoid arthritis</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 3600 (8.5% of the total PM dataset), of which 2045 medically confirmed and 1555 non-medically confirmed; • Country of incidence: UK (1406), US (1004), Italy (285), Mexico (236), Germany (72), Portugal (70), France (48), Greece and Poland (46), Latvia (33), Czech Republic (32), Israel and Spain (26), Sweden (25), Romania (24), Denmark (23), Finland and Ireland (19 each), Austria and Belgium (18 each), Canada (16), Netherlands (14), Bulgaria (12), Croatia and Serbia (9 each), Cyprus and Hungary (8 each), Norway (7), Estonia and Puerto Rico (6 each), Iceland and Lithuania (4 each); the remaining 21 cases originated from 11 different countries; • Subjects' gender (n=3471): female (2760), male (711); • Subjects' age group (n=3372): Adult (2850), Elderly (515), Child (4), Adolescent (2), Infant (1); • Number of relevant events: 3640, of which 1614 serious, 2026 non-serious; • Reported relevant PTs: Arthralgia (3525), Arthritis (70), Rheumatoid arthritis (26), Polyarthritits (5), Polyneuropathy, Post viral fatigue syndrome, Chronic fatigue syndrome (4 each), Arthritis bacterial (1); • Relevant event onset latency (n = 2968): Range from <24 hours to 32 days, median 1 day;

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIs^a Category	Post-Marketing Cases Evaluation^b Total Number of Cases (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> Relevant event outcome: resolved/resolving (1801), not resolved (959), resolved with sequelae (49), and unknown (853). <p>Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue.</p>
<p>Neurological AESIs (including demyelination)</p> <p><i>Search criteria: Convulsions (SMQ) (Broad and Narrow) OR Demyelination (SMQ) (Broad and Narrow) OR PTs Ataxia; Cataplexy; Encephalopathy; Fibromyalgia; Intracranial pressure increased; Meningitis; Meningitis aseptic; Narcolepsy</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Number of cases: 501 (1.2% of the total PM dataset), of which 365 medically confirmed and 136 non-medically confirmed. Country of incidence (≥ 9 cases): UK (157), US (68), Germany (49), Mexico (35), Italy (31), France (25), Spain (18), Poland (17), Netherlands and Israel (15 each), Sweden (9). The remaining 71 cases were from 22 different countries. Subjects' gender (n=478): female (328), male (150). Subjects' age group (n=478): Adult (329), Elderly (149); Number of relevant events: 542, of which 515 serious, 27 non-serious. Most frequently reported relevant PTs (>2 occurrences) included: Seizure (204), Epilepsy (83), Generalised tonic-clonic seizure (33), Guillain-Barre syndrome (24), Fibromyalgia and Trigeminal neuralgia (17 each), Febrile convulsion, (15), Status epilepticus (12), Aura and Myelitis transverse (11 each), Multiple sclerosis relapse and Optic neuritis (10 each), Petit mal epilepsy and Tonic convulsion (9 each), Ataxia (8), Encephalopathy and Tonic clonic movements (7 each), Foaming at mouth (5), Multiple sclerosis, Narcolepsy and Partial seizures (4 each), Bad sensation, Demyelination, Meningitis, Postictal state, Seizure like phenomena and Tongue biting (3 each); Relevant event onset latency (n = 423): Range from <24 hours to 48 days, median 1 day; Relevant events outcome: fatal (16), resolved/resolving (265), resolved with sequelae (13), not resolved (89) and unknown (161); <p>Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue</p>
<p>Other AESIs</p> <p><i>Search criteria: Herpes viral infections (HLT) (Primary Path) OR PTs Adverse event following immunisation; Inflammation; Manufacturing laboratory analytical testing issue; Manufacturing materials issue; Manufacturing production issue; MERS-CoV test; MERS-CoV test negative; MERS-CoV test positive; Middle East respiratory syndrome; Multiple organ dysfunction syndrome; Occupational exposure to communicable disease; Patient</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Number of cases: 8152 (19.4% of the total PM dataset), of which 4977 were medically confirmed and 3175 non-medically confirmed; Country of incidence (> 20 occurrences): UK (2715), US (2421), Italy (710), Mexico (223), Portugal (210), Germany (207), France (186), Spain (183), Sweden (133), Denmark (127), Poland (120), Greece (95), Israel (79), Czech Republic (76), Romania (57), Hungary (53), Finland (52), Norway (51), Latvia (49), Austria (47), Croatia (42), Belgium (41), Canada (39), Ireland (34), Serbia (28), Iceland (25), Netherlands (22). The remaining 127 cases were from 21 different countries; Subjects' gender (n=7829): female (5969), male (1860); Subjects' age group (n=7479): Adult (6330), Elderly (1125), Adolescent, Child (9 each), Infant (6);

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIs^a Category	Post-Marketing Cases Evaluation^b Total Number of Cases (N=42086)
<i>isolation; Product availability issue; Product distribution issue; Product supply issue; Pyrexia; Quarantine; SARS-CoV-1 test; SARS-CoV-1 test negative; SARS-CoV-1 test positive</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Number of relevant events: 8241, of which 3674 serious, 4568 non-serious; • Most frequently reported relevant PTs (≥ 6 occurrences) included: Pyrexia (7666), Herpes zoster (259), Inflammation (132), Oral herpes (80), Multiple organ dysfunction syndrome (18), Herpes virus infection (17), Herpes simplex (13), Ophthalmic herpes zoster (10), Herpes ophthalmic and Herpes zoster reactivation (6 each); • Relevant event onset latency (n =6836): Range from <24 hours to 61 days, median 1 day; • Relevant events outcome: fatal (96), resolved/resolving (5008), resolved with sequelae (84), not resolved (1429) and unknown (1685). <p>Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue</p>
Pregnancy Related AESIs <i>Search criteria: PTs Amniotic cavity infection; Caesarean section; Congenital anomaly; Death neonatal; Eclampsia; Foetal distress syndrome; Low birth weight baby; Maternal exposure during pregnancy; Placenta praevia; Pre-eclampsia; Premature labour; Stillbirth; Uterine rupture; Vasa praevia</i>	<p>For relevant cases, please refer to Table 6, Description of Missing Information, Use in Pregnancy and While Breast Feeding</p>
Renal AESIs <i>Search criteria: PTs Acute kidney injury; Renal failure.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 69 cases (0.17% of the total PM dataset), of which 57 medically confirmed, 12 non-medically confirmed; • Country of incidence: Germany (17), France and UK (13 each), US (6), Belgium, Italy and Spain (4 each), Sweden (2), Austria, Canada, Denmark, Finland, Luxembourg and Norway (1 each); • Subjects' gender: female (46), male (23); • Subjects' age group (n=68): Adult (7), Elderly (60), Infant (1); • Number of relevant events: 70, all serious; • Reported relevant PTs: Acute kidney injury (40) and Renal failure (30); • Relevant event onset latency (n = 42): Range from <24 hours to 15 days, median 4 days; • Relevant event outcome: fatal (23), resolved/resolving (10), not resolved (15) and unknown (22). <p>Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue.</p>
Respiratory AESIs <i>Search criteria: Lower respiratory tract infections NEC (HLT)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 130 cases (0.3% of the total PM dataset), of which 107 medically confirmed;

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIs^a Category	Post-Marketing Cases Evaluation^b Total Number of Cases (N=42086)
<p><i>(Primary Path) OR Respiratory failures (excl neonatal) (HLT)</i> <i>(Primary Path) OR Viral lower respiratory tract infections (HLT)</i> <i>(Primary Path) OR PTs: Acute respiratory distress syndrome; Endotracheal intubation; Hypoxia; Pulmonary haemorrhage; Respiratory disorder; Severe acute respiratory syndrome</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Countries of incidence: United Kingdom (20), France (18), United States (16), Germany (14), Spain (13), Belgium and Italy (9), Denmark (8), Norway (5), Czech Republic, Iceland (3 each); the remaining 12 cases originated from 8 different countries. • Subjects' gender (n=130): female (72), male (58). • Subjects's age group (n=126): Elderly (78), Adult (47), Adolescent (1). • Number of relevant events: 137, of which 126 serious, 11 non-serious; • Reported relevant PTs: Respiratory failure (44), Hypoxia (42), Respiratory disorder (36), Acute respiratory distress syndrome (10), Chronic respiratory syndrome (3), Severe acute respiratory syndrome (2). • Relevant event onset latency (n=102): range from < 24 hours to 18 days, median 1 day; • Relevant events outcome: fatal (41), Resolved/resolving (47), not recovered (18) and unknown (31). <p>Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue.</p>
<p>Thromboembolic Events <i>Search criteria: Embolism and thrombosis (HLGT) (Primary Path), excluding PTs reviewed as Stroke AESIs, OR PTs Deep vein thrombosis; Disseminated intravascular coagulation; Embolism; Embolism venous; Pulmonary embolism</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 151 (0.3% of the total PM dataset), of which 111 medically confirmed and 40 non-medically confirmed; • Country of incidence: UK (34), US (31), France (20), Germany (15), Italy and Spain (6 each), Denmark and Sweden (5 each), Austria, Belgium and Israel (3 each), Canada, Cyprus, Netherlands and Portugal (2 each); the remaining 12 cases originated from 12 different countries; • Subjects' gender (n= 144): female (89), male (55); • Subjects' age group (n=136): Adult (66), Elderly (70); • Number of relevant events: 168, of which 165 serious, 3 non-serious; • Most frequently reported relevant PTs (>1 occurrence) included: Pulmonary embolism (60), Thrombosis (39), Deep vein thrombosis (35), Thrombophlebitis superficial (6), Venous thrombosis limb (4), Embolism, Microembolism, Thrombophlebitis and Venous thrombosis (3 each) Blue toe syndrome (2); • Relevant event onset latency (n = 124): Range from <24 hours to 28 days, median 4 days; • Relevant event outcome: fatal (18), resolved/resolving (54), resolved with sequelae (6), not resolved (49) and unknown (42). <p>Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue.</p>
<p>Stroke <i>Search criteria: HLT Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 275 (0.6% of the total PM dataset), of which 180 medically confirmed and 95 non-medically confirmed; • Country of incidence: UK (81), US (66), France (32), Germany (21), Norway (14), Netherlands and Spain (11 each), Sweden (9),

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIs^a Category	Post-Marketing Cases Evaluation^b Total Number of Cases (N=42086)
<i>(Primary Path) OR HLT</i> <i>Cerebrovascular venous and sinus thrombosis (Primary Path)</i>	<p>Israel (6), Italy (5), Belgium (3), Denmark, Finland, Poland and Switzerland (2 each); the remaining 8 cases originated from 8 different countries;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subjects' gender (n= 273): female (182), male (91); • Subjects' age group (n=265): Adult (59), Elderly (205), Child^m (1); • Number of relevant events: 300, all serious; • Most frequently reported relevant PTs (>1 occurrence) included: <ul style="list-style-type: none"> ○ PTs indicative of Ischaemic stroke: Cerebrovascular accident (160), Ischaemic stroke (41), Cerebral infarction (15), Cerebral ischaemia, Cerebral thrombosis, Cerebral venous sinus thrombosis, Ischaemic cerebral infarction and Lacunal infarction (3 each) Basal ganglia stroke, Cerebellar infarction and Thrombotic stroke (2 each); ○ PTs indicative of Haemorrhagic stroke: Cerebral haemorrhage (26), Haemorrhagic stroke (11), Haemorrhage intracranial and Subarachnoid haemorrhage (5 each), Cerebral haematoma (4), Basal ganglia haemorrhage and Cerebellar haemorrhage (2 each); • Relevant event onset latency (n = 241): Range from <24 hours to 41 days, median 2 days; • Relevant event outcome: fatal and resolved/resolving (61 each), resolved with sequelae (10), not resolved (85) and unknown (83). <p>Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue.</p>
Vasculitic Events <i>Search criteria: Vasculitides HLT</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Number of cases: 32 cases (0.08% of the total PM dataset), of which 26 medically confirmed and 6 non-medically confirmed; • Country of incidence: UK (13), France (4), Portugal, US and Spain (3 each), Cyprus, Germany, Hungary, Italy and Slovakia and Costa rica (1 each); • Subjects' gender: female (26), male (6); • Subjects' age group (n=31): Adult (15), Elderly (16); • Number of relevant events: 34, of which 25 serious, 9 non-serious; • Reported relevant PTs: Vasculitis (14), Cutaneous vasculitis and Vasculitic rash (4 each), (3), Giant cell arteritis and Peripheral ischaemia (3 each), Behcet's syndrome and Hypersensitivity vasculitis (2 each) Palpable purpura, and Takayasu's arteritis (1 each); • Relevant event onset latency (n = 25): Range from <24 hours to 19 days, median 3 days; • Relevant event outcome: fatal (1), resolved/resolving (13), not resolved (12) and unknown (8). <p>Conclusion: This cumulative case review does not raise new safety issues. Surveillance will continue</p>

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIs ^a Category	Post-Marketing Cases Evaluation ^b Total Number of Cases (N=42086)
--------------------------------	---

- a. For the complete list of the AESIs, please refer to Appendix 5;
- b. Please note that this corresponds to evidence from post-EUA/conditional marketing authorisation approval data sources;
- c. Subjects with age ranged between 18 and 64 years;
- d. Subjects with age equal to or above 65 years;
- e. Subjects with age ranged between 2 and 11 years;
- f. Subjects with age ranged between 12 and less than 18 years;
- g. Multiple episodes of the same PT event were reported with a different clinical outcome within some cases hence the sum of the events outcome exceeds the total number of PT events;
- h. Subjects with age ranged between 1 (28 days) and 23 months;
- i. Twenty-four additional cases were excluded from the analysis as they were not cases of peripheral facial nerve palsy because they described other disorders (stroke, cerebral haemorrhage or transient ischaemic attack); 1 case was excluded from the analysis because it was invalid due to an unidentifiable reporter;
- j. This UK case report received from the UK MHRA described a 1-year-old subject who received the vaccine, and had left postauricular ear pain that progressed to left-sided Bell's palsy 1 day following vaccination that had not resolved at the time of the report;
- k. If a case included both PT Facial paresis and PT Facial paralysis, only the PT Facial paralysis was considered in the descriptions of the events as it is most clinically important;
- l. Multiple episodes of the same PT event were reported with a different clinical outcome within some cases hence the sum of the events outcome exceeds the total number of PT events
- m. This UK case report received from the UK MHRA described a 7-year-old female subject who received the vaccine and had stroke (unknown outcome); no follow-up is possible for clarification.
- n. This PT not included in the AESIs/TME list was included in the review as relevant for ACCESS protocol criteria;

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

3.1.4. Medication error

Cases potentially indicative of medication errors¹ that cumulatively occurred are summarized below.

- Number of relevant medication error cases: 2056² (4.9%) of which 1569 (3.7%) are medically confirmed.
- Number of relevant events: 2792
- Top 10 countries of incidence:
 - US (1201), France (171), UK (138), Germany (88), Czech Republic (87), Sweden (49), Israel (45), Italy (42), Canada (35), Romania (33), Finland (21), Portugal (20), Norway (14), Puerto Rico (13), Poland (12), Austria and Spain (10 each).

Medication error case outcomes:

- Fatal (7)³,
- Recovered/recovering (354, of which 4 are serious),
- Recovered with sequelae (8, of which 3 serious)

¹ MedDRA (version 23.1) Higher Level Terms: Accidental exposures to product; Product administration errors and issues; Product confusion errors and issues; Product dispensing errors and issues; Product label issues; Product monitoring errors and issues; Product preparation errors and issues; Product selection errors and issues; Product storage errors and issues in the product use system; Product transcribing errors and communication issues, OR Preferred Terms: Accidental poisoning; Circumstance or information capable of leading to device use error; Circumstance or information capable of leading to medication error; Contraindicated device used; Deprescribing error; Device use error; Dose calculation error; Drug titration error; Expired device used; Exposure via direct contact; Exposure via eye contact; Exposure via mucosa; Exposure via skin contact; Failure of child resistant product closure; Inadequate aseptic technique in use of product; Incorrect disposal of product; Intercepted medication error; Intercepted product prescribing error; Medication error; Multiple use of single-use product; Product advertising issue; Product distribution issue; Product prescribing error; Product prescribing issue; Product substitution error; Product temperature excursion issue; Product use in unapproved therapeutic environment; Radiation underdose; Underdose; Unintentional medical device removal; Unintentional use for unapproved indication; Vaccination error; Wrong device used; Wrong dosage form; Wrong dosage formulation; Wrong dose; Wrong drug; Wrong patient; Wrong product procured; Wrong product stored; Wrong rate; Wrong route; Wrong schedule; Wrong strength; Wrong technique in device usage process; Wrong technique in product usage process.

² Thirty-five (35) cases were excluded from the analysis because describing medication errors occurring in an unspecified number of individuals or describing medication errors occurring with co suspects were determined to be non-contributory.

³ All the medication errors reported in these cases were assessed as non-serious occurrences with an unknown outcome; based on the available information including the causes of death, the relationship between the medication error and the death is weak. .

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

- Not recovered (189, of which 84 are serious),
- Unknown (1498, of which 33 are serious).

1371 cases reported only MEs without any associated clinical adverse event. The PTs most frequently reported (≥ 12 occurrences) were: Poor quality product administered (539), Product temperature excursion issue (253), Inappropriate schedule of product administration (225), Product preparation error (206), Underdose (202), Circumstance or information capable of leading to medication error (120), Product preparation issue (119), Wrong technique in product usage process (76), Incorrect route of product administration (66), Accidental overdose (33), Product administered at inappropriate site (27), Incorrect dose administered and Accidental exposure to the product (25 each), Exposure via skin contact (22), Wrong product administered (17), Incomplete course of vaccination, and Product administration error (14 each) Product administered to patient of inappropriate age (12).

In 685 cases, there were co-reported AEs. The most frequently co-associated AEs (> 40 occurrences) were: Headache (187), Pyrexia (161), Fatigue (135), Chills (127), Pain (107), Vaccination site pain (100), Nausea (89), Myalgia (88), Pain in extremity (85) Arthralgia (68), Off label use (57), Dizziness (52), Lymphadenopathy (47), Asthenia (46) and Malaise (41). These cases are summarized in Table 8.

Table 8. ME PTs by seriousness with or without harm co-association (Through 28 February 2021)

ME PTs	Serious		Non-Serious	
	With Harm	Without Harm	With Harm	Without Harm
Accidental exposure to product	0	0	0	5
Accidental overdose	4	1	9	6
Booster dose missed	0	0	0	1
Circumstance or information capable of leading to medication error	0	0	5	11
Contraindicated product administered	1	0	0	2
Expired product administered	0	0	0	2
Exposure via skin contact	0	0	0	5
Inappropriate schedule of product administration	0	2	8	264
Incorrect dose administered	1	1	0	0

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

Table 8. ME PTs by seriousness with or without harm co-association (Through 28 February 2021)

ME PTs	Serious		Non-Serious	
	With Harm	Without Harm	With Harm	Without Harm
Incorrect route of product administration	2	6	16	127
Lack of vaccination site rotation	1	0	0	0
Medication error	0	0	0	1
Poor quality product administered	1	0	0	34
Product administered at inappropriate site	2	1	13	29
Product administered to patient of inappropriate age	0	4	0	40
Product administration error	1	0	0	3
Product dose omission issue	0	1	0	3
Product preparation error	1	0	4	11
Product preparation issue	1	1	0	14

Overall, there were 68 cases with co-reported AEs reporting Harm and 599 cases with co-reported AEs without harm. Additionally, Intercepted medication errors was reported in 1 case (PTs Malaise, clinical outcome unknow) and Potential medication errors were reported in 17 cases.

4. DISCUSSION

Pfizer performs frequent and rigorous signal detection on BNT162b2 cases. The findings of these signal detection analyses are consistent with the known safety profile of the vaccine. This cumulative analysis to support the Biologics License Application for BNT162b2, is an integrated analysis of post-authorization safety data, from U.S. and foreign experience, focused on Important Identified Risks, Important Potential Risks, and areas of Important Missing Information identified in the Pharmacovigilance Plan, as well as adverse events of special interest and vaccine administration errors (whether or not associated with an adverse event). The data do not reveal any novel safety concerns or risks requiring label changes and support a favorable benefit risk profile of to the BNT162b2 vaccine.

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

5. SUMMARY AND CONCLUSION

Review of the available data for this cumulative PM experience, confirms a favorable benefit: risk balance for BNT162b2.

Pfizer will continue routine pharmacovigilance activities on behalf of BioNTech according to the Pharmacovigilance Agreement in place, in order to assure patient safety and will inform the Agency if an evaluation of the safety data yields significant new information for BNT162b2.

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

APPENDIX 1. LIST OF ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST

1p36 deletion syndrome;2-Hydroxyglutaric aciduria;5'nucleotidase increased;Acoustic neuritis;Acquired C1 inhibitor deficiency;Acquired epidermolysis bullosa;Acquired epileptic aphasia;Acute cutaneous lupus erythematosus;Acute disseminated encephalomyelitis;Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures;Acute febrile neutrophilic dermatosis;Acute flaccid myelitis;Acute haemorrhagic leukoencephalitis;Acute haemorrhagic oedema of infancy;Acute kidney injury;Acute macular outer retinopathy;Acute motor axonal neuropathy;Acute motor-sensory axonal neuropathy;Acute myocardial infarction;Acute respiratory distress syndrome;Acute respiratory failure;Addison's disease;Administration site thrombosis;Administration site vasculitis;Adrenal thrombosis;Adverse event following immunisation;Ageusia;Agranulocytosis;Air embolism;Alanine aminotransferase abnormal;Alanine aminotransferase increased;Alcoholic seizure;Allergic bronchopulmonary mycosis;Allergic oedema;Alloimmune hepatitis;Alopecia areata;Alpers disease;Alveolar proteinosis;Ammonia abnormal;Ammonia increased;Amniotic cavity infection;Amygdalohippocampectomy;Amyloid arthropathy;Amyloidosis;Amyloidosis senile;Anaphylactic reaction;Anaphylactic shock;Anaphylactic transfusion reaction;Anaphylactoid reaction;Anaphylactoid shock;Anaphylactoid syndrome of pregnancy;Angioedema;Angiopathic neuropathy;Ankylosing spondylitis;Anosmia;Anti-acetylcholine receptor antibody positive;Anti-actin antibody positive;Anti-aquaporin-4 antibody positive;Anti-basal ganglia antibody positive;Anti-cyclic citrullinated peptide antibody positive;Anti-epithelial antibody positive;Anti-erythrocyte antibody positive;Anti-exosome complex antibody positive;Anti-GAD antibody negative;Anti-GAD antibody positive;Anti-ganglioside antibody positive;Antigliadin antibody positive;Anti-glomerular basement membrane antibody positive;Anti-glomerular basement membrane disease;Anti-glycyl-tRNA synthetase antibody positive;Anti-HLA antibody test positive;Anti-IA2 antibody positive;Anti-insulin antibody increased;Anti-insulin antibody positive;Anti-insulin receptor antibody increased;Anti-insulin receptor antibody positive;Anti-interferon antibody negative;Anti-interferon antibody positive;Anti-islet cell antibody positive;Antimitochondrial antibody positive;Anti-muscle specific kinase antibody positive;Anti-myelin-associated glycoprotein antibodies positive;Anti-myelin-associated glycoprotein associated polyneuropathy;Antimyocardial antibody positive;Anti-neuronal antibody positive;Antineutrophil cytoplasmic antibody increased;Antineutrophil cytoplasmic antibody positive;Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis;Anti-NMDA antibody positive;Antinuclear antibody increased;Antinuclear antibody positive;Antiphospholipid antibodies positive;Antiphospholipid syndrome;Anti-platelet antibody positive;Anti-prothrombin antibody positive;Antiribosomal P antibody positive;Anti-RNA polymerase III antibody positive;Anti-saccharomyces cerevisiae antibody test positive;Anti-sperm antibody positive;Anti-SRP antibody positive;Antisynthetase syndrome;Anti-thyroid antibody positive;Anti-transglutaminase antibody increased;Anti-VGCC antibody positive;Anti-VGKC antibody positive;Anti-vimentin antibody positive;Antiviral prophylaxis;Antiviral treatment;Anti-zinc transporter 8 antibody positive;Aortic embolus;Aortic thrombosis;Aortitis;Aplasia pure red cell;Aplastic anaemia;Application site thrombosis;Application site vasculitis;Arrhythmia;Arterial bypass occlusion;Arterial bypass thrombosis;Arterial thrombosis;Arteriovenous fistula thrombosis;Arteriovenous graft site stenosis;Arteriovenous graft thrombosis;Arteritis;Arteritis

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

coronary;Arthralgia;Arthritis;Arthritis enteropathic;Ascites;Aseptic cavernous sinus thrombosis;Aspartate aminotransferase abnormal;Aspartate aminotransferase increased;Aspartate-glutamate-transporter deficiency;AST to platelet ratio index increased;AST/ALT ratio abnormal;Asthma;Asymptomatic COVID-19;Ataxia;Atheroembolism;Atonic seizures;Atrial thrombosis;Atrophic thyroiditis;Atypical benign partial epilepsy;Atypical pneumonia;Aura;Autoantibody positive;Autoimmune anaemia;Autoimmune aplastic anaemia;Autoimmune arthritis;Autoimmune blistering disease;Autoimmune cholangitis;Autoimmune colitis;Autoimmune demyelinating disease;Autoimmune dermatitis;Autoimmune disorder;Autoimmune encephalopathy;Autoimmune endocrine disorder;Autoimmune enteropathy;Autoimmune eye disorder;Autoimmune haemolytic anaemia;Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia;Autoimmune hepatitis;Autoimmune hyperlipidaemia;Autoimmune hypothyroidism;Autoimmune inner ear disease;Autoimmune lung disease;Autoimmune lymphoproliferative syndrome;Autoimmune myocarditis;Autoimmune myositis;Autoimmune nephritis;Autoimmune neuropathy;Autoimmune neutropenia;Autoimmune pancreatitis;Autoimmune pancytopenia;Autoimmune pericarditis;Autoimmune retinopathy;Autoimmune thyroid disorder;Autoimmune thyroiditis;Autoimmune uveitis;Autoinflammation with infantile enterocolitis;Autoinflammatory disease;Automatism epileptic;Autonomic nervous system imbalance;Autonomic seizure;Axial spondyloarthritis;Axillary vein thrombosis;Axonal and demyelinating polyneuropathy;Axonal neuropathy;Bacterascites;Baltic myoclonic epilepsy;Band sensation;Basedow's disease;Basilar artery thrombosis;Basophilopenia;B-cell aplasia;Behcet's syndrome;Benign ethnic neutropenia;Benign familial neonatal convulsions;Benign familial pemphigus;Benign rolandic epilepsy;Beta-2 glycoprotein antibody positive;Bickerstaff's encephalitis;Bile output abnormal;Bile output decreased;Biliary ascites;Bilirubin conjugated abnormal;Bilirubin conjugated increased;Bilirubin urine present;Biopsy liver abnormal;Biotinidase deficiency;Birdshot chorioretinopathy;Blood alkaline phosphatase abnormal;Blood alkaline phosphatase increased;Blood bilirubin abnormal;Blood bilirubin increased;Blood bilirubin unconjugated increased;Blood cholinesterase abnormal;Blood cholinesterase decreased;Blood pressure decreased;Blood pressure diastolic decreased;Blood pressure systolic decreased;Blue toe syndrome;Brachiocephalic vein thrombosis;Brain stem embolism;Brain stem thrombosis;Bromsulphthalein test abnormal;Bronchial oedema;Bronchitis;Bronchitis mycoplasmal;Bronchitis viral;Bronchopulmonary aspergillosis allergic;Bronchospasm;Budd-Chiari syndrome;Bulbar palsy;Butterfly rash;C1q nephropathy;Caesarean section;Calcium embolism;Capillaritis;Caplan's syndrome;Cardiac amyloidosis;Cardiac arrest;Cardiac failure;Cardiac failure acute;Cardiac sarcoidosis;Cardiac ventricular thrombosis;Cardiogenic shock;Cardiolipin antibody positive;Cardiopulmonary failure;Cardio-respiratory arrest;Cardio-respiratory distress;Cardiovascular insufficiency;Carotid arterial embolus;Carotid artery thrombosis;Cataplexy;Catheter site thrombosis;Catheter site vasculitis;Cavernous sinus thrombosis;CDKL5 deficiency disorder;CEC syndrome;Cement embolism;Central nervous system lupus;Central nervous system vasculitis;Cerebellar artery thrombosis;Cerebellar embolism;Cerebral amyloid angiopathy;Cerebral arteritis;Cerebral artery embolism;Cerebral artery thrombosis;Cerebral gas embolism;Cerebral microembolism;Cerebral septic infarct;Cerebral thrombosis;Cerebral venous sinus thrombosis;Cerebral venous thrombosis;Cerebrospinal thrombotic

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

CONFIDENTIAL

Page 2

FDA-CBER-2021-5683-0000084

Page 31

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

tamponade;Cerebrovascular accident;Change in seizure presentation;Chest discomfort;Child-Pugh-Turcotte score abnormal;Child-Pugh-Turcotte score increased;Chillblains;Choking;Choking sensation;Cholangitis sclerosing;Chronic autoimmune glomerulonephritis;Chronic cutaneous lupus erythematosus;Chronic fatigue syndrome;Chronic gastritis;Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy;Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids;Chronic recurrent multifocal osteomyelitis;Chronic respiratory failure;Chronic spontaneous urticaria;Circulatory collapse;Circumoral oedema;Circumoral swelling;Clinically isolated syndrome;Clonic convulsion;Coeliac disease;Cogan's syndrome;Cold agglutinins positive;Cold type haemolytic anaemia;Colitis;Colitis erosive;Colitis herpes;Colitis microscopic;Colitis ulcerative;Collagen disorder;Collagen-vascular disease;Complement factor abnormal;Complement factor C1 decreased;Complement factor C2 decreased;Complement factor C3 decreased;Complement factor C4 decreased;Complement factor decreased;Computerised tomogram liver abnormal;Concentric sclerosis;Congenital anomaly;Congenital bilateral perisylvian syndrome;Congenital herpes simplex infection;Congenital myasthenic syndrome;Congenital varicella infection;Congestive hepatopathy;Convulsion in childhood;Convulsions local;Convulsive threshold lowered;Coombs positive haemolytic anaemia;Coronary artery disease;Coronary artery embolism;Coronary artery thrombosis;Coronary bypass thrombosis;Coronavirus infection;Coronavirus test;Coronavirus test negative;Coronavirus test positive;Corpus callosotomy;Cough;Cough variant asthma;COVID-19;COVID-19 immunisation;COVID-19 pneumonia;COVID-19 prophylaxis;COVID-19 treatment;Cranial nerve disorder;Cranial nerve palsies multiple;Cranial nerve paralysis;CREST syndrome;Crohn's disease;Cryofibrinogenaemia;Cryoglobulinaemia;CSF oligoclonal band present;CSWS syndrome;Cutaneous amyloidosis;Cutaneous lupus erythematosus;Cutaneous sarcoidosis;Cutaneous vasculitis;Cyanosis;Cyclic neutropenia;Cystitis interstitial;Cytokine release syndrome;Cytokine storm;De novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome;Death neonatal;Deep vein thrombosis;Deep vein thrombosis postoperative;Deficiency of bile secretion;Deja vu;Demyelinating polyneuropathy;Demyelination;Dermatitis;Dermatitis bullous;Dermatitis herpetiformis;Dermatomyositis;Device embolisation;Device related thrombosis;Diabetes mellitus;Diabetic ketoacidosis;Diabetic mastopathy;Dialysis amyloidosis;Dialysis membrane reaction;Diastolic hypotension;Diffuse vasculitis;Digital pitting scar;Disseminated intravascular coagulation;Disseminated intravascular coagulation in newborn;Disseminated neonatal herpes simplex;Disseminated varicella;Disseminated varicella zoster vaccine virus infection;Disseminated varicella zoster virus infection;DNA antibody positive;Double cortex syndrome;Double stranded DNA antibody positive;Dreamy state;Dressler's syndrome;Drop attacks;Drug withdrawal convulsions;Dyspnoea;Early infantile epileptic encephalopathy with burst-suppression;Eclampsia;Eczema herpeticum;Embolia cutis medicamentosa;Embolic cerebellar infarction;Embolic cerebral infarction;Embolic pneumonia;Embolic stroke;Embolism;Embolism arterial;Embolism venous;Encephalitis;Encephalitis allergic;Encephalitis autoimmune;Encephalitis brain stem;Encephalitis haemorrhagic;Encephalitis periaxialis diffusa;Encephalitis post immunisation;Encephalomyelitis;Encephalopathy;Endocrine disorder;Endocrine ophthalmopathy;Endotracheal intubation;Enteritis;Enteritis leukopenic;Enterobacter pneumonia;Enterocolitis;Enteropathic spondylitis;Eosinopenia;Eosinophilic

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

CONFIDENTIAL

Page 3

FDA-CBER-2021-5683-0000085

Page 32

fasciitis;Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis;Eosinophilic oesophagitis;Epidermolysis;Epilepsy;Epilepsy surgery;Epilepsy with myoclonic-atonic seizures;Epileptic aura;Epileptic psychosis;Erythema;Erythema induratum;Erythema multiforme;Erythema nodosum;Evans syndrome;Exanthema subitum;Expanded disability status scale score decreased;Expanded disability status scale score increased;Exposure to communicable disease;Exposure to SARS-CoV-2;Eye oedema;Eye pruritus;Eye swelling;Eyelid oedema;Face oedema;Facial paralysis;Facial paresis;Faciobrachial dystonic seizure;Fat embolism;Febrile convulsion;Febrile infection-related epilepsy syndrome;Febrile neutropenia;Felty's syndrome;Femoral artery embolism;Fibrillary glomerulonephritis;Fibromyalgia;Flushing;Foaming at mouth;Focal cortical resection;Focal dyscognitive seizures;Foetal distress syndrome;Foetal placental thrombosis;Foetor hepaticus;Foreign body embolism;Frontal lobe epilepsy;Fulminant type 1 diabetes mellitus;Galactose elimination capacity test abnormal;Galactose elimination capacity test decreased;Gamma-glutamyltransferase abnormal;Gamma-glutamyltransferase increased;Gastritis herpes;Gastrointestinal amyloidosis;Gelastic seizure;Generalised onset non-motor seizure;Generalised tonic-clonic seizure;Genital herpes;Genital herpes simplex;Genital herpes zoster;Giant cell arteritis;Glomerulonephritis;Glomerulonephritis membranoproliferative;Glomerulonephritis membranous;Glomerulonephritis rapidly progressive;Glossopharyngeal nerve paralysis;Glucose transporter type 1 deficiency syndrome;Glutamate dehydrogenase increased;Glycocholic acid increased;GM2 gangliosidosis;Goodpasture's syndrome;Graft thrombosis;Granulocytopenia;Granulocytopenia neonatal;Granulomatosis with polyangiitis;Granulomatous dermatitis;Grey matter heterotopia;Guanase increased;Guillain-Barre syndrome;Haemolytic anaemia;Haemophagocytic lymphohistiocytosis;Haemorrhage;Haemorrhagic ascites;Haemorrhagic disorder;Haemorrhagic pneumonia;Haemorrhagic varicella syndrome;Haemorrhagic vasculitis;Hantavirus pulmonary infection;Hashimoto's encephalopathy;Hashitoxicosis;Hemimegalencephaly;Henoch-Schonlein purpura;Henoch-Schonlein purpura nephritis;Hepaplastin abnormal;Hepaplastin decreased;Heparin-induced thrombocytopenia;Hepatic amyloidosis;Hepatic artery embolism;Hepatic artery flow decreased;Hepatic artery thrombosis;Hepatic enzyme abnormal;Hepatic enzyme decreased;Hepatic enzyme increased;Hepatic fibrosis marker abnormal;Hepatic fibrosis marker increased;Hepatic function abnormal;Hepatic hydrothorax;Hepatic hypertrophy;Hepatic hypoperfusion;Hepatic lymphocytic infiltration;Hepatic mass;Hepatic pain;Hepatic sequestration;Hepatic vascular resistance increased;Hepatic vascular thrombosis;Hepatic vein embolism;Hepatic vein thrombosis;Hepatic venous pressure gradient abnormal;Hepatic venous pressure gradient increased;Hepatitis;Hepatobiliary scan abnormal;Hepatomegaly;Hepatosplenomegaly;Hereditary angioedema with C1 esterase inhibitor deficiency;Herpes dermatitis;Herpes gestationis;Herpes oesophagitis;Herpes ophthalmic;Herpes pharyngitis;Herpes sepsis;Herpes simplex;Herpes simplex cervicitis;Herpes simplex colitis;Herpes simplex encephalitis;Herpes simplex gastritis;Herpes simplex hepatitis;Herpes simplex meningitis;Herpes simplex meningoencephalitis;Herpes simplex meningomyelitis;Herpes simplex necrotising retinopathy;Herpes simplex oesophagitis;Herpes simplex otitis externa;Herpes simplex pharyngitis;Herpes simplex pneumonia;Herpes simplex reactivation;Herpes simplex sepsis;Herpes simplex viraemia;Herpes simplex virus conjunctivitis neonatal;Herpes simplex visceral;Herpes virus

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

infection;Herpes zoster;Herpes zoster cutaneous disseminated;Herpes zoster infection neurological;Herpes zoster meningitis;Herpes zoster meningoencephalitis;Herpes zoster meningomyelitis;Herpes zoster meningoradiculitis;Herpes zoster necrotising retinopathy;Herpes zoster oticus;Herpes zoster pharyngitis;Herpes zoster reactivation;Herpetic radiculopathy;Histone antibody positive;Hoigne's syndrome;Human herpesvirus 6 encephalitis;Human herpesvirus 6 infection;Human herpesvirus 6 infection reactivation;Human herpesvirus 7 infection;Human herpesvirus 8 infection;Hyperammonaemia;Hyperbilirubinaemia;Hypercholia;Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal;Hyperglycaemic seizure;Hypersensitivity;Hypersensitivity vasculitis;Hyperthyroidism;Hypertransaminaemia;Hyperventilation;Hypoalbuminaemia;Hypocalcaemic seizure;Hypogammaglobulinaemia;Hypoglossal nerve paralysis;Hypoglossal nerve paresis;Hypoglycaemic seizure;Hyponatraemic seizure;Hypotension;Hypotensive crisis;Hypothenar hammer syndrome;Hypothyroidism;Hypoxia;Idiopathic CD4 lymphocytopenia;Idiopathic generalised epilepsy;Idiopathic interstitial pneumonia;Idiopathic neutropenia;Idiopathic pulmonary fibrosis;IgA nephropathy;IgM nephropathy;IIIrd nerve paralysis;IIIrd nerve paresis;Iliac artery embolism;Immune thrombocytopenia;Immune-mediated adverse reaction;Immune-mediated cholangitis;Immune-mediated cholestasis;Immune-mediated cytopenia;Immune-mediated encephalitis;Immune-mediated encephalopathy;Immune-mediated endocrinopathy;Immune-mediated enterocolitis;Immune-mediated gastritis;Immune-mediated hepatic disorder;Immune-mediated hepatitis;Immune-mediated hyperthyroidism;Immune-mediated hypothyroidism;Immune-mediated myocarditis;Immune-mediated myositis;Immune-mediated nephritis;Immune-mediated neuropathy;Immune-mediated pancreatitis;Immune-mediated pneumonitis;Immune-mediated renal disorder;Immune-mediated thyroiditis;Immune-mediated uveitis;Immunoglobulin G4 related disease;Immunoglobulins abnormal;Implant site thrombosis;Inclusion body myositis;Infantile genetic agranulocytosis;Infantile spasms;Infected vasculitis;Infective thrombosis;Inflammation;Inflammatory bowel disease;Infusion site thrombosis;Infusion site vasculitis;Injection site thrombosis;Injection site urticaria;Injection site vasculitis;Instillation site thrombosis;Insulin autoimmune syndrome;Interstitial granulomatous dermatitis;Interstitial lung disease;Intracardiac mass;Intracardiac thrombus;Intracranial pressure increased;Intrapericardial thrombosis;Intrinsic factor antibody abnormal;Intrinsic factor antibody positive;IPEX syndrome;Irregular breathing;IRVAN syndrome;IVth nerve paralysis;IVth nerve paresis;JC polyomavirus test positive;JC virus CSF test positive;Jeavons syndrome;Jugular vein embolism;Jugular vein thrombosis;Juvenile idiopathic arthritis;Juvenile myoclonic epilepsy;Juvenile polymyositis;Juvenile psoriatic arthritis;Juvenile spondyloarthritis;Kaposi sarcoma inflammatory cytokine syndrome;Kawasaki's disease;Kayser-Fleischer ring;Keratoderma blenorrhagica;Ketosis-prone diabetes mellitus;Kounis syndrome;Lafora's myoclonic epilepsy;Lamb's excrescences;Laryngeal dyspnoea;Laryngeal oedema;Laryngeal rheumatoid arthritis;Laryngospasm;Laryngotracheal oedema;Latent autoimmune diabetes in adults;LE cells present;Lemierre syndrome;Lennox-Gastaut syndrome;Leucine aminopeptidase increased;Leukoencephalomyelitis;Leukoencephalopathy;Leukopenia;Leukopenia neonatal;Lewis-Sumner syndrome;Lhermitte's sign;Lichen planopilaris;Lichen planus;Lichen sclerosus;Limbic encephalitis;Linear IgA disease;Lip oedema;Lip swelling;Liver function test abnormal;Liver function test decreased;Liver function test increased;Liver induration;Liver injury;Liver iron concentration abnormal;Liver iron concentration

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

CONFIDENTIAL

Page 5

FDA-CBER-2021-5683-0000087

Page 34

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

increased;Liver opacity;Liver palpable;Liver sarcoidosis;Liver scan abnormal;Liver tenderness;Low birth weight baby;Lower respiratory tract herpes infection;Lower respiratory tract infection;Lower respiratory tract infection viral;Lung abscess;Lupoid hepatic cirrhosis;Lupus cystitis;Lupus encephalitis;Lupus endocarditis;Lupus enteritis;Lupus hepatitis;Lupus myocarditis;Lupus myositis;Lupus nephritis;Lupus pancreatitis;Lupus pleurisy;Lupus pneumonitis;Lupus vasculitis;Lupus-like syndrome;Lymphocytic hypophysitis;Lymphocytopenia neonatal;Lymphopenia;MAGIC syndrome;Magnetic resonance imaging liver abnormal;Magnetic resonance proton density fat fraction measurement;Mahler sign;Manufacturing laboratory analytical testing issue;Manufacturing materials issue;Manufacturing production issue;Marburg's variant multiple sclerosis;Marchiafava-Bignami disease;Marine Lenhart syndrome;Mastocytic enterocolitis;Maternal exposure during pregnancy;Medical device site thrombosis;Medical device site vasculitis;MELAS syndrome;Meningitis;Meningitis aseptic;Meningitis herpes;Meningoencephalitis herpes simplex neonatal;Meningoencephalitis herpetic;Meningomyelitis herpes;MERS-CoV test;MERS-CoV test negative;MERS-CoV test positive;Mesangioproliferative glomerulonephritis;Mesenteric artery embolism;Mesenteric artery thrombosis;Mesenteric vein thrombosis;Metapneumovirus infection;Metastatic cutaneous Crohn's disease;Metastatic pulmonary embolism;Microangiopathy;Microembolism;Microscopic polyangiitis;Middle East respiratory syndrome;Migraine-triggered seizure;Miliary pneumonia;Miller Fisher syndrome;Mitochondrial aspartate aminotransferase increased;Mixed connective tissue disease;Model for end stage liver disease score abnormal;Model for end stage liver disease score increased;Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine;Molybdenum cofactor deficiency;Monocytopenia;Mononeuritis;Mononeuropathy multiplex;Morphoea;Morvan syndrome;Mouth swelling;Moyamoya disease;Multifocal motor neuropathy;Multiple organ dysfunction syndrome;Multiple sclerosis;Multiple sclerosis relapse;Multiple sclerosis relapse prophylaxis;Multiple subpial transection;Multisystem inflammatory syndrome in children;Muscular sarcoidosis;Myasthenia gravis;Myasthenia gravis crisis;Myasthenia gravis neonatal;Myasthenic syndrome;Myelitis;Myelitis transverse;Myocardial infarction;Myocarditis;Myocarditis post infection;Myoclonic epilepsy;Myoclonic epilepsy and ragged-red fibres;Myokymia;Myositis;Narcolepsy;Nasal herpes;Nasal obstruction;Necrotising herpetic retinopathy;Neonatal Crohn's disease;Neonatal epileptic seizure;Neonatal lupus erythematosus;Neonatal mucocutaneous herpes simplex;Neonatal pneumonia;Neonatal seizure;Nephritis;Nephrogenic systemic fibrosis;Neuralgic amyotrophy;Neuritis;Neuritis cranial;Neuromyelitis optica pseudo relapse;Neuromyelitis optica spectrum disorder;Neuromyotonia;Neuronal neuropathy;Neuropathy peripheral;Neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa syndrome;Neuropsychiatric lupus;Neurosarcoidosis;Neutropenia;Neutropenia neonatal;Neutropenic colitis;Neutropenic infection;Neutropenic sepsis;Nodular rash;Nodular vasculitis;Noninfectious myelitis;Noninfective encephalitis;Noninfective encephalomyelitis;Noninfective oophoritis;Obstetrical pulmonary embolism;Occupational exposure to communicable disease;Occupational exposure to SARS-CoV-2;Ocular hyperaemia;Ocular myasthenia;Ocular pemphigoid;Ocular sarcoidosis;Ocular vasculitis;Oculofacial paralysis;Oedema;Oedema blister;Oedema due to hepatic disease;Oedema mouth;Oesophageal achalasia;Ophthalmic artery thrombosis;Ophthalmic herpes simplex;Ophthalmic herpes zoster;Ophthalmic vein thrombosis;Optic neuritis;Optic

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

CONFIDENTIAL

Page 6

FDA-CBER-2021-5683-0000088

Page 35

neuropathy;Optic perineuritis;Oral herpes;Oral lichen planus;Oropharyngeal oedema;Oropharyngeal spasm;Oropharyngeal swelling;Osmotic demyelination syndrome;Ovarian vein thrombosis;Overlap syndrome;Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection;Paget-Schroetter syndrome;Palindromic rheumatism;Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis;Palmoplantar keratoderma;Palpable purpura;Pancreatitis;Panencephalitis;Papillophlebitis;Paracancerous pneumonia;Paradoxical embolism;Parainfluenzae viral laryngotracheobronchitis;Paraneoplastic dermatomyositis;Paraneoplastic pemphigus;Paraneoplastic thrombosis;Paresis cranial nerve;Parietal cell antibody positive;Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria;Partial seizures;Partial seizures with secondary generalisation;Patient isolation;Pelvic venous thrombosis;Pemphigoid;Pemphigus;Penile vein thrombosis;Pericarditis;Pericarditis lupus;Perihepatic discomfort;Periorbital oedema;Periorbital swelling;Peripheral artery thrombosis;Peripheral embolism;Peripheral ischaemia;Peripheral vein thrombus extension;Periportal oedema;Peritoneal fluid protein abnormal;Peritoneal fluid protein decreased;Peritoneal fluid protein increased;Peritonitis lupus;Pernicious anaemia;Petit mal epilepsy;Pharyngeal oedema;Pharyngeal swelling;Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta;Placenta praevia;Pleuroparenchymal fibroelastosis;Pneumobilia;Pneumonia;Pneumonia adenoviral;Pneumonia cytomegaloviral;Pneumonia herpes viral;Pneumonia influenzal;Pneumonia measles;Pneumonia mycoplasmal;Pneumonia necrotising;Pneumonia parainfluenzae viral;Pneumonia respiratory syncytial viral;Pneumonia viral;POEMS syndrome;Polyarteritis nodosa;Polyarthritis;Polychondritis;Polyglandular autoimmune syndrome type I;Polyglandular autoimmune syndrome type II;Polyglandular autoimmune syndrome type III;Polyglandular disorder;Polymicrogyria;Polymyalgia rheumatica;Polymyositis;Polyneuropathy;Polyneuropathy idiopathic progressive;Portal pyaemia;Portal vein embolism;Portal vein flow decreased;Portal vein pressure increased;Portal vein thrombosis;Portosplenomesenteric venous thrombosis;Post procedural hypotension;Post procedural pneumonia;Post procedural pulmonary embolism;Post stroke epilepsy;Post stroke seizure;Post thrombotic retinopathy;Post thrombotic syndrome;Post viral fatigue syndrome;Postictal headache;Postictal paralysis;Postictal psychosis;Postictal state;Postoperative respiratory distress;Postoperative respiratory failure;Postoperative thrombosis;Postpartum thrombosis;Postpartum venous thrombosis;Postpericardiotomy syndrome;Post-traumatic epilepsy;Postural orthostatic tachycardia syndrome;Precerebral artery thrombosis;Pre-eclampsia;Preictal state;Premature labour;Premature menopause;Primary amyloidosis;Primary biliary cholangitis;Primary progressive multiple sclerosis;Procedural shock;Proctitis herpes;Proctitis ulcerative;Product availability issue;Product distribution issue;Product supply issue;Progressive facial hemiatrophy;Progressive multifocal leukoencephalopathy;Progressive multiple sclerosis;Progressive relapsing multiple sclerosis;Prosthetic cardiac valve thrombosis;Pruritus;Pruritus allergic;Pseudovasculitis;Psoriasis;Psoriatic arthropathy;Pulmonary amyloidosis;Pulmonary artery thrombosis;Pulmonary embolism;Pulmonary fibrosis;Pulmonary haemorrhage;Pulmonary microemboli;Pulmonary oil microembolism;Pulmonary renal syndrome;Pulmonary sarcoidosis;Pulmonary sepsis;Pulmonary thrombosis;Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy;Pulmonary vasculitis;Pulmonary veno-occlusive disease;Pulmonary venous thrombosis;Pyoderma gangrenosum;Pyostomatitis vegetans;Pyrexia;Quarantine;Radiation leukopenia;Radiculitis

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

brachial;Radiologically isolated syndrome;Rash;Rash erythematous;Rash pruritic;Rasmussen encephalitis;Raynaud's phenomenon;Reactive capillary endothelial proliferation;Relapsing multiple sclerosis;Relapsing-remitting multiple sclerosis;Renal amyloidosis;Renal arteritis;Renal artery thrombosis;Renal embolism;Renal failure;Renal vascular thrombosis;Renal vasculitis;Renal vein embolism;Renal vein thrombosis;Respiratory arrest;Respiratory disorder;Respiratory distress;Respiratory failure;Respiratory paralysis;Respiratory syncytial virus bronchiolitis;Respiratory syncytial virus bronchitis;Retinal artery embolism;Retinal artery occlusion;Retinal artery thrombosis;Retinal vascular thrombosis;Retinal vasculitis;Retinal vein occlusion;Retinal vein thrombosis;Retinol binding protein decreased;Retinopathy;Retrograde portal vein flow;Retroperitoneal fibrosis;Reversible airways obstruction;Reynold's syndrome;Rheumatic brain disease;Rheumatic disorder;Rheumatoid arthritis;Rheumatoid factor increased;Rheumatoid factor positive;Rheumatoid factor quantitative increased;Rheumatoid lung;Rheumatoid neutrophilic dermatosis;Rheumatoid nodule;Rheumatoid nodule removal;Rheumatoid scleritis;Rheumatoid vasculitis;Saccadic eye movement;SAPHO syndrome;Sarcoidosis;SARS-CoV-1 test;SARS-CoV-1 test negative;SARS-CoV-1 test positive;SARS-CoV-2 antibody test;SARS-CoV-2 antibody test negative;SARS-CoV-2 antibody test positive;SARS-CoV-2 carrier;SARS-CoV-2 sepsis;SARS-CoV-2 test;SARS-CoV-2 test false negative;SARS-CoV-2 test false positive;SARS-CoV-2 test negative;SARS-CoV-2 test positive;SARS-CoV-2 viraemia;Satoyoshi syndrome;Schizencephaly;Scleritis;Sclerodactylia;Scleroderma;Scleroderma associated digital ulcer;Scleroderma renal crisis;Scleroderma-like reaction;Secondary amyloidosis;Secondary cerebellar degeneration;Secondary progressive multiple sclerosis;Segmented hyalinising vasculitis;Seizure;Seizure anoxic;Seizure cluster;Seizure like phenomena;Seizure prophylaxis;Sensation of foreign body;Septic embolus;Septic pulmonary embolism;Severe acute respiratory syndrome;Severe myoclonic epilepsy of infancy;Shock;Shock symptom;Shrinking lung syndrome;Shunt thrombosis;Silent thyroiditis;Simple partial seizures;Sjogren's syndrome;Skin swelling;SLE arthritis;Smooth muscle antibody positive;Sneezing;Spinal artery embolism;Spinal artery thrombosis;Splenic artery thrombosis;Splenic embolism;Splenic thrombosis;Splenic vein thrombosis;Spondylitis;Spondyloarthropathy;Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome;Status epilepticus;Stevens-Johnson syndrome;Stiff leg syndrome;Stiff person syndrome;Stillbirth;Still's disease;Stoma site thrombosis;Stoma site vasculitis;Stress cardiomyopathy;Stridor;Subacute cutaneous lupus erythematosus;Subacute endocarditis;Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy;Subclavian artery embolism;Subclavian artery thrombosis;Subclavian vein thrombosis;Sudden unexplained death in epilepsy;Superior sagittal sinus thrombosis;Susac's syndrome;Suspected COVID-19;Swelling;Swelling face;Swelling of eyelid;Swollen tongue;Sympathetic ophthalmia;Systemic lupus erythematosus;Systemic lupus erythematosus disease activity index abnormal;Systemic lupus erythematosus disease activity index decreased;Systemic lupus erythematosus disease activity index increased;Systemic lupus erythematosus rash;Systemic scleroderma;Systemic sclerosis pulmonary;Tachycardia;Tachypnoea;Takayasu's arteritis;Temporal lobe epilepsy;Terminal ileitis;Testicular autoimmunity;Throat tightness;Thromboangiitis obliterans;Thrombocytopenia;Thrombocytopenic purpura;Thrombophlebitis;Thrombophlebitis migrans;Thrombophlebitis

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

CONFIDENTIAL

Page 8

FDA-CBER-2021-5683-0000090

Page 37

BNT162b2

5.3.6 Cumulative Analysis of Post-authorization Adverse Event Reports

neonatal;Thrombophlebitis septic;Thrombophlebitis superficial;Thromboplastin antibody positive;Thrombosis;Thrombosis corpora cavernosa;Thrombosis in device;Thrombosis mesenteric vessel;Thrombotic cerebral infarction;Thrombotic microangiopathy;Thrombotic stroke;Thrombotic thrombocytopenic purpura;Thyroid disorder;Thyroid stimulating immunoglobulin increased;Thyroiditis;Tongue amyloidosis;Tongue biting;Tongue oedema;Tonic clonic movements;Tonic convulsion;Tonic posturing;Topectomy;Total bile acids increased;Toxic epidermal necrolysis;Toxic leukoencephalopathy;Toxic oil syndrome;Tracheal obstruction;Tracheal oedema;Tracheobronchitis;Tracheobronchitis mycoplasmal;Tracheobronchitis viral;Transaminases abnormal;Transaminases increased;Transfusion-related alloimmune neutropenia;Transient epileptic amnesia;Transverse sinus thrombosis;Trigeminal nerve paresis;Trigeminal neuralgia;Trigeminal palsy;Truncus coeliacus thrombosis;Tuberous sclerosis complex;Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome;Tumefactive multiple sclerosis;Tumour embolism;Tumour thrombosis;Type 1 diabetes mellitus;Type I hypersensitivity;Type III immune complex mediated reaction;Uhthoff's phenomenon;Ulcerative keratitis;Ultrasound liver abnormal;Umbilical cord thrombosis;Uncinate fits;Undifferentiated connective tissue disease;Upper airway obstruction;Urine bilirubin increased;Urobilinogen urine decreased;Urobilinogen urine increased;Urticaria;Urticaria papular;Urticarial vasculitis;Uterine rupture;Uveitis;Vaccination site thrombosis;Vaccination site vasculitis;Vagus nerve paralysis;Varicella;Varicella keratitis;Varicella post vaccine;Varicella zoster gastritis;Varicella zoster oesophagitis;Varicella zoster pneumonia;Varicella zoster sepsis;Varicella zoster virus infection;Vasa praevia;Vascular graft thrombosis;Vascular pseudoaneurysm thrombosis;Vascular purpura;Vascular stent thrombosis;Vasculitic rash;Vasculitic ulcer;Vasculitis;Vasculitis gastrointestinal;Vasculitis necrotising;Vena cava embolism;Vena cava thrombosis;Venous intravasation;Venous recanalisation;Venous thrombosis;Venous thrombosis in pregnancy;Venous thrombosis limb;Venous thrombosis neonatal;Vertebral artery thrombosis;Vessel puncture site thrombosis;Visceral venous thrombosis;VIth nerve paralysis;VIth nerve paresis;Vitiligo;Vocal cord paralysis;Vocal cord paresis;Vogt-Koyanagi-Harada disease;Warm type haemolytic anaemia;Wheezing;White nipple sign;XIth nerve paralysis;X-ray hepatobiliary abnormal;Young's syndrome;Zika virus associated Guillain Barre syndrome.

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study



Anika Singanayagam*, Seran Hakki*, Jake Dunning*, Kieran J Madon, Michael A Crone, Aleksandra Koycheva, Nieves Derqui-Fernandez, Jack L Barnett, Michael G Whitfield, Robert Varro, Andre Charlett, Rhia Kundu, Joe Fenn, Jessica Cutajar, Valerie Quinn, Emily Conibear, Wendy Barclay, Paul S Freemont, Graham P Taylor, Shazaad Ahmad, Maria Zambon, Neil M Ferguson†, Ajit Lalvani‡, on behalf of the ATACCC Study Investigators‡

Summary

Background The SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant is highly transmissible and spreading globally, including in populations with high vaccination rates. We aimed to investigate transmission and viral load kinetics in vaccinated and unvaccinated individuals with mild delta variant infection in the community.

Methods Between Sept 13, 2020, and Sept 15, 2021, 602 community contacts (identified via the UK contract-tracing system) of 471 UK COVID-19 index cases were recruited to the Assessment of Transmission and Contagiousness of COVID-19 in Contacts cohort study and contributed 8145 upper respiratory tract samples from daily sampling for up to 20 days. Household and non-household exposed contacts aged 5 years or older were eligible for recruitment if they could provide informed consent and agree to self-swabbing of the upper respiratory tract. We analysed transmission risk by vaccination status for 231 contacts exposed to 162 epidemiologically linked delta variant-infected index cases. We compared viral load trajectories from fully vaccinated individuals with delta infection (n=29) with unvaccinated individuals with delta (n=16), alpha (B.1.1.7; n=39), and pre-alpha (n=49) infections. Primary outcomes for the epidemiological analysis were to assess the secondary attack rate (SAR) in household contacts stratified by contact vaccination status and the index cases' vaccination status. Primary outcomes for the viral load kinetics analysis were to detect differences in the peak viral load, viral growth rate, and viral decline rate between participants according to SARS-CoV-2 variant and vaccination status.

Findings The SAR in household contacts exposed to the delta variant was 25% (95% CI 18–33) for fully vaccinated individuals compared with 38% (24–53) in unvaccinated individuals. The median time between second vaccine dose and study recruitment in fully vaccinated contacts was longer for infected individuals (median 101 days [IQR 74–120]) than for uninfected individuals (64 days [32–97], p=0.001). SAR among household contacts exposed to fully vaccinated index cases was similar to household contacts exposed to unvaccinated index cases (25% [95% CI 15–35] for vaccinated vs 23% [15–31] for unvaccinated). 12 (39%) of 31 infections in fully vaccinated household contacts arose from fully vaccinated epidemiologically linked index cases, further confirmed by genomic and virological analysis in three index case–contact pairs. Although peak viral load did not differ by vaccination status or variant type, it increased modestly with age (difference of 0.39 [95% credible interval –0.03 to 0.79] in peak log₁₀ viral load per mL between those aged 10 years and 50 years). Fully vaccinated individuals with delta variant infection had a faster (posterior probability >0.84) mean rate of viral load decline (0.95 log₁₀ copies per mL per day) than did unvaccinated individuals with pre-alpha (0.69), alpha (0.82), or delta (0.79) variant infections. Within individuals, faster viral load growth was correlated with higher peak viral load (correlation 0.42 [95% credible interval 0.13 to 0.65]) and slower decline (–0.44 [–0.67 to –0.18]).

Interpretation Vaccination reduces the risk of delta variant infection and accelerates viral clearance. Nonetheless, fully vaccinated individuals with breakthrough infections have peak viral load similar to unvaccinated cases and can efficiently transmit infection in household settings, including to fully vaccinated contacts. Host–virus interactions early in infection may shape the entire viral trajectory.

Funding National Institute for Health Research.

Copyright © 2021 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

Introduction

While the primary aim of vaccination is to protect individuals against severe COVID-19 disease and its

consequences, the extent to which vaccines reduce onward transmission of SARS-CoV-2 is key to containing the pandemic. This outcome depends on the ability of

Lancet Infect Dis 2021

Published Online
October 28, 2021
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00648-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00648-4)

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at thelancet.com/infection on November 2, 2021

See Online/Comment
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00690-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00690-3)

*Joint first authors

†Contributed equally

‡Investigators are listed at the end of the article

NIHR Health Protection Research Unit in Respiratory Infections, National Heart and Lung Institute

(A Singanayagam PhD, S Hakki PhD, K J Madon MSc, A Koycheva BSc,

N Derqui-Fernandez MSc,

J L Barnett MPhys,

M G Whitfield PhD, R Varro MSc,

R Kundu PhD, J Fenn PhD,

J Cutajar BSc, V Quinn BSc,

E Conibear MSc,

Prof A Lalvani DM), Department

of Infectious Disease

(A Singanayagam,

Prof W Barclay PhD,

Prof G P Taylor DSc,

M A Crone MBBCh,

Prof P S Freemont PhD), NIHR

Health Protection Research Unit

in Modelling and Health

Economics, MRC Centre for

Global Infectious Disease

Analysis, Jameel Institute

(Prof N M Ferguson DPhil), and

UK Dementia Research Institute

Centre for Care Research

and Technology

(M A Crone, Prof P S Freemont),

Imperial College London,

London, UK; NIHR Health

Protection Research Unit in

Emerging and Zoonotic

Infections, University of Oxford,

Oxford, UK (J Dunning PhD);

London Biofoundry, Imperial College Translation and Innovation Hub, London, UK (M A Crone, Prof P S Freemont); National Infection Service (A Singanayagam, J Dunning, Prof M Zambon FRCPATH) and Data and Analytical Services (A Charlett PhD), Public Health England, London, UK; Department of Virology, Manchester Medical Microbiology Partnership, Manchester Foundation Trust, Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester, UK (S Ahmad FRCPATH)

Correspondence to: Prof Ajit Lalvani, NIHR Health Protection Research Unit in Respiratory Infections, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, W2 1PG, UK a.lalvani@imperial.ac.uk

Research in context

Evidence before this study

The SARS-CoV-2 delta variant is spreading globally, including in populations with high vaccination coverage. While vaccination remains highly effective at attenuating disease severity and preventing death, vaccine effectiveness against infection is reduced for delta. Determining the extent of transmission from vaccinated delta-infected individuals to their vaccinated contacts is a public health priority. Comparing the upper respiratory tract (URT) viral load kinetics of delta infections with those of other variants gives insight into potential mechanisms for its increased transmissibility. We searched PubMed and medRxiv for articles published between database inception and Sept 20, 2021, using search terms describing "SARS-CoV-2, delta variant, viral load, and transmission". Two studies longitudinally sampled the URT in vaccinated and unvaccinated delta variant-infected individuals to compare viral load kinetics. In a retrospective study of a cohort of hospitalised patients in Singapore, more rapid viral load decline was found in vaccinated individuals than unvaccinated cases. However, the unvaccinated cases in this study had moderate-to-severe infection, which is known to be associated with prolonged shedding. The second study longitudinally sampled professional USA sports players. Again, clearance of delta viral RNA in vaccinated cases was faster than in unvaccinated cases, but only 8% of unvaccinated cases had delta variant infection, complicating interpretation. Lastly, a report of a single-source nosocomial outbreak of a distinct delta sub-lineage in Vietnamese health-care workers plotted viral load kinetics (without comparison with unvaccinated delta infections) and demonstrated transmission between fully vaccinated health-care workers in the nosocomial setting. The findings might therefore not be generalisable beyond the particular setting and distinct viral sub-lineage investigated.

Added value of this study

The majority of SARS-CoV-2 transmission occurs in households, but transmission between fully vaccinated individuals in this

setting has not been shown to date. To ascertain secondary transmission with high sensitivity, we longitudinally followed index cases and their contacts (regardless of symptoms) in the community early after exposure to the delta variant of SARS-CoV-2, performing daily quantitative RT-PCR on URT samples for 14–20 days. We found that the secondary attack rate in fully vaccinated household contacts was high at 25%, but this value was lower than that of unvaccinated contacts (38%). Risk of infection increased with time in the 2–3 months since the second dose of vaccine. The proportion of infected contacts was similar regardless of the index cases' vaccination status. We observed transmission of the delta variant between fully vaccinated index cases and their fully vaccinated contacts in several households, confirmed by whole-genome sequencing. Peak viral load did not differ by vaccination status or variant type but did increase modestly with age. Vaccinated delta cases experienced faster viral load decline than did unvaccinated alpha or delta cases. Across study participants, faster viral load growth was correlated with higher peak viral load and slower decline, suggesting that host–virus interactions early in infection shape the entire viral trajectory. Since our findings are derived from community household contacts in a real-life setting, they are probably generalisable to the general population.

Implications of all the available evidence

Although vaccines remain highly effective at preventing severe disease and deaths from COVID-19, our findings suggest that vaccination is not sufficient to prevent transmission of the delta variant in household settings with prolonged exposures. Our findings highlight the importance of community studies to characterise the epidemiological phenotype of new SARS-CoV-2 variants in increasingly highly vaccinated populations. Continued public health and social measures to curb transmission of the delta variant remain important, even in vaccinated individuals.

vaccines to protect against infection and the extent to which vaccination reduces the infectiousness of breakthrough infections.

Vaccination was found to be effective in reducing household transmission of the alpha variant (B.1.1.7) by 40–50%,¹ and infected, vaccinated individuals had lower viral load in the upper respiratory tract (URT) than infections in unvaccinated individuals,² which is indicative of reduced infectiousness.^{3,4} However, the delta variant (B.1.617.2), which is more transmissible than the alpha variant,^{5,6} is now the dominant strain worldwide. After a large outbreak in India, the UK was one of the first countries to report a sharp rise in delta variant infection. Current vaccines remain highly effective at preventing admission to hospital and death from delta infection.⁷ However, vaccine effectiveness against infection is reduced for delta, compared with alpha,^{8,9} and the delta variant

continues to cause a high burden of cases even in countries with high vaccination coverage. Data are scarce on the risk of community transmission of delta from vaccinated individuals with mild infections.

Here, we report data from a UK community-based study, the Assessment of Transmission and Contagiousness of COVID-19 in Contacts (ATACCC) study, in which ambulatory close contacts of confirmed COVID-19 cases underwent daily, longitudinal URT sampling, with collection of associated clinical and epidemiological data. We aimed to quantify household transmission of the delta variant and assess the effect of vaccination status on contacts' risk of infection and index cases' infectiousness, including (1) households with unvaccinated contacts and index cases and (2) households with fully vaccinated contacts and fully vaccinated index cases. We also compared sequentially sampled

URT viral RNA trajectories from individuals with non-severe delta, alpha, and pre-alpha SARS-CoV-2 infections to infer the effects of SARS-CoV-2 variant status—and, for delta infections, vaccination status—on transmission potential.

Methods

Study design and participants

ATACCC is an observational longitudinal cohort study of community contacts of SARS-CoV-2 cases. Contacts of symptomatic PCR-confirmed index cases notified to the UK contact-tracing system (National Health Service Test and Trace) were asked if they would be willing to be contacted by Public Health England to discuss participation in the study. All contacts notified within 5 days of index case symptom onset were selected to be contacted within our recruitment capacity. Household and non-household contacts aged 5 years or older were eligible for recruitment if they could provide written informed consent and agree to self-swabbing of the URT. Further details on URT sampling are given in the appendix (p 13).

The ATACCC study is separated into two study arms, ATACCC1 and ATACCC2, which were designed to capture different waves of the SARS-CoV-2 pandemic. In ATACCC1, which investigated alpha variant and pre-alpha cases in Greater London, only contacts were recruited between Sept 13, 2020, and March 13, 2021. ATACCC1 included a pre-alpha wave (September to November, 2020) and an alpha wave (December, 2020, to March, 2021). In ATACCC2, the study was relaunched specifically to investigate delta variant cases in Greater London and Bolton, and both index cases and contacts were recruited between May 25, and Sept 15, 2021. Early recruitment was focused in West London and Bolton because UK incidence of the delta variant was highest in these areas.¹⁰ Based on national and regional surveillance data, community transmission was moderate-to-high throughout most of our recruitment period.

This study was approved by the Health Research Authority. Written informed consent was obtained from all participants before enrolment. Parents and caregivers gave consent for children.

Data collection

Demographic information was collected by the study team on enrolment. The date of exposure for non-household contacts was obtained from Public Health England. COVID-19 vaccination history was determined from the UK National Immunisation Management System, general practitioner records, and self-reporting by study participants. We defined a participant as unvaccinated if they had not received a single dose of a COVID-19 vaccine at least 7 days before enrolment, partially vaccinated if they had received one vaccine dose at least 7 days before study enrolment, and fully vaccinated if they had received two doses of a COVID-19 vaccine at least 7 days before

study enrolment. Previous literature was used to determine the 7-day threshold for defining vaccination status.^{11–13} We also did sensitivity analyses using a 14-day threshold. The time interval between vaccination and study recruitment was calculated. We used WHO criteria¹⁴ to define symptomatic status up to the day of study recruitment. Symptomatic status for incident cases—participants who were PCR-negative at enrolment and subsequently tested positive—was defined from the day of the first PCR-positive result.

Laboratory procedures

SARS-CoV-2 quantitative RT-PCR, conversion of ORF1ab and envelope (E-gene) cycle threshold values to viral genome copies, whole-genome sequencing, and lineage assignments are described in the appendix (pp 13–14).

Outcomes

Primary outcomes for the epidemiological analysis were to assess the secondary attack rate (SAR) in household contacts stratified by contact vaccination status and the index cases' vaccination status. Primary outcomes for the viral load kinetics analysis were to detect differences in the peak viral load, viral growth rate, and viral decline rate between participants infected with pre-alpha versus alpha versus delta variants and between unvaccinated delta-infected participants and vaccinated delta-infected participants.

We assessed vaccine effectiveness and susceptibility to SARS-CoV-2 infection stratified by time elapsed since receipt of second vaccination as exploratory analyses.

Statistical analysis

To model viral kinetics, we used a simple phenomenological model of viral titre¹⁵ during disease pathogenesis. Viral kinetic parameters were estimated on a participant-specific basis using a Bayesian hierarchical model to fit this model to the entire dataset of sequential cycle threshold values measured for all participants. For the 19 participants who were non-household contacts of index cases and had a unique date of exposure, the cycle threshold data were supplemented by a pseudo-absence data point (ie, undetectable virus) on the date of exposure. Test accuracy and model misspecification were modelled with a mixture model by assuming there was a probability p of a test giving an observation drawn from a (normal) error distribution and probability $1-p$ of it being drawn from the true distribution.

The hierarchical structure was represented by grouping participants based on the infecting variant and their vaccination status. A single-group model was fitted, which implicitly assumes that viral kinetic parameters vary by individual but not by variant or vaccination status. A four-group model was also explored, where groups 1, 2, 3, and 4 represent pre-alpha, alpha, unvaccinated delta, and fully vaccinated delta, respectively. We fitted a correlation matrix between

See Online for appendix

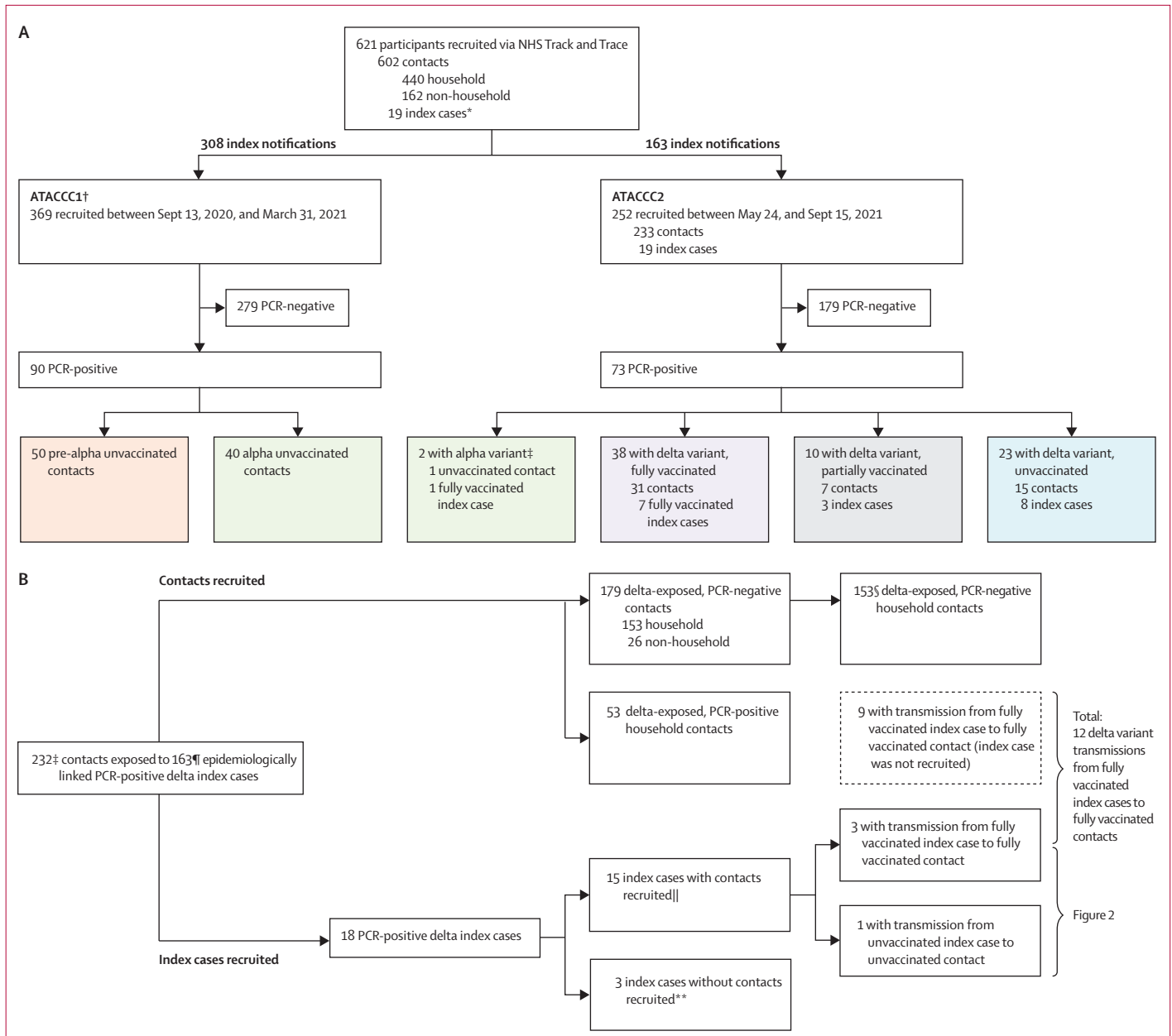


Figure 1: Recruitment, SARS-CoV-2 infection, variant status, and vaccination history for ATACCC study participants

(A) Study recruitment and variant status confirmed by whole-genome sequencing (ATACCC1 and ATACCC2 combined). (B) ATACCC2: delta-exposed contacts included in secondary attack rate calculation (table 1) and transmission assessment (table 2). NHS=National Health Service. * All index cases were from ATACCC2. † All contacts. ‡ The two earliest PCR-positive cases from the ATACCC2 cohort (one index case and one contact) were confirmed as having the alpha variant on whole-genome sequencing (recruited on May 28, 2021). This alpha variant-exposed, PCR-positive contact is excluded from figure 1B. § One PCR-negative contact had no vaccination status data available and one PCR-negative contact's index case had no vaccination data available. ¶ Vaccination data were available for 138 index cases of 163. || The contacts of these 15 index cases are included within the 232 total contacts. ** These three index cases without contacts are only included in the viral load kinetics analysis (figure 3) and are not included in tables 1 and 2.

participant-specific kinetic parameters to allow us to examine whether there is within-group correlation between peak viral titre, viral growth rate, and viral decline rate. Our initial model selection, using leave-one-out cross-validation, selected a four-group hierarchical model with fitted correlation coefficients between individual-level parameters determining peak viral load

and viral load growth and decline rates (appendix p 5). However, resulting participant-specific estimates of peak viral load (but not growth and decline rates) showed a marked and significant correlation with age in the exploratory analysis, which motivated examination of models where mean peak viral load could vary with age. The most predictive model overall allowed mean viral

load growth and decline rates to vary across the four groups, with mean peak viral load common to all groups but assumed to vary linearly with the logarithm of age (appendix p 5). We present peak viral loads for the reference age of 50 years with 95% credible intervals (95% CrIs). 50 years was chosen as the reference age as it is typical of the ages of the cases in the whole dataset and the choice of reference age made no difference in the model fits or judgment of differences between the groups.

We computed group-level population means and within-sample group means of log peak viral titre, viral growth rate, and viral decline rate. Since posterior estimates of each of these variables are correlated across groups, overlap in the credible intervals of an estimate for one group with that for another group does not necessarily indicate no significant difference between those groups. We, therefore, computed posterior probabilities, pp , that these variables were larger for one group than another. For our model, Bayes factors can be computed as $pp/(1-pp)$. We only report population (group-level) posterior probabilities greater than 0.75 (corresponding to Bayes factors >3) as indicating at least moderate evidence of a difference.

For vaccine effectiveness, we defined the estimated effectiveness at preventing infection, regardless of symptoms, with delta in the household setting as $1 - \text{SAR (fully vaccinated)} / \text{SAR (unvaccinated)}$.

Role of the funding source

The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

Results

Between Sept 13, 2020, and Sept 15, 2021, 621 community-based participants (602 contacts and 19 index cases) from 471 index notifications were prospectively enrolled in the ATACCC1 and ATACCC2 studies, and contributed 8145 URT samples. Of these, ATACCC1 enrolled 369 contacts (arising from 308 index notifications), and ATACCC2 enrolled 233 contacts (arising from 163 index notifications) and 19 index cases. SARS-CoV-2 RNA was detected in 163 (26%) of the 621 participants. Whole-genome sequencing of PCR-positive cases confirmed that 71 participants had delta variant infection (18 index cases and 53 contacts), 42 had alpha variant infection (one index case and 41 contacts), and 50 had pre-alpha variant infection (all contacts; figure 1A).

Of 163 PCR-positive participants, 89 (55%) were female and 133 (82%) were White. Median age was 36 years (IQR 26–50). Sex, age, ethnicity, body-mass index (BMI) distribution, and the frequency of comorbidities were similar among those with delta, alpha, and pre-alpha infection, and for vaccinated and unvaccinated delta-infected participants, except for age and sex (appendix pp 2–3). There were fewer unvaccinated

	Total	PCR positive	PCR negative	SAR (95% CI)	p value
Contacts					
All	231	53	178	23 (18–29)	NA
Fully vaccinated	140	31	109	22 (16–30)	0.16
Unvaccinated	44	15	29	34 (22–49)	..
Partially vaccinated	47	7	40	15 (7–28)	NA
Household contacts					
All	205	53	152	26 (20–32)	NA
Fully vaccinated	126	31	95	25 (18–33)	0.17
Unvaccinated	40	15	25	38 (24–53)	..
Partially vaccinated	39	7	32	18 (9–33)	NA

χ^2 test was performed to calculate p values for differences in SAR between fully vaccinated and unvaccinated cases. One PCR-negative contact who withdrew from the study without vaccination status information was excluded. NA=not applicable. SAR=secondary attack rate.

Table 1: SAR in contacts of delta-exposed index cases recruited to the ATACCC2 study

females than males ($p=0.04$) and, as expected from the age-prioritisation of the UK vaccine roll-out, unvaccinated participants infected with the delta variant were significantly younger ($p<0.001$; appendix p 3). Median time between exposure to the index case and study enrolment was 4 days (IQR 4–5). All participants had non-severe ambulatory illness or were asymptomatic. The proportion of asymptomatic cases did not differ among fully vaccinated, partially vaccinated, and unvaccinated delta groups (appendix p 3).

No pre-alpha-infected and only one alpha-infected participant had received a COVID-19 vaccine before study enrolment. Of 71 delta-infected participants (of whom 18 were index cases), 23 (32%) were unvaccinated, ten (14%) were partially vaccinated, and 38 (54%) were fully vaccinated (figure 1A; appendix p 3). Of the 38 fully vaccinated delta-infected participants, 14 had received the BNT162b2 mRNA vaccine (Pfizer–BioNTech), 23 the ChAdOx1 nCoV-19 adenovirus vector vaccine (Oxford–AstraZeneca), and one the CoronaVac inactivated whole-virion vaccine (Sinovac).

It is highly probable that all but one of the 233 ATACCC2 contacts were exposed to the delta variant because they were recruited when the regional prevalence of delta was at least 90%, and mostly 95–99% (figure 1B).¹⁰ Of these, 206 (89%) were household contacts (in 127 households), and 26 (11%) were non-household contacts. Distributions of age, ethnicity, BMI, smoking status, and comorbidities were similar between PCR-positive and PCR-negative contacts (appendix p 4). The median time between second vaccine dose and study recruitment in fully vaccinated contacts with delta variant infection was 74 days (IQR 35–105; range 16–201), and this was significantly longer in PCR-positive contacts than in PCR-negative contacts (101 days [IQR 74–120] vs 64 days [32–97], respectively, $p=0.001$; appendix p 4). All 53 PCR-positive contacts were exposed in household settings and the SAR for all delta variant-exposed household contacts was 26% (95% CI 20–32). SAR was

	All household contacts (n=204)*	Fully vaccinated contacts (n=125)		Partially vaccinated contacts (n=39)		Unvaccinated contacts (n=40)	
		PCR positive (n=31)	PCR negative (n=94)	PCR positive (n=7)	PCR negative (n=32)	PCR positive (n=15)	PCR negative (n=25)
Fully vaccinated index cases (n=50)	69	12	31	1	8	4	13
Partially vaccinated index cases (n=25)	35	7	12	3	10	3	0
Unvaccinated index cases (n=63)	100	12	51	3	14	8	12

Non-household exposed contacts (n=24, all PCR negative) were excluded. One PCR-negative household contact who withdrew from the study without vaccination status information was excluded. One PCR-negative household contact who could not be linked to their index case was also excluded. *The rows below show the number of contacts exposed to each category of index case.

Table 2: Comparison of vaccination status of the 138 epidemiologically linked PCR-positive index cases for 204 delta variant-exposed household contacts

not significantly higher in unvaccinated (38%, 95% CI 24–53) than fully vaccinated (25%, 18–33) household contacts (table 1). We estimated vaccine effectiveness at preventing infection (regardless of symptoms) with delta in the household setting to be 34% (bootstrap 95% CI –15 to 60). Sensitivity analyses using a 14 day threshold for time since second vaccination to study recruitment to denote fully vaccinated did not materially affect our estimates of vaccine effectiveness or SAR (data not shown). Although precision is restricted by the small sample size, this estimate is broadly consistent with vaccine effectiveness estimates for delta variant infection based on larger datasets.^{9,16,17}

The vaccination status of 138 epidemiologically linked index cases of 204 delta variant-exposed household contacts was available (figure 1B, table 2). The SAR in household contacts exposed to fully vaccinated index cases was 25% (95% CI 15–35; 17 of 69), which is similar to the SAR in household contacts exposed to unvaccinated index cases (23% [15–31]; 23 of 100; table 2). The 53 PCR-positive contacts arose from household exposure to 39 PCR-positive index cases. Of these index cases who gave rise to secondary transmission, the proportion who were fully vaccinated (15 [38%] of 39) was similar to the proportion who were unvaccinated (16 [41%] of 39). The median number of days from the index cases' second vaccination to the day of recruitment for their respective contacts was 73 days (IQR 38–116). Time interval did not differ between index cases who transmitted infection to their contacts and those who did not (94 days [IQR 62–112] and 63 days [35–117], respectively; $p=0.43$).

18 of the 163 delta variant-infected index cases that led to contact enrolment were themselves recruited to ATACCC2 and serial URT samples were collected from them, allowing for more detailed virology and genome analyses. For 15 of these, their contacts were also recruited (13 household contacts and two non-household contacts). A corresponding PCR-positive household contact was identified for four of these 15 index cases (figure 1B). Genomic analysis showed that index–contact pairs were infected with the same delta variant sub-lineage in these instances, with one exception (figure 2A). In one household (number 4), an unvaccinated index case transmitted the delta variant to an unvaccinated contact,

while another partially vaccinated contact was infected with a different delta sub-lineage (which was probably acquired outside the household). In the other three households (numbers 1–3), fully vaccinated index cases transmitted the delta variant to fully vaccinated household contacts, with high viral load in all cases, and temporal relationships between the viral load kinetics that were consistent with transmission from the index cases to their respective contacts (figure 2B).

Inclusion criteria for the modelling analysis selected 133 participant's viral load RNA trajectories from 163 PCR-positive participants (49 with the pre-alpha variant, 39 alpha, and 45 delta; appendix p 14). Of the 45 delta cases, 29 were fully vaccinated and 16 were unvaccinated; partially vaccinated cases were excluded. Of the 133 included cases, 29 (22%) were incident (ie, PCR negative at enrolment converting to PCR positive subsequently) and 104 (78%) were prevalent (ie, already PCR positive at enrolment). 15 of the prevalent cases had a clearly resolvable peak viral load. Figure 3 shows modelled viral RNA (ORF1ab) trajectories together with the viral RNA copy numbers measured for individual participants. The E-gene equivalent is shown in the appendix (p 2). Estimates derived from E-gene cycle threshold value data (appendix pp 5, 7, 9, 11) were similar to those for ORF1ab.

Although viral kinetics appear visually similar for all four groups of cases, we found quantitative differences in estimated viral growth rates and decline rates (tables 3, 4). Population (group-level) estimates of mean viral load decline rates based on ORF1ab cycle threshold value data varied in the range of 0.69–0.95 \log_{10} units per mL per daxes 4; appendix p 10), indicating that a typical 10-day period was required for viral load to decline from peak to undetectable. A faster decline was seen in the alpha ($pp=0.93$), unvaccinated delta ($pp=0.79$), and fully vaccinated delta ($pp=0.99$) groups than in the pre-alpha group. The mean viral load decline rate of the fully vaccinated delta group was also faster than those of the alpha group ($pp=0.84$) and the unvaccinated delta group ($pp=0.85$). The differences in decline rates translate into a difference of about 3 days in the mean duration of the decline phase between the pre-alpha and delta vaccinated groups.

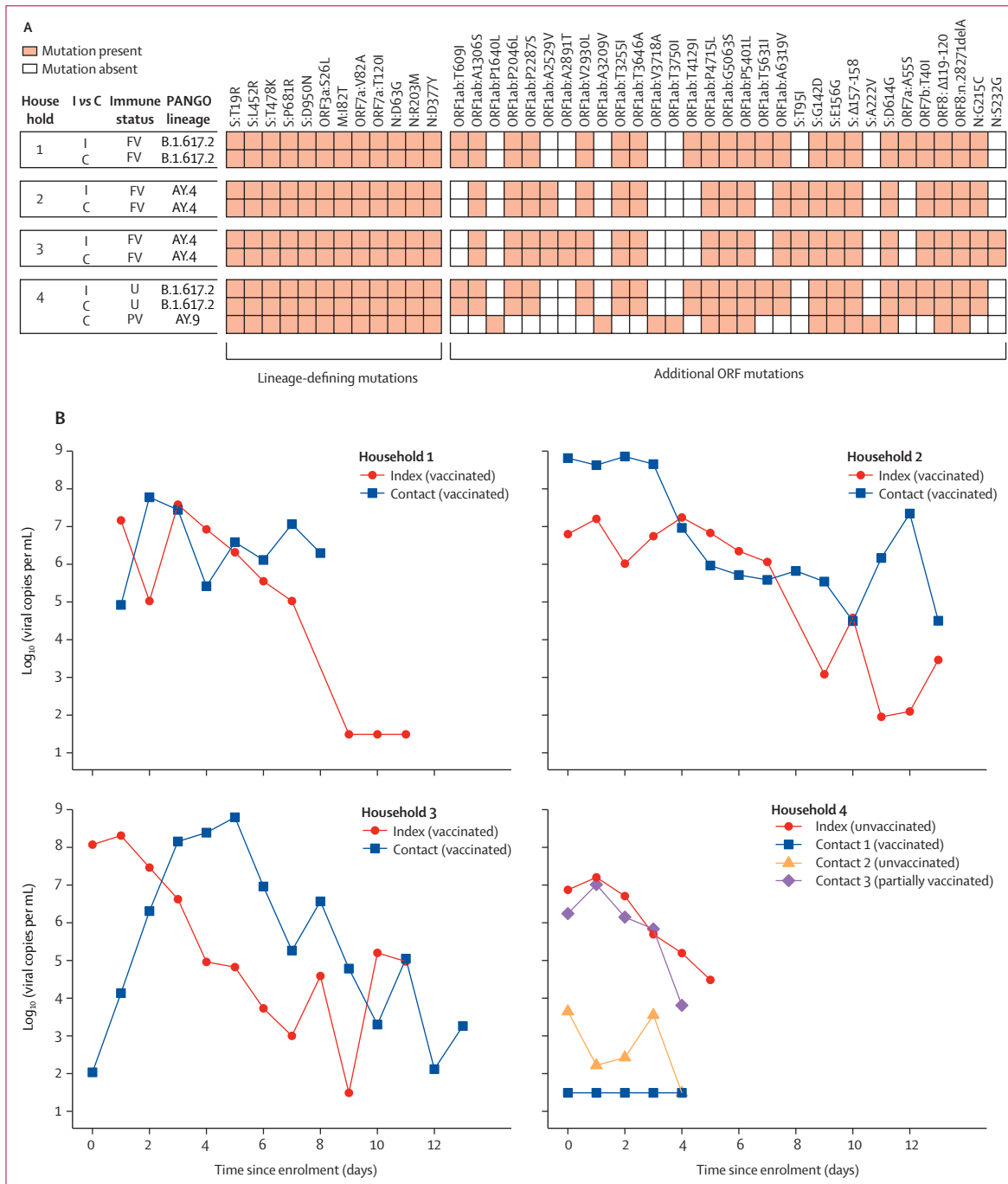
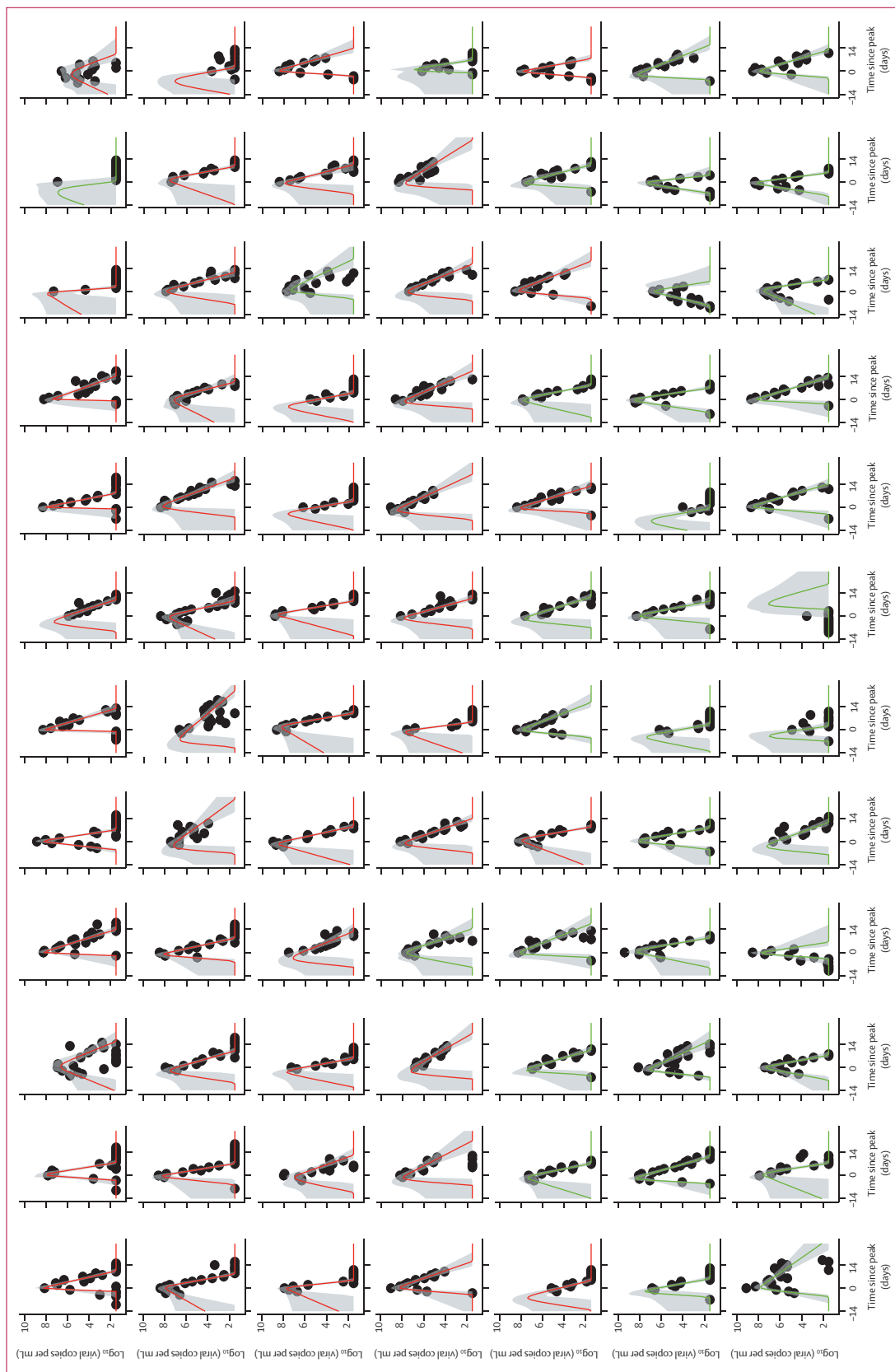


Figure 2: Virological, epidemiological, and genomic evidence for transmission of the SARS-CoV-2 delta variant (B.1.617.2) in households
 (A) Genomic analysis of the four households with lineage-defining mutations for delta¹⁸ and additional mutations within ORFs displayed to give insight into whether strains from individuals within the household are closely related. Lineages AY.4 and AY.9 are sub-lineages of delta. (B) Viral trajectories and vaccination status of the four index cases infected with the delta variant for whom infection was detected in their epidemiologically linked household contacts. All individuals had non-severe disease. Each plot shows an index case and their household contacts. Undetectable viral load measurements are plotted at the limit of detection ($10^{1.49}$). C=contact. I=index case. FV=fully vaccinated. ORF=open reading frame. PV=partially vaccinated. U=unvaccinated.

Viral load growth rates were substantially faster than decline rates, varying in the range of 2.69–3.24 \log_{10} units per mL per day between groups, indicating that a typical 3-day period was required for viral load to

grow from undetectable to peak. Our power to infer differences in growth rates between groups was more restricted than for viral decline, but there was moderate evidence ($pp=0.79$) that growth rates were lower for



(Figure 3 continues on next page)

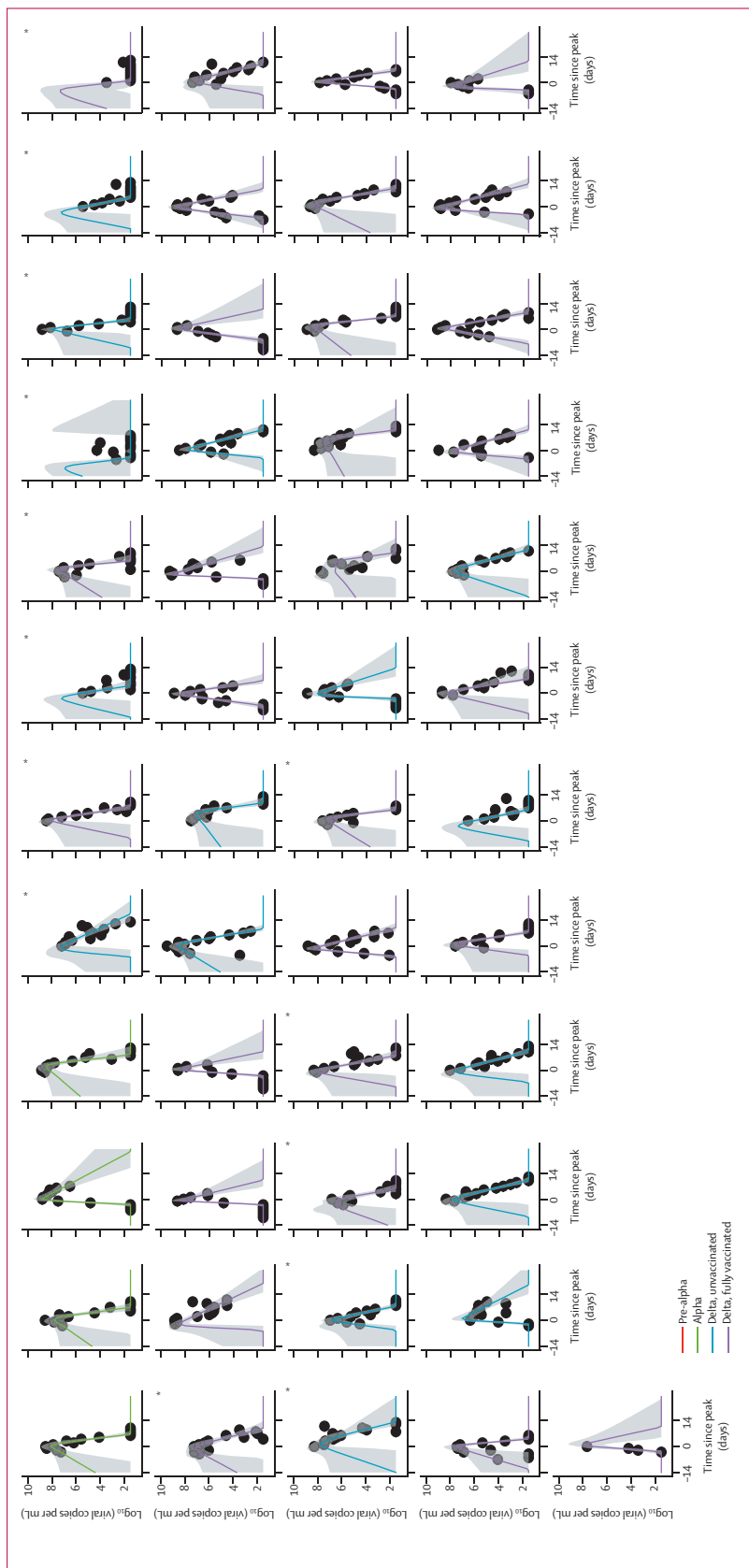


Figure 3: ORF1ab viral load trajectories from 14 days before to 28 days after peak for 133 participants infected with pre-alpha or alpha variants (unvaccinated), or the delta variant (vaccinated and unvaccinated) variants
 Black circles are measured values, with the first datapoint for each participant being taken to the day of enrolment. Plots are rooted on the day of peak viral load for each participant, denoted as day 0 on the x-axis. Curves show the model posterior median estimate, with a 95% credible interval shading. 133 infected participants, comprising 114 contacts and 19 index cases. *Index cases.

	VL growth rate (95% CrI), log ₁₀ units per day	Posterior probability estimate is less than pre-alpha	Posterior probability estimate is less than alpha	Posterior probability estimate is less than delta (unvaccinated)	Posterior probability estimate is less than delta (fully vaccinated)
Pre-alpha (n=49)	3.24 (1.78–6.14)	..	0.44	0.27	0.21
Alpha (n=39)	3.13 (1.76–5.94)	0.56	..	0.32	0.25
Delta, unvaccinated (n=16)	2.81 (1.47–5.47)	0.73	0.68	..	0.44
Delta, fully vaccinated (n=29)	2.69 (1.51–5.17)	0.79	0.75	0.56	..

VL growth rates are shown as within-sample posterior mean estimates. Remaining columns show population (group-level) posterior probabilities that the estimate on that row is less than an estimate for a different group. Posterior probabilities are derived from 20 000 posterior samples and have sampling errors of <0.01. VL=viral load. CrI=credible interval.

Table 3: Estimates of VL growth rates for pre-alpha, alpha, and delta (unvaccinated and fully vaccinated) cases, derived from ORF1ab cycle threshold data

	VL decline rate (95% CrI), log ₁₀ units per day	Posterior probability estimate is larger than pre-alpha	Posterior probability estimate is larger than alpha	Posterior probability estimate is larger than delta (unvaccinated)	Posterior probability estimate is larger than delta (fully vaccinated)
Pre-alpha (n=49)	0.69 (0.58–0.81)	..	0.07	0.21	0.01
Alpha (n=39)	0.82 (0.67–1.01)	0.93	..	0.60	0.16
Delta, unvaccinated (n=16)	0.79 (0.59–1.04)	0.79	0.40	..	0.15
Delta, fully vaccinated (n=29)	0.95 (0.76–1.18)	0.99	0.84	0.85	..

VL decline rates are shown as within-sample posterior mean estimates. Remaining columns show population (group-level) posterior probabilities that the estimate on that row is less than an estimate for a different group. Posterior probabilities are derived from 20 000 posterior samples and have sampling errors of <0.01. VL=viral load. CrI=credible interval.

Table 4: Estimates of VL decline rates for pre-alpha, alpha, and delta (unvaccinated and fully vaccinated) cases, derived from ORF1ab cycle threshold data

those in the vaccinated delta group than in the pre-alpha group.

We estimated mean peak viral load for 50-year-old adults to be 8.14 (95% CrI 7.95 to 8.32) log₁₀ copies per mL, but peak viral load did not differ by variant or vaccination status. However, we estimated that peak viral load increases with age ($pp=0.96$ that the slope of peak viral load with log[age] was >0), with an estimated slope of 0.24 (95% CrI -0.02 to 0.49) log₁₀ copies per mL per unit change in log(age). This estimate translates to a difference of 0.39 (-0.03 to 0.79) in mean peak log₁₀ copies per mL between those aged 10 years and 50 years.

Within-group individual participant estimates of viral load growth rate were positively correlated with peak viral load, with a correlation coefficient estimate of 0.42 (95% CrI 0.13 to 0.65; appendix p 8). Hence, individuals with faster viral load growth tend to have higher peak viral load. The decline rate of viral load was also negatively correlated with viral load growth rate, with a correlation coefficient estimate of -0.44 (95% CrI -0.67 to -0.18), illustrating that individuals with faster viral load growth tend to experience slower viral load decline.

Discussion

Households are the site of most SARS-CoV-2 transmission globally.¹⁹ In our cohort of densely sampled household contacts exposed to the delta variant, SAR was 38% in unvaccinated contacts and 25% in fully vaccinated contacts. This finding is consistent with the known protective effect of COVID-19 vaccination against

infection.^{8,9} Notwithstanding, these findings indicate continued risk of infection in household contacts despite vaccination. Our estimate of SAR is higher than that reported in fully vaccinated household contacts exposed before the emergence of the delta variant.^{1,20,21} The time interval between vaccination and study recruitment was significantly higher in fully vaccinated PCR-positive contacts than fully vaccinated PCR-negative contacts, suggesting that susceptibility to infection increases with time as soon as 2–3 months after vaccination—consistent with waning protective immunity. This potentially important observation is consistent with recent large-scale data and requires further investigation.¹⁷ Household SAR for delta infection, regardless of vaccination status, was 26% (95% CI 20–32), which is higher than estimates of UK national surveillance data (10.8% [10.7–10.9]).¹⁰ However, we sampled contacts daily, regardless of symptomatology, to actively identify infection with high sensitivity. By contrast, symptom-based, single-timepoint surveillance testing probably underestimates the true SAR, and potentially also overestimates vaccine effectiveness against infection.

We identified similar SAR (25%) in household contacts exposed to fully vaccinated index cases as in those exposed to unvaccinated index cases (23%). This finding indicates that breakthrough infections in fully vaccinated people can efficiently transmit infection in the household setting. We identified 12 household transmission events between fully vaccinated index case–contact pairs; for three of these, genomic sequencing confirmed that the index case and

contact were infected by the same delta variant sub-lineage, thus substantiating epidemiological data and temporal relationships of viral load kinetics to provide definitive evidence for secondary transmission. To our knowledge, one other study has reported that transmission of the delta variant between fully vaccinated people was a point-source nosocomial outbreak—a single health-care worker with a particular delta variant sub-lineage in Vietnam.²²

Daily longitudinal sampling of cases from early (median 4 days) after exposure for up to 20 days allowed us to generate high-resolution trajectories of URT viral load over the course of infection. To date, two studies have sequentially sampled community cases of mild SARS-CoV-2 infection, and these were from highly specific population groups identified through asymptomatic screening programmes (eg, for university staff and students²³ and for professional athletes²⁴).

Our most predictive model of viral load kinetics estimated mean peak \log_{10} viral load per mL of 8.14 (95% CrI 7.95–8.32) for adults aged 50 years, which is very similar to the estimate from a 2021 study using routine surveillance data.²⁵ We found no evidence of variation in peak viral load by variant or vaccination status, but we report some evidence of modest but significant ($pp=0.95$) increases in peak viral load with age. Previous studies of viral load in children and adults^{4,25,26} have not used such dense sequential sampling of viral load and have, therefore, been restricted in their power to resolve age-related differences; the largest such study²⁵ reported a similar difference between children and adults to the one we estimated. We found the rate of viral load decline was faster for vaccinated individuals with delta infection than all other groups, and was faster for individuals in the alpha and unvaccinated delta groups than those with pre-alpha infection.

For all variant vaccination groups, the variation between participants seen in viral load kinetic parameter estimates was substantially larger than the variation in mean parameters estimated between groups. The modest scale of differences in viral kinetics between fully vaccinated and unvaccinated individuals with delta infection might explain the relatively high rates of transmission seen from vaccinated delta index cases in our study. We found no evidence of lower SARs from fully vaccinated delta index cases than from unvaccinated ones. However, given that index cases were identified through routine symptomatic surveillance, there might have been a selection bias towards identifying untypically symptomatic vaccine breakthrough index cases.

The differences in viral kinetics we found between the pre-alpha, alpha, and delta variant groups suggest some incremental, but potentially adaptive, changes in viral dynamics associated with the evolution of SARS-CoV-2 towards more rapid viral clearance. Our study provides the first evidence that, within each variant or vaccination group, viral growth rate is positively correlated with peak viral load, but is negatively correlated with viral decline

rate. This finding suggests that individual infections during which viral replication is initially fastest generate the highest peak viral load and see the slowest viral clearance, with the latter not just being due to the higher peak. Mechanistically, these data suggest that the host and viral factors determining the initial growth rate of SARS-CoV-2 have a fundamental effect on the trajectory throughout infection, with faster replication being more difficult (in terms of both peak viral load and the subsequent decline of viral load) for the immune response to control. Analysis of sequentially sampled immune markers during infection might give insight into the immune correlates of these early differences in infection kinetics. It is also possible that individuals with the fastest viral load growth and highest peaks contribute disproportionately to community transmission, a hypothesis that should be tested in future studies.

Several population-level, single-timepoint sampling studies using routinely available data have found no major differences in cycle threshold values between vaccinated and unvaccinated individuals with delta variant infection.^{10,27,28} However, as the timepoint of sampling in the viral trajectory is unknown, this restricts the interpretation of such results. Two other studies longitudinally sampled vaccinated and unvaccinated individuals with delta variant infection.^{23,29} A retrospective cohort of hospitalised patients in Singapore²⁹ also described a faster rate of viral decline in vaccinated versus unvaccinated individuals with delta variant, reporting somewhat larger differences in decline rates than we estimated here. However, this disparity might be accounted for by the higher severity of illness in unvaccinated individuals in the Singaporean study (almost two-thirds having pneumonia, one-third requiring COVID-19 treatment, and a fifth needing oxygen) than in our study, given that longer viral shedding has been reported in patients with more severe illness.³⁰ A longitudinal sampling study in the USA reported that pre-alpha, alpha, and delta variant infections had similar viral trajectories.²⁴ The study also compared trajectories in vaccinated and unvaccinated individuals, reporting similar proliferation phases and peak cycle threshold values, but more rapid clearance of virus in vaccinated individuals. However, this study in the USA stratified by vaccination status and variant separately, rather than jointly, meaning vaccinated individuals with delta infection were being compared with, predominantly, unvaccinated individuals with pre-alpha and alpha infection. Moreover, sampling was done as part of a professional sports player occupational health screening programme, making the results not necessarily representative of typical community infections.

Our study has limitations. First, we recruited only contacts of symptomatic index cases as our study recruitment is derived from routine contact-tracing notifications. Second, index cases were defined as the first household member to have a PCR-positive swab, but we cannot exclude the possibility that another household member might already have been infected and transmitted

to the index case. Third, recording of viral load trajectories is subject to left censoring, where the growth phase in prevalent contacts (already PCR-positive at enrolment) was missed for a proportion of participants. However, we captured 29 incident cases and 15 additional cases on the upslope of the viral trajectory, providing valuable, informative data on viral growth rates and peak viral load in a subset of participants. Fourth, owing to the age-stratified rollout of the UK vaccination programme, the age of the unvaccinated, delta variant-infected participants was lower than that of vaccinated participants. Thus, age might be a confounding factor in our results and, as discussed, peak viral load was associated with age. However, it is unlikely that the higher SAR observed in the unvaccinated contacts would have been driven by younger age rather than the absence of vaccination and, to our knowledge, there is no published evidence showing increased susceptibility to SARS-CoV-2 infection with decreasing age.³¹ Finally, although we did not perform viral culture here—which is a better proxy for infectiousness than RT-PCR—two other studies^{27,32} have shown cultivable virus from around two-thirds of vaccinated individuals infected with the delta variant, consistent with our conclusions that vaccinated individuals still have the potential to infect others, particularly early after infection when viral loads are high and most transmission is thought to occur.³⁰

Our findings help to explain how and why the delta variant is being transmitted so effectively in populations with high vaccine coverage. Although current vaccines remain effective at preventing severe disease and deaths from COVID-19, our findings suggest that vaccination alone is not sufficient to prevent all transmission of the delta variant in the household setting, where exposure is close and prolonged. Increasing population immunity via booster programmes and vaccination of teenagers will help to increase the currently limited effect of vaccination on transmission, but our analysis suggests that direct protection of individuals at risk of severe outcomes, via vaccination and non-pharmacological interventions, will remain central to containing the burden of disease caused by the delta variant.

Contributors

AS, JD, MZ, NMF, WB, and ALal conceptualised the study. AS, SH, JD, KJM, AK, JLB, MGW, ND-F, RV, RK, JF, CT, AVK, JC, VQ, EC, JSN, SH, EM, TP, HH, CL, JS, SB, JP, CA, SA, and NMF were responsible for data curation and investigation. AS, SH, KJM, JLB, AC, NMF, and ALal did the formal data analysis. MAC, AB, DJ, SM, JE, PSF, SD, and ALac did the laboratory work. RV, RK, JF, CT, AVK, JC, VQ, EC, JSN, SH, EM, and SE oversaw the project. AS, SH, JD, KJM, JLB, NMF, and ALal accessed and verified the data. JD, MZ, and ALal acquired funding. NMF sourced and oversaw the software. AS and ALal wrote the initial draft of the manuscript. AS, JD, GPT, MZ, NMF, SH, and ALal reviewed and edited the manuscript. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

The ATACCC Study Investigators

Anjna Badhan, Simon Dustan, Chitra Tejpal, Anjali V Ketkar, Janakan Sam Narean, Sarah Hammett, Eimear McDermott,

Timesh Pillay, Hamish Houston, Constanta Luca, Jada Samuel, Samuel Bremang, Samuel Everts, John Poh, Charlotte Anderson, David Jackson, Shahjahan Miah, Joanna Ellis, and Angie Lackenby.

Declaration of interests

NMF reports grants from UK Medical Research Council, UK National Institute of Health Research, UK Research and Innovation, Community Jameel, Janssen Pharmaceuticals, the Bill & Melinda Gates Foundation, and Gavi, the Vaccine Alliance; consulting fees from the World Bank; payment or honoraria from the Wellcome Trust; travel expenses from WHO; advisory board participation for Takeda; and is a senior editor of the *eLife* journal. All other authors declare no competing interests.

Data sharing

An anonymised, de-identified version of the dataset can be made available upon request to allow all results to be reproduced. Modelling code will also be made publicly available on the GitHub repository.

Acknowledgments

This work is supported by the National Institute for Health Research (NIHR200927), a Department of Health and Social Care COVID-19 Fighting Fund award, and the NIHR Health Protection Research Units (HPRUs) in Respiratory Infections and in Modelling and Health Economics. NMF acknowledges funding from the MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis and the Jameel Institute. PSF and MAC are supported by the UK Dementia Research Institute. JD is supported by the NIHR HPRU in Emerging and Zoonotic Infections. MGW is supported by the NIHR HPRU in Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Resistance. GPT is supported by the Imperial NIHR Biomedical Research Centre. We thank all the participants who were involved in the study, Public Health England staff for facilitating recruitment into the study, the staff of the Virus Reference Department for performing PCR and sequencing assays, and the Immunisations Department for assisting with analysis of vaccination data. We also thank Kristel Timcang, Mohammed Essoussi, Holly Grey, Giulia Miserocchi, Harriet Catchpole, Charlotte Williams, Niamh Nichols, Jessica Russell, Sean Nevin, Lulu Wang, Berenice Di Biase, Alice Panes, Esther Barrow, and Lauren Edmunds for their involvement in logistics, conducting data entry, or quality control; and the Molecular Diagnostics Unit at Imperial College London, in particular Lucy Moss crop, Carolina Rosadas de Oliveira, and Patricia Watber, for performing RNA extraction, quantitative RT-PCR, and preparing samples for sequencing.

References

- Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, Andrews NJ, Dunbar JK, Dabrera G. Effect of vaccination on household transmission of SARS-CoV-2 in England. *N Engl J Med* 2021; **385**: 759–60.
- Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med* 2021; **27**: 790–92.
- Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill* 2020; **25**: 2001483.
- Lyngse FP, Mølbak K, Træholt Franck K, et al. Association between SARS-CoV-2 transmissibility, viral load, and age in households. *medRxiv* 2021; published online June 4. <https://doi.org/10.1101/2021.02.28.21252608> (preprint).
- Liu Y, Rocklöv J. The reproductive number of the delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *J Travel Med* 2021; published online Aug 9. <https://doi.org/10.1093/jtm/taab124>.
- Challen R, Dyson L, Overton CE, et al. Early epidemiological signatures of novel SARS-CoV-2 variants: establishment of B.1.617.2 in England. *medRxiv* 2021; published online June 7. <https://doi.org/10.1101/2021.06.05.21258365> (preprint).
- Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet* 2021; **397**: 2461–62.
- Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 (delta) variant. *N Engl J Med* 2021; **385**: 585–94.

- 9 Seppälä E, Veneti L, Starrfelt J, et al. Vaccine effectiveness against infection with the delta (B.1.617.2) variant, Norway, April to August 2021. *Euro Surveill* 2021; **26**: 2100793.
- 10 Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 20. Aug 6, 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1009243/Technical_Briefing_20.pdf (accessed Oct 21, 2021).
- 11 Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 2021; **384**: 1412–23.
- 12 Chung H, He S, Nasreen S, et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ* 2021; **374**: n1943.
- 13 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; **383**: 2603–15.
- 14 WHO. WHO COVID-19 case definition. 2020. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2 (accessed Aug 19, 2021).
- 15 Ferguson NM, Kien DT, Clapham H, et al. Modeling the impact on virus transmission of wolbachia-mediated blocking of dengue virus infection of *Aedes aegypti*. *Sci Transl Med* 2015; **7**: 279ra37.
- 16 Elliott P, Haw D, Wang H, et al. REACT-1 round 13 final report: exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2 and vaccine effectiveness associated with delta variant in England during May to July 2021. https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/90800/2/react1_r13_final_preprint_final.pdf (accessed Oct 21, 2021).
- 17 Pouwels K, Pritchard E, Matthews P, et al. Impact of delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. <https://www.ndm.ox.ac.uk/files/coronavirus/covid-19-infection-survey/finalfinalcombinedve20210816.pdf> (accessed Oct 21, 2021).
- 18 O'Toole Á, Hill V, Pybus OG, et al. Tracking the international spread of SARS-CoV-2 lineages B.1.1.7 and B.1.351/501Y-V2 with grinch. *Wellcome Open Res* 2021; **6**: 121.
- 19 Thompson HA, Mousa A, Dighe A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) setting-specific transmission rates: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2021; **73**: e754–64.
- 20 House T, Pellis L, Pritchard E, McLean AR, Walker AS. Total effect analysis of vaccination on household transmission in the Office for National Statistics COVID-19 infection survey. *arXiv* 2021; published online July 14. <http://arxiv.org/abs/2107.06545> (preprint).
- 21 de Gier B, Andeweg S, Joosten R, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission and infections among household and other close contacts of confirmed cases, the Netherlands, February to May 2021. *Euro Surveill* 2021; **26**: 2100640.
- 22 Chau NVV, Ngoc NM, Nguyen LA, et al. An observational study of breakthrough SARS-CoV-2 Delta variant infections among vaccinated healthcare workers in Vietnam 2021. *E Clin Med* 2021; **41**: 101143.
- 23 Ke R, Martinez PP, Smith RL, et al. Daily sampling of early SARS-CoV-2 infection reveals substantial heterogeneity in infectiousness. *medRxiv* 2021; published online July 12. <https://doi.org/10.1101/2021.07.12.21260208> (preprint).
- 24 Kissler SM, Fauver JR, Mack C, et al. Densely sampled viral trajectories suggest longer duration of acute infection with B.1.1.7 variant relative to non-B.1.1.7 SARS-CoV-2. *medRxiv* 2021; published online Aug 25. <https://doi.org/10.1101/2021.02.16.21251535> (preprint).
- 25 Jones TC, Biele G, Mühlemann B, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science* 2021; **373**: eabi5273.
- 26 Madera S, Crawford E, Langelier C, et al. Nasopharyngeal SARS-CoV-2 viral loads in young children do not differ significantly from those in older children and adults. *Sci Rep* 2021; **11**: 3044.
- 27 Riemersma KK, Grogan BE, Kita-Yarbro A, et al. Shedding of infectious SARS-CoV-2 despite vaccination when the delta variant is prevalent—Wisconsin, July 2021. Version 4. *medRxiv* 2021; published online Aug 24. <https://doi.org/10.1101/2021.07.31.21261387> (preprint).
- 28 Brown CM, Vostok J, Johnson H, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 infections, including COVID-19 vaccine breakthrough infections, associated with large public gatherings—Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; **70**: 1059–62.
- 29 Chia PY, Ong S, Chiew CJ, et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study. *medRxiv* 2021; published online July 31. <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261295> (preprint).
- 30 Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2021; **2**: e13–22.
- 31 Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021; **175**: 143–56.
- 32 Shamier MC, Tostmann A, Bogers S, et al. Virological characteristics of SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections in health care workers. *medRxiv* 2021; published online Aug 21. <https://doi.org/10.1101/2021.08.20.21262158> (preprint).

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.12.472269>; this version posted December 20, 2021. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift

Elisabetta Cameroni^{1*}, Christian Saliba^{1*}, John E. Bowen^{2*}, Laura E. Rosen^{3*}, Katja Culap¹, Dora Pinto¹, Laura A. VanBlargan⁴, Anna De Marco¹, Samantha K. Zepeda², Julia di Iulio³, Fabrizia Zatta¹, Hannah Kaiser³, Julia Noack³, Nisar Farhat³, Nadine Czudnochowski³, Colin Havenar-Daughton³, Kaitlin R. Sprouse², Josh R. Dillen³, Abigail E. Powell³, Alex Chen³, Cyrus Maher³, Li Yin³, David Sun³, Leah Soriaga³, Jessica Bassi¹, Chiara Silacci-Fregni¹, Claes Gustafsson⁵, Nicholas M. Franko⁶, Jenni Logue⁶, Najeeha Talat Iqbal⁷, Ignacio Mazzitelli⁸, Jorge Geffner⁸, Renata Grifantini⁹, Helen Chu⁶, Andrea Gori¹⁰, Agostino Riva¹¹, Olivier Giannini^{12,13}, Alessandro Ceschi^{12,14,15,16}, Paolo Ferrari^{12,17,18}, Pietro Cippà^{12,16,18}, Alessandra Franzetti-Pellanda¹⁹, Christian Garzoni²⁰, Peter J. Halfmann²¹, Yoshihiro Kawaoka^{21,22,23}, Christy Hebner³, Lisa A. Purcell³, Luca Piccoli¹, Matteo Samuele Pizzuto¹, Alexandra C. Walls^{2,24}, Michael S. Diamond^{4,25,26}, Amalio Telenti², Herbert W. Virgin^{3,24,27,28}, Antonio Lanzavecchia^{1,8,28}, David Veessler^{2,20,28}, Gyorgy Snell^{3,28}, Davide Corti^{1,28}

¹Humabs Biomed SA, a subsidiary of Vir Biotechnology, 6500 Bellinzona, Switzerland

²Department of Biochemistry, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA

³Vir Biotechnology, San Francisco, California 94158, USA

⁴Department of Medicine, Washington University of School of Medicine, St. Louis, MO, USA

⁵ATUM, Newark, California 94560, USA

⁶Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA.

⁷Department of Paediatrics and Child Health, Aga Khan University, Karachi, 74800, Pakistan

⁸Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), Facultad de Medicina, Buenos Aires C1121ABG, Argentina

⁹National Institute of Molecular Genetics, Milano, Italy

¹⁰Infectious Disease Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

¹¹Department of Biomedical and Clinical Sciences 'L.Sacco' (DIBIC), Università di Milano, Milan, Italy

¹²Faculty of Biomedical Sciences, Università della Svizzera italiana, Lugano, Switzerland

¹³Department of Medicine, Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona, Switzerland

¹⁴Clinical Trial Unit, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Switzerland

¹⁵Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Institute of Pharmacological Science of Southern Switzerland, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Switzerland

¹⁶Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

¹⁷Division of Nephrology, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Switzerland

¹⁸Clinical School, University of New South Wales, Sydney, Australia

¹⁹Faculty of Medicine, University of Zurich, 8057 Zurich, Switzerland

²⁰Clinical Research Unit, Clinica Luganese Moncucco, 6900 Lugano, Switzerland

²¹Clinic of Internal Medicine and Infectious Diseases, Clinica Luganese Moncucco, 6900 Lugano, Switzerland.

²²Influenza Research Institute, Department of Pathobiological Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA

²³Division of Virology, Department of Microbiology and Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo, 108-8639 Tokyo, Japan

²⁴The Research Center for Global Viral Diseases, National Center for Global Health and Medicine Research Institute, Tokyo 162-8655, Japan

²⁵Howard Hughes Medical Institute, Seattle, WA 98195, USA.

²⁶Department of Pathology and Immunology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

²⁷Department of Molecular Microbiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

²⁸Department of Internal Medicine, UT Southwestern Medical Center, Dallas TX 75390

*These authors contributed equally: Herbert W. Virgin, Antonio Lanzavecchia, David Veessler, Gyorgy Snell and Davide Corti

*These authors contributed equally

Correspondence: dcorti@vir.bio, dveessler@uw.edu

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; antibody, vaccine, neutralizing antibodies; immune evasion

SUMMARY:

The recently emerged SARS-CoV-2 Omicron variant harbors 37 amino acid substitutions in the spike (S) protein, 15 of which are in the receptor-binding domain (RBD), thereby raising concerns about the effectiveness of available vaccines and antibody therapeutics. Here, we show that the Omicron RBD binds to human ACE2 with enhanced affinity relative to the Wuhan-Hu-1 RBD and acquires binding to mouse ACE2. Severe reductions of plasma neutralizing activity were observed against Omicron compared to the ancestral pseudovirus for vaccinated and convalescent individuals. Most (26 out of 29) receptor-binding motif (RBM)-directed monoclonal antibodies (mAbs) lost in vitro neutralizing activity against Omicron, with only three mAbs, including the ACE2-mimicking S2K146 mAb¹, retaining unaltered potency. Furthermore, a fraction of broadly neutralizing sarbecovirus mAbs recognizing antigenic sites outside the RBM, including sotrovimab², S2X259³ and S2H97⁴, neutralized Omicron. The magnitude of Omicron-mediated immune evasion and the acquisition of binding to mouse ACE2 mark a major SARS-CoV-2 mutational shift. Broadly neutralizing sarbecovirus mAbs recognizing epitopes conserved among SARS-CoV-2 variants and other sarbecoviruses may prove key to controlling the ongoing pandemic and future zoonotic spillovers.

INTRODUCTION

The evolution of RNA viruses can result in immune escape and modulation of binding to host receptors⁵. Previous SARS-CoV-2 variants of concern (VOC) have developed resistance to neutralizing antibodies, including some clinical antibodies used as therapeutics⁶⁻⁹. The B.1.351 (Beta) VOC demonstrated the greatest magnitude of immune evasion from serum neutralizing antibodies^{6,7}, whereas B.1.617.2 (Delta) quickly outcompeted all other circulating isolates through acquisition of mutations that enhanced transmission and pathogenicity¹⁰⁻¹³ and eroded neutralizing antibody responses¹⁰.

The Omicron (B.1.1.529.1) variant was first detected in November 2021, whereupon it was immediately declared by the WHO as a VOC and quickly rose in frequency worldwide (**Extended Data Fig. 1**). Strikingly, analysis of the substitutions within the Omicron variant showed substantial changes from any previously described SARS-CoV-2 isolates, including 37 S protein mutations in the predominant haplotype (**Fig. 1a-b** and **Extended Data Fig. 1-4**). Fifteen of the Omicron mutations are clustered in the RBD, which is the major target of neutralizing antibodies upon infection and vaccination^{14,15}, suggesting that Omicron may escape infection- and vaccine-elicited Abs and therapeutic mAbs. Nine of these mutations map to the receptor-binding motif (RBM) which is the RBD subdomain directly interacting with the host receptor, ACE2¹⁶.

Preliminary reports indicated that the neutralizing activity of plasma from Pfizer-BioNTech BNT162b2 vaccinated individuals is severely reduced against SARS-CoV-2 Omicron^{17,18}, documenting a substantial, albeit not complete, escape from mRNA vaccine-elicited neutralizing antibodies. Another report also showed that vaccine effectiveness against symptomatic disease with the Omicron variant is significantly lower than with the Delta variant¹⁹. The potential for booster doses to ameliorate this decline in neutralization is still being explored. In addition, the neutralizing activity of several therapeutic mAbs was shown to be decreased or abolished against SARS-CoV-2 Omicron^{18,20}.

To understand the consequences of the unprecedented number of mutations found in Omicron S, we employed a pseudovirus assay to study neutralization mediated by monoclonal and polyclonal antibodies as well as surface plasmon resonance to measure binding of RBD to human and animal ACE2 receptors.

RESULTS

Omicron RBD binds with increased affinity to human ACE2 and gains binding to mouse ACE2

The unprecedented number of substitutions found in the Omicron genome raises questions about its origin. Twenty-three out of the 37 Omicron S amino acid mutations have been individually observed previously in SARS-CoV-2 variants of interest (VOI), VOC, or other sarbecoviruses, whereas the remaining 14 substitutions have not been described before in any SARS-CoV-2 isolates (**Extended Data Fig. 5a**). Analysis of the GISAID database²¹ indicates that there were rarely more than 10-15 Omicron S mutations present in a given non-Omicron haplotype or Pango lineage (**Extended Data Fig. 5b, c and d**). While we have not formally assessed the possibility of recombination events, persistent replication in immunocompromised individuals or inter-species ping-pong transmission⁵ are possible scenarios for the rapid accumulation of mutations that could have been selected based on fitness and immune evasion.

To assess the latter scenario, we investigated whether RBD mutations found in Omicron may have resulted from adaptation of SARS-CoV-2 to animal receptors. To this end, we tested RBD binding to mouse, American mink, and pangolin ACE2 receptors by surface plasmon resonance (SPR) (**Fig. 1c** and **Extended Data Fig. 6**). Omicron bound mouse, but not mink or pangolin, ACE2 whereas the Wuhan-Hu-1, Beta, Alpha and K417N RBDs did not recognize any of these three ACE2 orthologues in our assay. Acquisition of mouse ACE2 binding is likely explained by the Q493R substitution which is very similar to the Q493K mutation isolated upon mouse adaptation of SARS-CoV-2²².

Several of the Omicron RBD mutations are found at positions that are key contact sites with human ACE2, such as K417N, Q493K and G496S^{23,24}. Except for N501Y, which increases ACE2 binding affinity by 6-fold²⁵, all other substitutions were shown by deep mutational scanning (DMS) to reduce binding to human ACE2 individually²⁶, resulting in a marked predicted decrease of affinity (**Extended Data Table 1**). However, we found that the Omicron RBD has a 2.4-fold increased binding affinity to human ACE2 (**Fig. 1d**), suggesting epistasis of the full constellation of RBD mutations.

Collectively, these findings suggest that mutations in the RBD of Omicron may have enabled adaptation to rodents as well as contributed to potentially increased transmission in humans.

Omicron escapes polyclonal plasma neutralizing antibodies

To investigate the magnitude of immune evasion mediated by the 37 mutations present in Omicron S, we determined plasma neutralizing activity against Wuhan-Hu-1 S and Omicron S VSV pseudoviruses in different cohorts of convalescent patients or individuals vaccinated with six major COVID-19 vaccines (mRNA-1273, BNT162b2, AZD1222, Ad26.COV2.S, Sputnik V and BBIBP-CorV) (**Fig. 2, Extended Data Figure 7-8 and Extended Data Table 2**).

Convalescent patients and individuals vaccinated with Ad26.COV2.S (single dose), Sputnik V or BBIBP-CorV had no neutralizing activity against Omicron except for one Ad26.COV2.S and three BBIBP-CorV vaccinees (**Fig. 2a-b**). Individuals vaccinated with mRNA-1273, BNT162b2, and AZD1222 displayed higher neutralization against Wuhan-Hu-1 and retained activity against Omicron with a decrease of 33-, 44- and 36-fold, respectively (**Fig. 2a**). Interestingly, this decrease was less pronounced for vaccinated individuals who were previously infected (5-fold) (**Fig. 2b**) consistent with broadening of antibody responses as a consequence of affinity maturation driven by multiple antigenic stimulations²⁷⁻²⁹. Collectively, these findings demonstrate a substantial and unprecedented reduction in plasma neutralizing activity against Omicron versus the ancestral virus, that in several cases may fall below protective titers³⁰.

Broadly neutralizing sarbecovirus antibodies retain activity against SARS-CoV-2 Omicron

Neutralizing mAbs with demonstrated in vivo efficacy in prevention or treatment of SARS-CoV-2³¹⁻⁴¹ can be divided into two groups based on their ability to block S binding to ACE2. Out of the eight currently authorized or approved mAbs, seven (LY-CoV555, LY-CoV016, REGN10933, REGN10933, COV2-2130, COV2-2196 and CT-P59; all synthesized based on publicly available sequences, respectively) block binding of S to ACE2 and are often used in combination⁹. These mAbs bind to epitopes overlapping with the RBM (**Fig. 3a**) which is structurally and evolutionary plastic⁴², as illustrated by the accumulation of mutations throughout the pandemic and the diversity of this subdomain among ACE2-utilizing sarbecoviruses⁴³. Combining two such ACE2 blocking mAbs provides greater resistance to variant viruses that carry RBM mutations³². The second class of mAbs, represented by sotrovimab, do not block ACE2

binding but neutralize SARS-CoV-2 by targeting non-RBM epitopes shared across many sarbecoviruses, including SARS-CoV^{4,44}.

Here, we compared the *in vitro* neutralizing activity of therapeutic mAbs from these two groups against Wuhan-Hu-1 S and Omicron S using VSV pseudoviruses. Although sotrovimab had 3-fold reduced potency against Omicron (a similar potency was also measured against Omicron-R346K VSV pseudoviruses), all other (RBM-specific) mAbs completely lost their neutralizing activity with the exception of the cocktail of COV2-2130 and COV2-2196 for which we determined a ~200-fold reduced potency (**Fig. 3b-c**). These findings are consistent with two recent reports^{18,20} and, together with serological data, support the notion of Omicron antigenic shift. Of note, sotrovimab also showed a less than 2-fold reduction in neutralizing activity against live Omicron SARS-CoV-2 as compared to the WAI/2020 D614G isolate (**Fig. 3c** and **Extended Data Fig. 9**), consistently with a recent report on S309, parent mAb of sotrovimab⁴⁵.

We next tested a larger panel of 36 neutralizing NTD- or RBD-specific mAbs for which the epitope has been characterized structurally or assigned to a given antigenic site through competition studies^{3,4,10,14,46,47} (**Fig. 4a, Extended Data Table 2** and **Extended Data Fig. 10**). The four NTD-specific antibodies completely lost activity against Omicron, in line with the presence of several mutations and deletions in the NTD antigenic supersite^{8,25}. Three out of the 22 mAbs targeting the RBD antigenic site I (RBM) retained potent neutralizing activity against Omicron, including S2K146, which binds the RBD of SARS-CoV-2, SARS-CoV and other sarbecoviruses through ACE2 molecular mimicry¹. Out of the nine mAbs specific for the conserved RBD site II⁴ (class 4 mAbs), only S2X259³ retained activity against Omicron, whereas neutralization was decreased by more than 10-fold or abolished for the remaining mAbs. Finally, neutralization of Omicron was also retained with the S2H97 mAb, which recognizes the highly conserved cryptic site V. The panel of 44 mAbs tested in this study represent members of each of the four classes of broadly neutralizing sarbecovirus mAbs, defined by their cognate RBD binding sites (site I, II, IV and V). Our findings show that member(s) of each of the four classes can retain Omicron neutralization: S2K146, S2X324 and S2N28 targeting site I, S2X259 targeting site II, sotrovimab targeting site IV, and S2H97 targeting site V (**Fig. 4b**). Several of these mAbs cross-react with and neutralize sarbecoviruses beyond the SARS-CoV-2 clade 1b^{1,3,4}, confirming the notion that targeting conserved epitopes can result not only in breadth but also in protection against viral evolution.

Discussion

The staggering number of substitutions present in Omicron S marks a dramatic shift in antigenicity and is associated with immune evasion of unprecedented magnitude for SARS-CoV-2 and a putative broadening of tropism. While influenza antigenic shift is defined as genetic reassortment of the RNA genome segments, the mechanism of accumulation of a large number of mutations in SARS-CoV-2 Omicron S remains to be established. Although recombination events are a coronavirus hallmark⁴⁸, we and others⁴⁹ propose that the Omicron shift may result from extensive viral replication in immunodeficient hosts⁵⁰⁻⁵² or from inter-species ping-pong transmission⁵ between humans and rodents, as previously described for minks^{53,54}.

Consistent with the variable decrease in plasma neutralizing antibody titers, we found that only 6 out of a panel of 44 neutralizing mAbs retained potent neutralizing activity against Omicron. These mAbs recognize four antigenic sites in the RBD that are conserved in Omicron and other sarbecoviruses. Strikingly, we found three potent neutralizing mAbs that bind to the RBM that are not affected by Omicron mutations, including a molecular mimic of the ACE2 receptor (S2K146)¹. Collectively, these data may guide future efforts to develop SARS-CoV-2 vaccines and therapies to counteract antigenic shift and future sarbecovirus zoonotic spillovers.

Acknowledgements

We thank Hideki Tani (University of Toyama) for providing the reagents necessary for preparing VSV pseudotyped viruses. This study was supported by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (DP1A1158186 and HHSN272201700059C to D.V.), a Pew Biomedical Scholars Award (D.V.), an Investigators in the Pathogenesis of Infectious Disease Awards from the Burroughs Wellcome Fund (D.V.), Fast Grants (D.V.), the National Institute of General Medical Sciences (5T32GM008268-32 to SKZ). D.V. is an Investigator of the Howard Hughes Medical Institute. OG is funded by the Swiss Kidney Foundation. This work was supported, in part, by the National Institutes of Allergy and Infectious Diseases Center for Research on Influenza Pathogenesis (HHSN272201400008C), Center for Research on Influenza Pathogenesis and Transmission (CRIPT) (75N93021C00014), and the Japan Program for Infectious Diseases Research and Infrastructure (JP21wm0125002) from the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED).

Author contributions

Conceived research and designed study: D.C., G.S., M.S.P., L.P., D.V. Designed experiments: D.C., D.P., E.C., L.E.R., G.S., M.S.P., L.P., J.E.B., A.C.W., D.V. Designed and performed mutagenesis for S mutant expression plasmids: E.C. and K.C. Produced pseudoviruses: C.S., D.P., H.K., J.N., N.F., K.R.S. Carried out pseudovirus neutralization assays: C.S., J.E.B., D.P., F.Z., J.B., C.S-F. and A.D.M. C.S., K.C. and E.C. expressed antibodies. Isolation and propagation of SARS-CoV-2 Omicron live virus: L.A.V., P.J.H., Y.K. Carried out live virus neutralization assays: L.A.V., P.J.H. Supervised the research on live virus neutralization assays: M.S.D. L.E.R. performed binding assays. C.I.G., S.K.Z., A.C.W., N.C., A.E.P. and J.R.D. synthesized expression plasmid, expressed and purified ACE2 and RBD proteins. Production and quality control of mAbs: C.S., A.C. Bioinformatic and epidemiology analyses: J.diI., C.M., L.Y., D.S., L.S. Interpreted Data: C.S., D.P., L.P., L.E.R., M.S.P., A.D.M. Data analysis: E.C., C.S., F.Z., A.D.M., K.C., D.P., J.E.B., L.E.R., A.C.W., D.V., A.T., G.S., D.C. A.R., O.G., Ch.G., A.C., P.F., A.F.P., H.C., N.M.F., J.L., N.T.I., I.M., J.G., R.G., A.G, P.C. and C.H.D. contributed to donors recruitment and plasma samples collection. D.C., A.L., H.W.V., G.S., A.T., L.A.P., D.V., wrote the manuscript with input from all authors.

Competing interests

E.C., K.C., C.S., D.P., F.Z., A.D.M., A.L., L.P., M.S.P., D.C., H.K., J.N., N.F., J.diI., L.E.R., N.C., C.H.D., K.R.S., J.R.D., A.E.P., A.C., C.M., L.Y., D.S., L.S., L.A.P., C.H., A.T., H.W.V. and G.S. are employees of Vir Biotechnology Inc. and may hold shares in Vir Biotechnology Inc. L.A.P. is a former employee and shareholder in Regeneron Pharmaceuticals. Regeneron provided no funding for this work. The Veessler laboratory has received a sponsored research agreement from Vir Biotechnology Inc. HYC reported consulting with Ellume, Pfizer, The Bill and Melinda Gates Foundation, Glaxo Smith Kline, and Merck. She has received research funding from Emergent Ventures, Gates Ventures, Sanofi Pasteur, The Bill and Melinda Gates Foundation, and support and reagents from Ellume and Cepheid outside of the submitted work. M.S.D. is a consultant for

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.12.472269>; this version posted December 20, 2021. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

Inbios, Vir Biotechnology, Senda Biosciences, and Carnival Corporation, and on the Scientific Advisory Boards of Moderna and Immunome. The Diamond laboratory has received funding support in sponsored research agreements from Moderna, Vir Biotechnology, and Emergent BioSolutions. The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.12.472269>; this version posted December 20, 2021. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

MATERIALS AND METHODS

Cell lines

Cell lines used in this study were obtained from ATCC (HEK293T and Vero E6), ThermoFisher Scientific (Expi CHO cells, FreeStyle™ 293-F cells and Expi293F™ cells) or generated in-house (Vero E6/TMPRSS2)⁴⁴.

Omicron prevalence analysis

The viral sequences and the corresponding metadata were obtained from GISAID EpiCoV project (<https://www.gisaid.org/>). Analysis was performed on sequences submitted to GISAID up to Dec 09, 2021. S protein sequences were either obtained directly from the protein dump provided by GISAID or, for the latest submitted sequences that were not incorporated yet in the protein dump at the day of data retrieval, from the genomic sequences with the exonerate⁵⁵ 2.2.4.0--haf93ef1_3 (<https://quay.io/repository/biocontainers/exonerate?tab=tags>) using protein to DNA alignment with parameters `-m protein2dna --refine full --minintron 999999 --percent 20` and using accession YP_009724390.1 as a reference. Multiple sequence alignment of all human spike proteins was performed with mafft⁵⁶ 7.475--h516909a_0 (<https://quay.io/repository/biocontainers/mafft?tab=tags>) with parameters `--auto --reorder --keeplength --addfragments` using the same reference as above. S sequences that contained >10% ambiguous amino acid or that were < than 80% of the canonical protein length were discarded. Figures were generated with R 4.0.2 (<https://cran.r-project.org/>) using ggplot2 3.3.2 and sf 0.9-7 packages. To identify each mutation prevalence, missingness (or ambiguous amino acids) was taken into account in both nominator and denominator.

Monoclonal Antibodies

VIR-7831 and VIR-7832 were produced at WuXi Biologics (China). Antibody VH and VL sequences for mAbs cilgavimab (PDB ID 7L7E), tixagevimab (PDB ID 7L7E, 7L7D), casirivimab (PDB ID 6XDG), imdevimab (PDB ID 6XDG) and ADI-58125 (PCT application WO2021207597, seq. IDs 22301 and 22311) were subcloned into heavy chain (human IgG1) and the corresponding light chain (human IgKappa, IgLambda) expression vectors respectively and produced in transiently expressed in Expi-CHO-S cells (Thermo Fisher, #A29133) at 37°C and 8% CO₂. Cells were transfected using ExpiFectamine. Transfected cells were supplemented 1 day after transfection with ExpiCHO Feed and ExpiFectamine CHO Enhancer. Cell culture supernatant was collected eight days after transfection and filtered through a 0.2 µm filter. Recombinant antibodies were affinity purified on an ÄKTA Xpress FPLC device using 5 mL HiTrap™ MabSelect™ Prisma columns followed by buffer exchange to Histidine buffer (20 mM Histidine, 8% sucrose, pH 6) using HiPrep 26/10 desalting columns. Antibody VH and VL sequences for bamlanivimab (LY-CoV555), etesevimab (LY-CoV016), regdanvimab (CT-P59) were obtained from PDB IDs 7KMG, 7C01 and 7CM4, respectively and mAbs were produced as recombinant IgG1 by ATUM. The mAbs composing the NTD- and RBD-specific were discovered at VIR Biotechnology and have been produced as recombinant IgG1 in Expi-CHO-S cells as described above. The identity of the produced mAbs was confirmed by LC-MS analysis.

IgG mass quantification by LC/MS intact protein mass analysis

Fc N-linked glycan from mAbs were removed by PNGase F after overnight non-denaturing reaction at room temperature. Deglycosylated protein (4 µg) was injected to the LC-MS system to acquire intact MS

signal. Thermo MS (Q Exactive Plus Orbitrap) was used to acquire intact protein mass under denaturing condition with m/z window from 1,000 to 6,000. BioPharma Finder 3.2 software was used to deconvolute the raw m/z data to protein average mass. The theoretical mass for each mAb was calculated with GPMW 10.10 software. Many of the protein post-translational modifications such as N-terminal pyroglutamate cyclization, and c-terminal lysine cleavage, and formation of 16-18 disulfide bonds were added into the calculation.

Sample donors

Samples were obtained from SARS-CoV-2 recovered and vaccinated individuals under study protocols approved by the local Institutional Review Boards (Canton Ticino Ethics Committee, Switzerland, Comitato Etico Milano Area 1). All donors provided written informed consent for the use of blood and blood derivatives (such as PBMCs, sera or plasma) for research. Samples were collected 14-28 days after symptoms onset and 14-28 days or 7-10 months after vaccination. Convalescent plasma, Ad26.COV2.S, mRNA-1273 and BNT162b2 samples were obtained from the HAARVI study approved by the University of Washington Human Subjects Division Institutional Review Board (STUDY00000959). AZD1222 samples were obtained from INGM, Ospedale Maggio Policlinico of Milan and approved by the local review board Study Polimmune. Sputnik V samples were obtained from healthcare workers at the hospital de Clínicas "José de San Martín", Buenos Aires, Argentina. Sinopharm vaccinated individuals were enrolled from Aga Khan University under IRB of UWARN study.

Serum/plasma and mAbs pseudovirus neutralization assays

VSV pseudovirus generation used on Vero E6 cells

The plasmids encoding the Omicron SARS-CoV-2 S variant was generated by overlap PCR mutagenesis of the wild-type plasmid, pcDNA3.1(+)-spike-D19⁵⁷. Replication defective VSV pseudovirus expressing SARS-CoV-2 spike proteins corresponding to the ancestral Wuhan-Hu-1 virus and the Omicron VOC were generated as previously described⁸ with some modifications. Lenti-X 293T cells (Takara) were seeded in 15-cm² dishes at a density of 10e6 cells per dish and the following day transfected with 25 µg of spike expression plasmid with TransIT-Lenti (Mirus, 6600) according to the manufacturer's instructions. One day post-transfection, cells were infected with VSV-luc (VSV-G) with an MOI 3 for 1 h, rinsed three times with PBS containing Ca²⁺/Mg²⁺, then incubated for additional 24 h in complete media at 37°C. The cell supernatant was clarified by centrifugation, aliquoted, and frozen at -80°C.

VSV pseudovirus generation used on Vero E6-TMPRSS2 cells

Comparison of Omicron SARS-CoV-2 S VSV to SARS-CoV-2 G614 S (YP 009724390.1) VSV and Beta S VSV used pseudotyped particles prepared as described previously^{10,58}. Briefly, HEK293T cells in DMEM supplemented with 10% FBS, 1% PenStrep seeded in 10-cm dishes were transfected with the plasmid encoding for the corresponding S glycoprotein using lipofectamine 2000 (Life Technologies) following the manufacturer's instructions. One day post-transfection, cells were infected with VSV(G*ΔG-luciferase)⁵⁹ and after 2 h were washed five times with DMEM before adding medium supplemented with anti-VSV-G antibody (I1- mouse hybridoma supernatant, CRL- 2700, ATCC). Virus pseudotypes were harvested 18-24 h post-inoculation, clarified by centrifugation at 2,500 x g for 5 min, filtered through a 0.45 µm cut off membrane, concentrated 10 times with a 30 kDa cut off membrane, aliquoted and stored at -80°C.

VSV pseudovirus neutralization

Assay performed using Vero E6 cells

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.12.472269>; this version posted December 20, 2021. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

Vero-E6 were grown in DMEM supplemented with 10% FBS and seeded into clear bottom white 96 well plates (PerkinElmer, 6005688) at a density of 20'000 cells per well. The next day, mAbs or plasma were serially diluted in pre-warmed complete media, mixed with pseudoviruses and incubated for 1 h at 37°C in round bottom polypropylene plates. Media from cells was aspirated and 50 µl of virus-mAb/plasma complexes were added to cells and then incubated for 1 h at 37°C. An additional 100 µL of prewarmed complete media was then added on top of complexes and cells incubated for an additional 16-24 h. Conditions were tested in duplicate wells on each plate and eight wells per plate contained untreated infected cells (defining the 0% of neutralization, "MAX RLU" value) and infected cells in the presence of S309 and S2X259 at 20 µg/ml each (defining the 100% of neutralization, "MIN RLU" value). Virus-mAb/plasma-containing media was then aspirated from cells and 100 µL of a 1:2 dilution of SteadyLite Plus (Perkin Elmer, 6066759) in PBS with Ca⁺⁺ and Mg⁺⁺ was added to cells. Plates were incubated for 15 min at room temperature and then were analyzed on the Synergy-H1 (Biotek). Average of Relative light units (RLUs) of untreated infected wells (MAX RLU_{ave}) was subtracted by the average of MIN RLU (MIN RLU_{ave}) and used to normalize percentage of neutralization of individual RLU values of experimental data according to the following formula: $(1 - (RLU_x - MIN RLU_{ave}) / (MAX RLU_{ave} - MIN RLU_{ave})) \times 100$. Data were analyzed and visualized with Prism (Version 9.1.0). IC50 (mAbs) and ID50 (plasma) values were calculated from the interpolated value from the log(inhibitor) versus response, using variable slope (four parameters) nonlinear regression with an upper constraint of ≤100, and a lower constrain equal to 0. Each neutralization experiment was conducted on two independent experiments, i.e., biological replicates, where each biological replicate contains a technical duplicate. IC50 values across biological replicates are presented as arithmetic mean ± standard deviation. The loss or gain of neutralization potency across spike variants was calculated by dividing the variant IC50/ID50 by the parental IC50/ID50 within each biological replicate, and then visualized as arithmetic mean ± standard deviation.

Assay performed using Vero E6-TMPRSS2 cells

VeroE6-TMPRSS2 were cultured in DMEM with 10% FBS (Hyclone), 1% PenStrep and 8 µg/mL puromycin (to ensure retention of TMPRSS2) with 5% CO₂ in a 37°C incubator (ThermoFisher). Cells were trypsinized using 0.05% trypsin and plated to be at 90% confluence the following day. In an empty half-area 96-well plate, a 1:3 serial dilution of sera was made in DMEM and diluted pseudovirus was then added and incubated at room temperature for 30-60 min before addition of the sera-virus mixture to the cells at 37°C. 2 hours later, 40 µL of a DMEM solution containing 20% FBS and 2% PenStrep was added to each well. After 17-20 hours, 40 µL/well of One-Glo-EX substrate (Promega) was added to the cells and incubated in the dark for 5-10 min prior to reading on a BioTek plate reader. Measurements were done at least in duplicate using distinct batches of pseudoviruses and one representative experiment is shown. Relative luciferase units were plotted and normalized in Prism (GraphPad). Nonlinear regression of log(inhibitor) versus normalized response was used to determine IC₅₀ values from curve fits. Normality was tested using the D'Agostino-Pearson test and in the absence of a normal distribution, Kruskal-Wallis tests were used to compare two groups to determine whether differences reached statistical significance. Fold changes were determined by comparing individual IC₅₀ and then averaging the individual fold changes for reporting.

Focus reduction neutralization test.

Vero-TMPRSS2⁶⁰ cells were cultured at 37°C in Dulbecco's Modified Eagle medium (DMEM) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 10 mM HEPES pH 7.3, and 100 U/ml of penicillin-streptomycin and supplemented with 5 µg/mL of blasticidin. The WA1/2020 strain with a D614G substitution was described previously⁶¹. The B.1.1.529 isolate (hCoV-19/USA/WI-WSLH-221686/2021) was obtained from a nasal swab and passaged on Vero-TMPRSS2 cells as described⁶². The B.1.1.529 isolate was sequenced (GISAID: EPI_ISL_7263803) to confirm the stability of substitutions. All virus experiments were performed in an approved biosafety level 3 (BSL-3) facility.

Serial dilutions of VIR-7381 mAbs were incubated with 10² focus-forming units (FFU) of SARS-CoV-2 (WA1/2020 D614G or B.1.1.529) for 1 h at 37°C. Antibody-virus complexes were added to Vero-TMPRSS2 cell monolayers in 96-well plates and incubated at 37°C for 1 h. Subsequently, cells were overlaid with 1% (w/v) methylcellulose in MEM. Plates were harvested at 30 h (WA1/2020 D614G on Vero-TMPRSS2 cells) or 70 h (B.1.1.529 on Vero-TMPRSS2 cells) later by removal of overlays and fixation with 4% PFA in PBS for 20 min at room temperature. Plates with WA1/2020 D614G were washed and sequentially incubated with an oligoclonal pool of SARS2-2, SARS2-11, SARS2-16, SARS2-31, SARS2-38, SARS2-57, and SARS2-71⁶³ anti-S antibodies. Plates with B.1.1.529 were additionally incubated with a pool of mAbs that cross-react with SARS-CoV-1 and bind a CR3022-competing epitope on the RBD⁶⁴. All plates were subsequently stained with HRP-conjugated goat anti-mouse IgG (Sigma, A8924) in PBS supplemented with 0.1% saponin and 0.1% bovine serum albumin. SARS-CoV-2-infected cell foci were visualized using TrueBlue peroxidase substrate (KPL) and quantitated on an ImmunoSpot microanalyzer (Cellular Technologies). Antibody-dose response curves were analyzed using non-linear regression analysis with a variable slope (GraphPad Software), and the half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) was calculated.

Recombinant RBD and hACE2 protein production

SARS-CoV-2 RBD proteins for SPR binding assays (residues 328-531 from GenBank for WT: NC_045512.2 with N-terminal signal peptide and C-terminal thrombin cleavage site-TwinStrep-8xHis-tag) were expressed in Expi293F (Thermo Fisher Scientific) cells at 37°C and 8% CO₂. Transfections were performed using the ExpiFectamine 293 Transfection Kit (Thermo Fisher Scientific) using RBD expression plasmids produced at ATUM. Cell culture supernatants were collected two to four days after transfection and supplemented with 10x PBS to a final concentration of 2.5x PBS (342.5 mM NaCl, 6.75 mM KCl and 29.75 mM phosphates). SARS-CoV-2 RBDs were purified using cobalt-based immobilized metal affinity chromatography followed by buffer exchange into PBS using a HiPrep 26/10 desalting column (Cytiva) or a Superdex 200 Increase 10/300 GL column (Cytiva), for the two batches of Omicron RBD used for SPR, respectively. Recombinant human ACE2 (residues 19-615 from Uniprot Q9BYF1 with a C-terminal AviTag-10xHis-GGG-tag, and N-terminal signal peptide) was produced by ATUM. Protein was purified via Ni Sepharose resin followed by isolation of the monomeric hACE2 by size exclusion chromatography using a Superdex 200 Increase 10/300 GL column (Cytiva) pre-equilibrated with PBS.

Transient expression and purification of animal ACE2

The mouse (GenBank: Q8R0I0), american mink (GenBank: QPL12211.1), and pangolin (XP_017505752.1) ACE2 ectodomains constructs were synthesized by GenScript and placed into a pCMV plasmid. The domain boundaries for the ectodomain are residues 19-615. The native signal tag was identified using SignalP-5.0 (residues 1-18) and replaced with a N-terminal mu-phosphatase signal peptide. These constructs were then fused to a sequence encoding thrombin cleavage site and a human Fc fragment

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.12.472269>; this version posted December 20, 2021. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

or a 8x His tag at the C-terminus. All ACE2-Fc, and ACE2 His constructs were produced in Expi293 cells (Thermo Fisher A14527) in Gibco Expi293 Expression Medium at 37°C in a humidified 8% CO₂ incubator rotating at 130 rpm. The cultures were transfected using PEI-25K (Polyscience) with cells grown to a density of 3 million cells per mL and cultivated for 4-5 days. Proteins were purified from clarified supernatants for using a 1 mL HiTrap Protein A HP affinity column (Cytiva) or a 1 mL HisTrap HP affinity column (Cytiva), concentrated and flash frozen in 1x PBS, pH 7.4 (10 mM Na₂HPO₄, 1.8 mM KH₂PO₄, 2.7 mM KCl, 137 mM NaCl).

ACE2 binding measurements using surface plasmon resonance

Measurements were performed using a Biacore T200 instrument, in triplicate for monomeric human and mouse ACE2 and duplicate for dimeric animal ACE2. A CM5 chip covalently immobilized with StrepTactin XT was used for surface capture of StrepTag-containing RBDs. Two different batches of Omicron RBD were used for the experiments. Running buffer was HBS-EP+ pH 7.4 (Cytiva) and measurements were performed at 25°C. Experiments were performed with a 3-fold dilution series of monomeric human ACE2 (300, 100, 33, 11 nM) or animal ACE2 (900, 300, 100, 33 nM) and were run as single-cycle kinetics. Data were double reference-subtracted and fit to a 1:1 binding model using Biacore Evaluation software.

Statistical analysis

Neutralization measurements were done in duplicate and relative luciferase units were converted to percent neutralization and plotted with a non-linear regression model to determine IC₅₀/ID₅₀ values using GraphPad PRISM software (version 9.0.0). Comparisons between two groups of paired data were made with Wilcoxon rank test. Comparisons between multiple groups of unpaired data were made with Kruskal-Wallis rank test and corrected with Dunn's test.

FIGURE LEGENDS

Fig. 1. Omicron RBD shows increased binding to human ACE2 and gains binding to murine ACE2.

a, SARS-CoV-2 S in fully open conformation (PDB: 7K4N) with positions of mutated residues in Omicron highlighted on one protomer in green or red spheres in or outside the ACE2 footprint (ACE2), respectively. RBM is defined by a 6 Å cutoff in the RBD-ACE2 interface⁴². **b**, Omicron mutations are shown in a primary structure of SARS-CoV-2 S with domains and cleavage sites highlighted. **c**, Single-cycle kinetics SPR analysis of ACE2 binding to five RBD variants. ACE2 is injected successively at 11, 33, 100, and 300 nM (human) or 33, 100, 300, and 900 nM (mouse); monomeric and dimeric mouse ACE2 were tested. Black curves show fits to a 1:1 binding model. White and gray stripes indicate association and dissociation phases, respectively. **d**, Quantification of human ACE2 binding data. Reporting average \pm standard deviation of three replicates.

Fig. 2. Neutralization of Omicron SARS-CoV-2 VSV pseudovirus by plasma from COVID-19 convalescent and vaccinated individuals.

Plasma neutralizing activity in COVID-19 convalescent or vaccinated individuals (mRNA-1273, BNT162b2, AZD1222, Ad26.COV2.S (single dose), Sputnik V and BBIBP-CorV). **a**, Pairwise neutralizing antibody titers (ID50) against Wuhan-Hu-1 (D614G), Beta and Omicron VOC. Vero E6-TMPRSS2 used as target cells. Shown one representative experiment out of 2. **b**, Pairwise neutralizing antibody titers of plasma (ID50) against Wuhan-Hu-1 and Omicron VOC. 11 out of 12 convalescent donors were hospitalized for COVID-19. Vero E6 used as target cells. Data are average of $n = 2$ replicates. Line, geometric mean of 1/ID50 titers. HCW, healthcare workers; Wu, Wuhan-Hu-1; o, Omicron VOC, b, Beta VOC. Enrolled donors' demographics provided in **Extended Data Table 2**.

Fig. 3. Neutralization of Omicron SARS-CoV-2 VSV pseudovirus by clinical-stage mAbs.

a, RBD sequence of SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 with highlighted footprints of ACE2 (light blue) and mAbs (colored according to the RBD antigenic site recognized). Omicron RBD is also shown, and amino acid substitutions are boxed. **b**, Neutralization of SARS-CoV-2 VSV pseudoviruses carrying Wuhan-Hu-1 (white) or Omicron (colored as in **Fig. 4b**) S proteins by clinical-stage mAbs. Data are representative of one independent experiment out of two. Shown is the mean \pm s.d. of 2 technical replicates. **c**, Mean IC50 values for Omicron (colored as in **Fig. 4b**) and Wuhan-Hu-1 (white) (top panel), and mean fold change (bottom panel). Vero E6 used as target cells. Shown in yellow and blue is also neutralization of live virus by sotrovimab (WA1/2020 and hCoV-19/USA/WI-WSLH-221686/2021 isolates, respectively). Non-neutralizing IC50 titers and fold change were set to 10^4 and 10^3 , respectively. Orange dots for sotrovimab indicate neutralization of Omicron carrying R346K. Data are representative of $n = 2$ to 6 independent experiments.

Fig. 4. Neutralization of Omicron SARS-CoV-2 VSV pseudovirus by monoclonal antibodies.

a, Mean IC50 values for Omicron (colored as in **b**) and Wuhan-Hu-1 (white) (top panel), and mean fold change (bottom panel) for 4 NTD mAbs and 32 RBD mAbs. Non-neutralizing IC50 titers and fold change were set to 10^4 and 10^3 , respectively. Orange dots for S2K146 and S2X259 indicate neutralization of Omicron carrying R346K. Vero E6 used as target cells. Data are representative of $n = 2$ to 6 independent experiments. **b**, The RBD sites targeted by 4 mAbs cross-neutralizing Omicron are annotated and representative antibodies (the Fv region) bound to S are shown as a composite. Colored surfaces on the RBD depict the epitopes and the RBM is shown as a black outline.

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.12.472269>; this version posted December 20, 2021. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

Extended Data Fig. 1. Geographic distribution and evolution of incidence over time of the SARS-CoV-2 Omicron VOC and schematic of mutations landscape . **a**, World map showing the geographic distribution and sequence counts of Omicron as of December 9, 2021. **b**, Total number of Omicron sequences deposited by country as of December 9, 2021. **c**, Fraction (left) and total number (right) of sequences deposited on a weekly basis worldwide (grey) or in South Africa (red). **c**, Schematic of mutations landscape in each current and former SARS-CoV-2 VOC, VOI and VUM (Variant Under Monitoring). **D**, deletion: ins, insertion.

Extended Data Fig. 2. Amino acid substitutions and their prevalence in the Omicron RBD sequences reported in GISAID as of December 9, 2021; (ambiguous amino acid substitutions are indicated with strikethrough cells). Shown are also the substitutions found in other variants. K417N mutation in Delta is found only in a fraction of sequences.

Extended Data Fig. 3. Amino acid substitutions and their prevalence in the Omicron NTD sequences reported in GISAID as of December 9, 2021; (ambiguous amino acid substitutions are marked with strikethrough cells). Shown are also the substitutions found in other variants.

Extended Data Fig. 4. Amino acid substitutions and their prevalence in the Omicron S2 sequences reported in GISAID as of December 9, 2021; (ambiguous amino acid substitutions are marked with strikethrough cells). Shown are also the substitutions found in other variants.

Extended Data Fig. 5. Characteristics of emergent mutations of Omicron. **a**, Shared mutations of Omicron with other sarbecovirus and with VOCs. **b**, Since the beginning of the pandemic there is a progressive coalescence of Omicron-defining mutations into non-Omicron haplotypes that may carry as many as 10 of the Omicron-defining mutations. **c**, Pango lineages (dots) rarely carry more than 10-15 lineage-defining mutations. **d**, Exceptionally, some non-Omicron haplotypes may carry up to a maximum 19 Omicron-defining mutations. Shown are selected exceptional haplotypes. Spike G142D and Y145del may also be noted as G142del and Y145D.

Extended Data Fig. 6. SPR analysis of pangolin and mink ACE2. Single-cycle kinetics SPR analysis of ACE2 binding to five RBD variants. Dimeric mink or pangolin ACE2 is injected successively at 33, 100, 300, and 900 nM. White and gray stripes indicate association and dissociation phases, respectively. Monomeric human ACE2 binding to Wuhan-Hu-1 RBD (ACE2 concentrations of 11, 33, 100, and 300 nM) shown for comparison.

Extended Data Fig. 7. Neutralization of WT and Omicron S pseudotyped SARS-CoV-2 virus neutralization by plasma from COVID-19 convalescent and vaccinated individuals. Neutralization of SARS-CoV-2 pseudotyped VSV carrying Wuhan-Hu-1 D614G (grey), Beta (blue) or Omicron (orange) S protein by plasma from convalescent (**a**) or vaccinated individuals (**b**, mRNA-1273; **c**, BNT162b2; **d**, ChAdOx1; **e**, Ad26.COV2.S; **f**, Sputnik V; **g**, BBIBP-CorV) as shown in **Fig. 2a**. Data are representative of $n = 2$ independent experiments.

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.12.472269>; this version posted December 20, 2021. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

Extended Data Fig. 8. Neutralization of WT and Omicron S pseudotyped SARS-CoV-2 virus neutralization by plasma from COVID-19 convalescent and vaccinated individuals. a-c, Neutralization of SARS-CoV-2 pseudotyped VSV carrying Wuhan-Hu-1 or Omicron S protein by plasma from convalescent individuals 2-4 weeks after infection by WT SARS-CoV-2 (a, 11 out of 12 individuals were hospitalized for COVID-19), and previously infected (b) or naïve (c) individuals, 2-4 weeks after receiving the second dose of BNT162b2 mRNA vaccine. Data are representative of $n = 2$ independent experiments.

Extended Data Fig. 9. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron strain by sotrovimab in Vero-TMPRSS2 cells. a-f, Neutralization curves in Vero-TMPRSS2 cells comparing the sensitivity of SARS-CoV-2 strains with sotrovimab with WA1/2020 D614G and hCoV-19/USA/WI-WSLH-221686/2021 (an infectious clinical isolate of Omicron from a symptomatic individual in the United States). Shown are three independent experiments performed in technical duplicate is shown. Error bars indicate range.

Extended Data Fig. 10. Neutralization of WT (D614) and Omicron SARS-CoV-2 Spike pseudotyped virus by a panel of 36 mAbs. a-c, Neutralization of SARS-CoV-2 VSV pseudoviruses carrying wild-type D614 (grey) or Omicron (orange) S protein by NTD-targeting (a) and RBD-targeting (b-c) mAbs (b, site I; c, sites II and V). Data are representative of one independent experiment out of two. Shown is the mean \pm s.d. of 2 technical replicates.

REFERENCES

- 1 Park, Y. J. *et al.* Antibody-mediated broad sarbecovirus neutralization through ACE2 molecular mimicry. *bioRxiv*, doi:10.1101/2021.10.13.464254 (2021).
- 2 Pinto, D. *et al.* Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature* **583**, 290-295, doi:10.1038/s41586-020-2349-y (2020).
- 3 Tortorici, M. A. *et al.* Broad sarbecovirus neutralization by a human monoclonal antibody. *Nature* **597**, 103-108, doi:10.1038/s41586-021-03817-4 (2021).
- 4 Starr, T. N. *et al.* SARS-CoV-2 RBD antibodies that maximize breadth and resistance to escape. *Nature* **597**, 97-102, doi:10.1038/s41586-021-03807-6 (2021).
- 5 Telenti, A. *et al.* After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19. *Nature* **596**, 495-504, doi:10.1038/s41586-021-03792-w (2021).
- 6 Wang, P. *et al.* Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature* **593**, 130-135, doi:10.1038/s41586-021-03398-2 (2021).
- 7 Chen, R. E. *et al.* Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med* **27**, 717-726, doi:10.1038/s41591-021-01294-w (2021).
- 8 McCallum, M. *et al.* SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern. *Science*, doi:10.1126/science.abi7994 (2021).
- 9 Corti, D., Purcell, L. A., Snell, G. & Veesler, D. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell* **184**, 3086-3108, doi:10.1016/j.cell.2021.05.005 (2021).
- 10 McCallum, M. & Walls, A. C. Molecular basis of immune evasion by the Delta and Kappa SARS-CoV-2 variants. *Science* (2021).
- 11 Mlcochova, P. *et al.* SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature* **599**, 114-119, doi:10.1038/s41586-021-03944-y (2021).
- 12 Saito, A. *et al.* Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. *Nature*, doi:10.1038/s41586-021-04266-9 (2021).
- 13 Sheikh, A. *et al.* SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet* **397**, 2461-2462, doi:10.1016/S0140-6736(21)01358-1 (2021).
- 14 Piccoli, L. *et al.* Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology. *Cell* **183**, 1024-1042 e1021, doi:10.1016/j.cell.2020.09.037 (2020).
- 15 Greaney, A. J. *et al.* Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe* **29**, 463-476 e466, doi:10.1016/j.chom.2021.02.003 (2021).
- 16 Walls, A. C. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* **181**, 281-292 e286, doi:10.1016/j.cell.2020.02.058 (2020).
- 17 Cele, S. *et al.* SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection. *medRxiv* (2021).
- 18 Wilhelm, A. *et al.* Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. *medRxiv*, doi:10.1101/2021.12.07.21267432 (2021).
- 19 Andrews, N. *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron variant of concern. <https://khub.net> (2021).
- 20 Cao, Y. R. *et al.* B.1.1.529 escapes the majority of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies of diverse epitopes. doi:10.1101/2021.12.07.470392 (2021).

- 21 Elbe, S. & Buckland-Merrett, G. Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health. *Glob Chall* **1**, 33-46, doi:10.1002/gch2.1018 (2017).
- 22 Leist, S. R. *et al.* A Mouse-Adapted SARS-CoV-2 Induces Acute Lung Injury and Mortality in Standard Laboratory Mice. *Cell* **183**, 1070-1085 e1012, doi:10.1016/j.cell.2020.09.050 (2020).
- 23 Dinno, K. H., 3rd *et al.* A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures. *Nature* **586**, 560-566, doi:10.1038/s41586-020-2708-8 (2020).
- 24 Lan, J. *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* **581**, 215-220, doi:10.1038/s41586-020-2180-5 (2020).
- 25 Collier, D. A. *et al.* Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature* **593**, 136-141, doi:10.1038/s41586-021-03412-7 (2021).
- 26 Starr, T. N. *et al.* Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell* **182**, 1295-1310 e1220, doi:10.1016/j.cell.2020.08.012 (2020).
- 27 Khoury, D. S. *et al.* Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* **27**, 1205-1211, doi:10.1038/s41591-021-01377-8 (2021).
- 28 Earle, K. A. *et al.* Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine* **39**, 4423-4428, doi:10.1016/j.vaccine.2021.05.063 (2021).
- 29 Stamatatos, L. *et al.* mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science*, doi:10.1126/science.abg9175 (2021).
- 30 Gaebler, C. *et al.* Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* **591**, 639-644, doi:10.1038/s41586-021-03207-w (2021).
- 31 Baum, A. *et al.* REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* **370**, 1110-1115, doi:10.1126/science.abe2402 (2020).
- 32 Baum, A. *et al.* Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* **369**, 1014-1018, doi:10.1126/science.abd0831 (2020).
- 33 Copin, R. *et al.* The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies. *Cell* **184**, 3949-3961 e3911, doi:10.1016/j.cell.2021.06.002 (2021).
- 34 Hansen, J. *et al.* Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science* **369**, 1010-1014, doi:10.1126/science.abd0827 (2020).
- 35 Weinreich, D. M. *et al.* REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* **384**, 238-251, doi:10.1056/NEJMoa2035002 (2021).
- 36 Shi, R. *et al.* A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2. *Nature* **584**, 120-124, doi:10.1038/s41586-020-2381-y (2020).
- 37 Gottlieb, R. L. *et al.* Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **325**, 632-644, doi:10.1001/jama.2021.0202 (2021).
- 38 Jones, B. E. *et al.* The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. *Sci Transl Med* **13**, doi:10.1126/scitranslmed.abf1906 (2021).

- 39 Dong, J. *et al.* Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. *Nat Microbiol* **6**, 1233-1244, doi:10.1038/s41564-021-00972-2 (2021).
- 40 Suryadevara, N. *et al.* Neutralizing and protective human monoclonal antibodies recognizing the N-terminal domain of the SARS-CoV-2 spike protein. *Cell* **184**, 2316-2331 e2315, doi:10.1016/j.cell.2021.03.029 (2021).
- 41 Zost, S. J. *et al.* Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature* **584**, 443-449, doi:10.1038/s41586-020-2548-6 (2020).
- 42 Thomson, E. C. *et al.* Circulating SARS-CoV-2 spike N439K variants maintain fitness while evading antibody-mediated immunity. *Cell* **184**, 1171-1187 e1120, doi:10.1016/j.cell.2021.01.037 (2021).
- 43 Starr, T. N. *et al.* ACE2 binding is an ancestral and evolvable trait of sarbecoviruses. doi:10.1101/2021.07.17.452804 (2021).
- 44 Lempp, F. A. *et al.* Lectins enhance SARS-CoV-2 infection and influence neutralizing antibodies. *Nature* **598**, 342-347, doi:10.1038/s41586-021-03925-1 (2021).
- 45 VanBlargan, L. A. *et al.* An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by several therapeutic monoclonal antibodies. *bioRxiv*, doi:10.1101/2021.12.15.472828 (2021).
- 46 Tortorici, M. A. *et al.* Ultrapotent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms. *Science* **370**, 950-957, doi:10.1126/science.abe3354 (2020).
- 47 McCallum, M. *et al.* N-terminal domain antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2. *Cell* **184**, 2332-2347 e2316, doi:10.1016/j.cell.2021.03.028 (2021).
- 48 Fischer, W. *et al.* HIV-1 and SARS-CoV-2: Patterns in the evolution of two pandemic pathogens. *Cell Host Microbe* **29**, 1093-1110, doi:10.1016/j.chom.2021.05.012 (2021).
- 49 Kupferschmidt, K. Where did 'weird' Omicron come from? *Science* **374**, 1179, doi:10.1126/science.acx9738 (2021).
- 50 Kemp, S. A. *et al.* SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature* **592**, 277-282, doi:10.1038/s41586-021-03291-y (2021).
- 51 Corey, L. *et al.* SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression. *N Engl J Med* **385**, 562-566, doi:10.1056/NEJMs2104756 (2021).
- 52 Choi, B. *et al.* Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med* **383**, 2291-2293, doi:10.1056/NEJMc2031364 (2020).
- 53 Oude Munnink, B. B. *et al.* Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science* **371**, 172-177, doi:10.1126/science.abe5901 (2021).
- 54 Hoffmann, M. *et al.* SARS-CoV-2 mutations acquired in mink reduce antibody-mediated neutralization. *Cell Rep* **35**, 109017, doi:10.1016/j.celrep.2021.109017 (2021).
- 55 Maziarz, R. T. *et al.* Control of an outbreak of human parainfluenza virus 3 in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* **16**, 192-198, doi:10.1016/j.bbmt.2009.09.014 (2010).
- 56 Katoh, K. & Standley, D. M. MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. *Mol Biol Evol* **30**, 772-780, doi:10.1093/molbev/mst010 (2013).
- 57 Giroglou, T. *et al.* Retroviral vectors pseudotyped with severe acute respiratory syndrome coronavirus S protein. *J Virol* **78**, 9007-9015, doi:10.1128/JVI.78.17.9007-9015.2004 (2004).

- 58 Walls, A. C. *et al.* Elicitation of broadly protective sarbecovirus immunity by receptor-binding domain nanoparticle vaccines. *Cell* **184**, 5432-5447 e5416, doi:10.1016/j.cell.2021.09.015 (2021).
- 59 Kaname, Y. *et al.* Acquisition of complement resistance through incorporation of CD55/decay-accelerating factor into viral particles bearing baculovirus GP64. *J Virol* **84**, 3210-3219, doi:10.1128/JVI.02519-09 (2010).
- 60 Zang, R. *et al.* TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol* **5**, doi:10.1126/sciimmunol.abc3582 (2020).
- 61 Plante, J. A. *et al.* Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature*, doi:10.1038/s41586-020-2895-3 (2020).
- 62 Imai, M. *et al.* Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci U S A* **117**, 16587-16595, doi:10.1073/pnas.2009799117 (2020).
- 63 Liu, Z. *et al.* Identification of SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *Cell Host Microbe* **29**, 477-488.e474, doi:10.1016/j.chom.2021.01.014 (2021).
- 64 VanBlargan, L. A. *et al.* A potently neutralizing SARS-CoV-2 antibody inhibits variants of concern by utilizing unique binding residues in a highly conserved epitope. *Immunity*, doi:10.1016/j.immuni.2021.08.016 (2021).
- 65 Cathcart, A. L. *et al.* The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *bioRxiv*, 2021.2003.2009.434607, doi:10.1101/2021.03.09.434607 (2021).
- 66 Gupta, A. *et al.* Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* **385**, 1941-1950, doi:10.1056/NEJMoa2107934 (2021).
- 67 Kim, C. *et al.* A therapeutic neutralizing antibody targeting receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein. *Nat Commun* **12**, 288, doi:10.1038/s41467-020-20602-5 (2021).
- 68 Ryu, D. K. *et al.* Therapeutic effect of CT-P59 against SARS-CoV-2 South African variant. *Biochem Biophys Res Commun* **566**, 135-140, doi:10.1016/j.bbrc.2021.06.016 (2021).
- 69 Chen, P. *et al.* SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* **384**, 229-237, doi:10.1056/NEJMoa2029849 (2021).
- 70 Group, A.-T. L.-C. S. *et al.* A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* **384**, 905-914, doi:10.1056/NEJMoa2033130 (2021).
- 71 Belk, J., Deveau, L. M., Rappazzo, C. G., Walker, L. & Wec, A. WO2021207597 - COMPOUNDS SPECIFIC TO CORONAVIRUS S PROTEIN AND USES THEREOF. *ADAGIO THERAPEUTICS, INC.* (2021).
- 72 Yamin, R. *et al.* Fc-engineered antibody therapeutics with improved anti-SARS-CoV-2 efficacy. *Nature* **599**, 465-470, doi:10.1038/s41586-021-04017-w (2021).

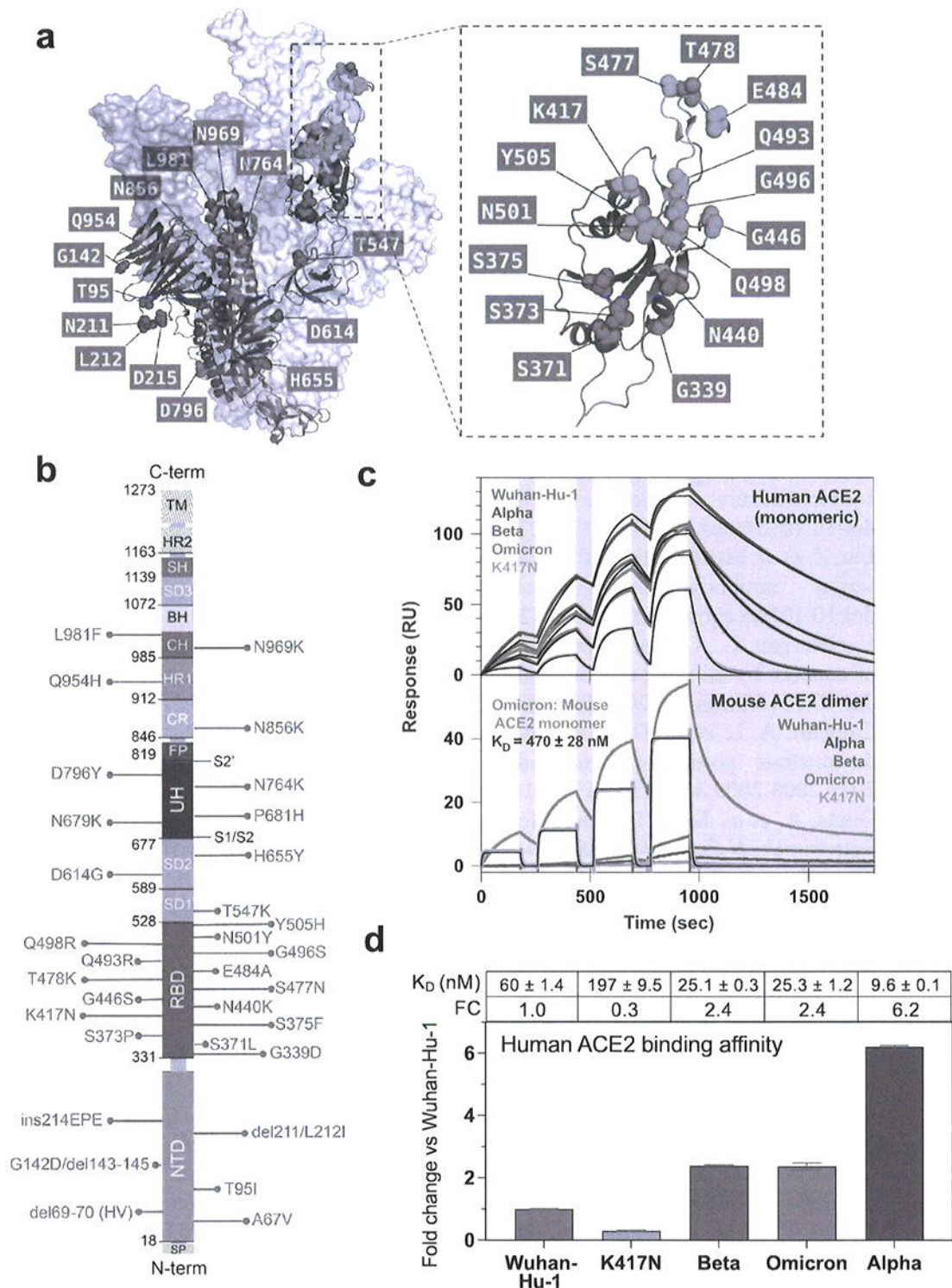


Fig. 1. Omicron RBD shows increased binding to human ACE2 and gains binding to murine ACE2. **a**, SARS-CoV-2 S in fully open conformation (PDB: 7K4N) with positions of mutated residues in Omicron highlighted on one protomer in green or red spheres in or outside the ACE2 footprint (ACE2), respectively. RBM is defined by a 6 Å cutoff in the RBD-ACE2 interface⁴². **b**, Omicron mutations are shown in a primary structure of SARS-CoV-2 S with domains and cleavage sites highlighted. **c**, Single-cycle kinetics SPR analysis of ACE2 binding to five RBD variants. ACE2 is injected successively at 11, 33, 100, and 300 nM (human) or 33, 100, 300, and 900 nM (mouse); monomeric and dimeric mouse ACE2 were tested. Black curves show fits to a 1:1 binding model. White and gray stripes indicate association and dissociation phases, respectively. **d**, Quantification of human ACE2 binding data. Reporting average ± standard deviation of three replicates.

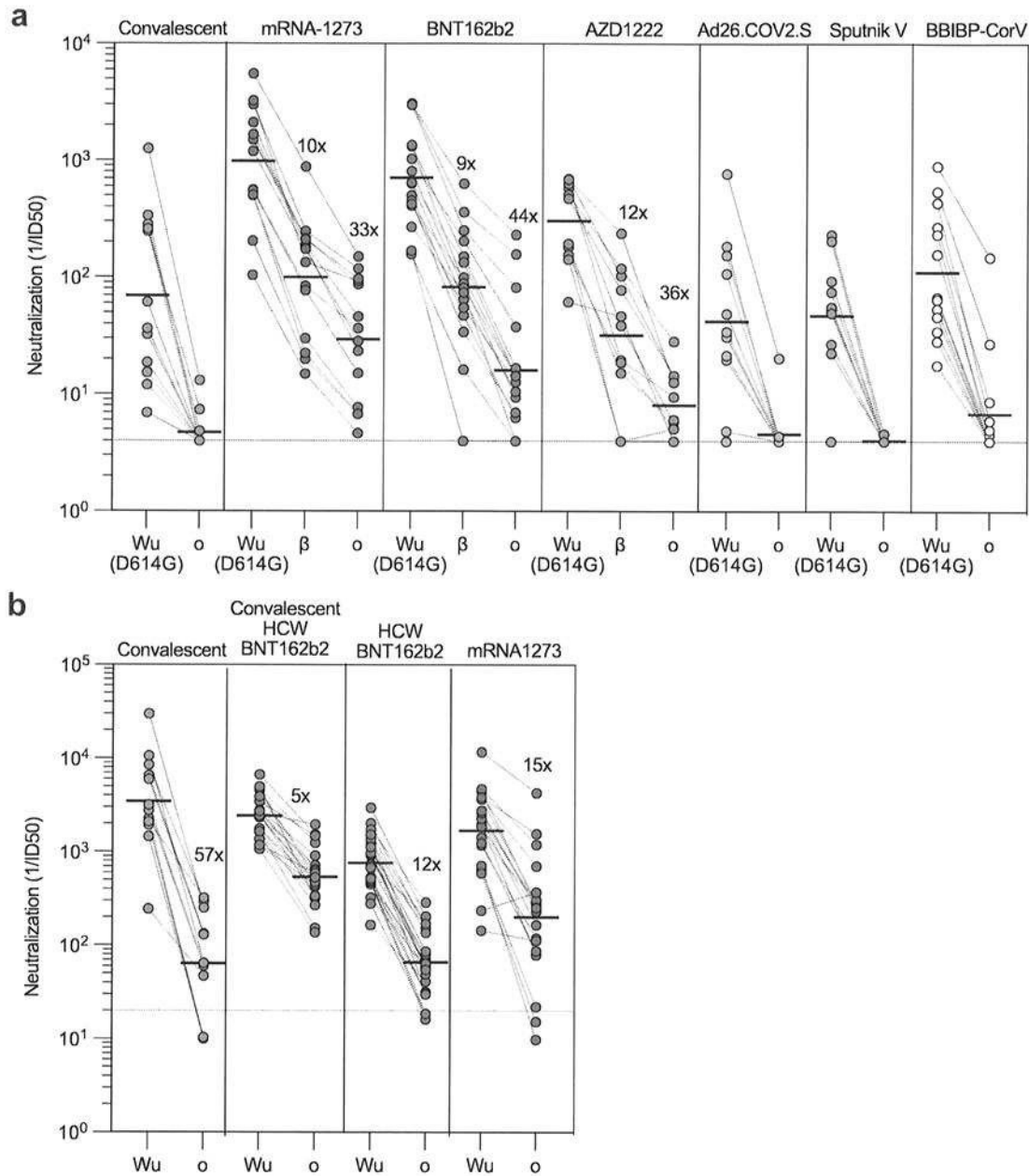


Fig. 2. Neutralization of Omicron SARS-CoV-2 VSV pseudovirus by plasma from COVID-19 convalescent and vaccinated individuals. Plasma neutralizing activity in COVID-19 convalescent or vaccinated individuals (mRNA-1273, BNT162b2, AZD1222, Ad26.COVS.S (single dose), Sputnik V and BBIBP-CorV). **a**, Pairwise neutralizing antibody titers (ID50) against Wuhan-Hu-1 (D614G), Beta and Omicron VOC. Vero E6-TMPRSS2 used as target cells. Shown one representative experiment out of 2. **b**, Pairwise neutralizing antibody titers of plasma (ID50) against Wuhan-Hu-1 and Omicron VOC. 11 out of 12 convalescent donors were hospitalized for COVID-19. Vero E6 used as target cells. Data are average of $n = 2$ replicates. Line, geometric mean of 1/ID50 titers. HCW, healthcare workers; Wu, Wuhan-Hu-1; o, Omicron VOC, β , Beta VOC. Enrolled donors' demographics provided in **Extended Data Table 2**.

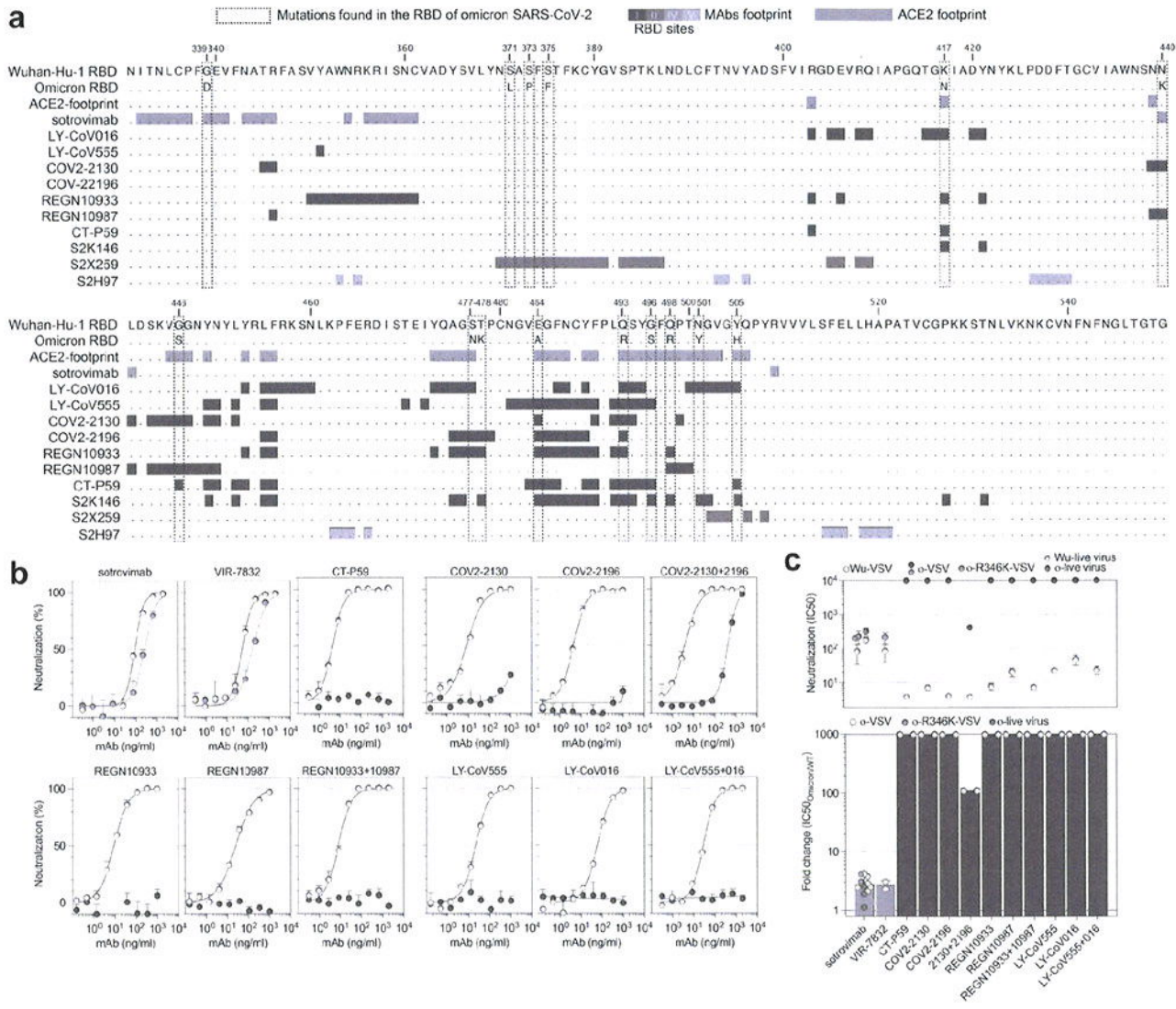


Fig. 3. Neutralization of Omicron SARS-CoV-2 VSV pseudovirus by clinical-stage mAbs. a, RBD sequence of SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 with highlighted footprints of ACE2 (light blue) and mAbs (colored according to the RBD antigenic site recognized). Omicron RBD is also shown, and amino acid substitutions are boxed. **b,** Neutralization of SARS-CoV-2 VSV pseudoviruses carrying Wuhan-Hu-1 (white) or Omicron (colored as in **Fig. 4b**) S proteins by clinical-stage mAbs. Data are representative of one independent experiment out of two. Shown is the mean \pm s.d. of 2 technical replicates. **c,** Mean IC50 values for Omicron (colored as in **Fig. 4b**) and Wuhan-Hu-1 (white) (top panel), and mean fold change (bottom panel). Vero E6 used as target cells. Shown in yellow and blue is also neutralization of live virus by sotrovimab (WA1/2020 and hCoV-19/USA/WI-WSLH-221686/2021 isolates, respectively). Non-neutralizing IC50 titers and fold change were set to 10^4 and 10^3 , respectively. Orange dots for sotrovimab indicate neutralization of Omicron carrying R346K. Data are representative of $n = 2$ to 6 independent experiments.

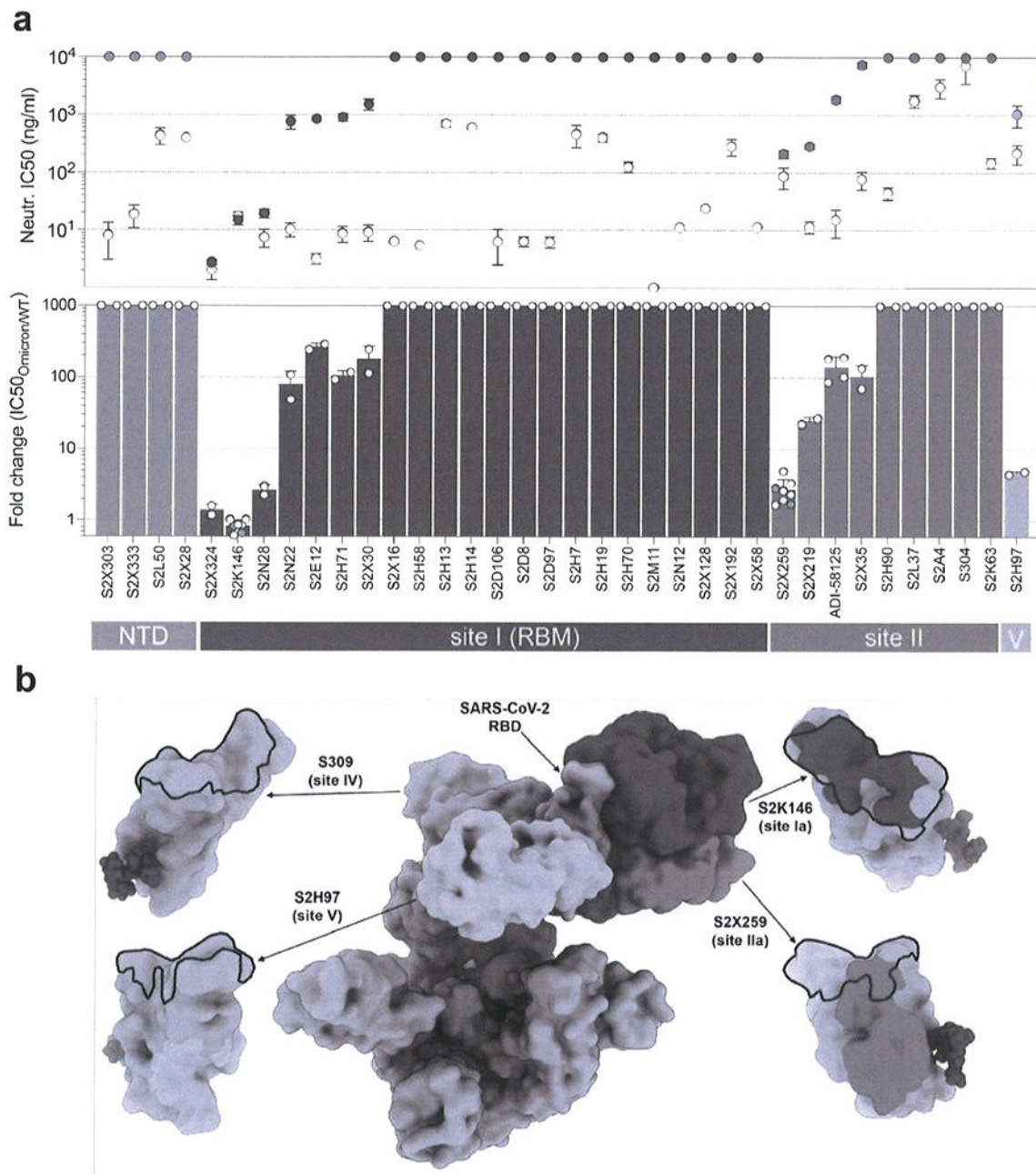


Fig. 4. Neutralization of Omicron SARS-CoV-2 VSV pseudovirus by monoclonal antibodies. **a**, Mean IC₅₀ values for Omicron (colored as in **b**) and Wuhan-Hu-1 (white) (top panel), and mean fold change (bottom panel) for 4 NTD mAbs and 32 RBD mAbs. Non-neutralizing IC₅₀ titers and fold change were set to 10⁴ and 10³, respectively. Orange dots for S2K146 and S2X259 indicate neutralization of Omicron carrying R346K. Vero E6 used as target cells. Data are representative of n = 2 to 6 independent experiments. **b**, The RBD sites targeted by 4 mAbs cross-neutralizing Omicron are annotated and representative antibodies (the Fv region) bound to S are shown as a composite. Colored surfaces on the RBD depict the epitopes and the RBM is shown as a black outline.

Extended Data Table 1. Characteristics of single point mutations present in Omicron RBD relative to Wuhan-Hu-1 RBD.

	RBD expr.	ACE2 binding	ACE2 binding
		FACS	SPR
	log fold-change	log fold-change	fold-change
G339D	0.3	0.06	
S371L	-0.61	-0.14	
S373P	-0.22	-0.08	
S375F	-1.81	-0.55	
K417N	0.1	-0.45	0.3
N440K	-0.12	0.07	1.2
G446S	-0.4	-0.2	
S477N	0.06	0.06	
T478K	0.02	0.02	1.2
E484A	-0.23	-0.07	1.0 for E484K
Q493K	0.03	0.05	
G496S	0.12	-0.63	
Q498R	-0.1	-0.06	
N501Y	-0.14	0.24	6.2
Y505H	0.16	-0.71	
Total:	-2.84	-2.39	
	(692-fold loss)	(245-fold loss)	
K417N/ E484K/ N501Y			2.4

Expression and FACS ACE2 binding data from²⁶

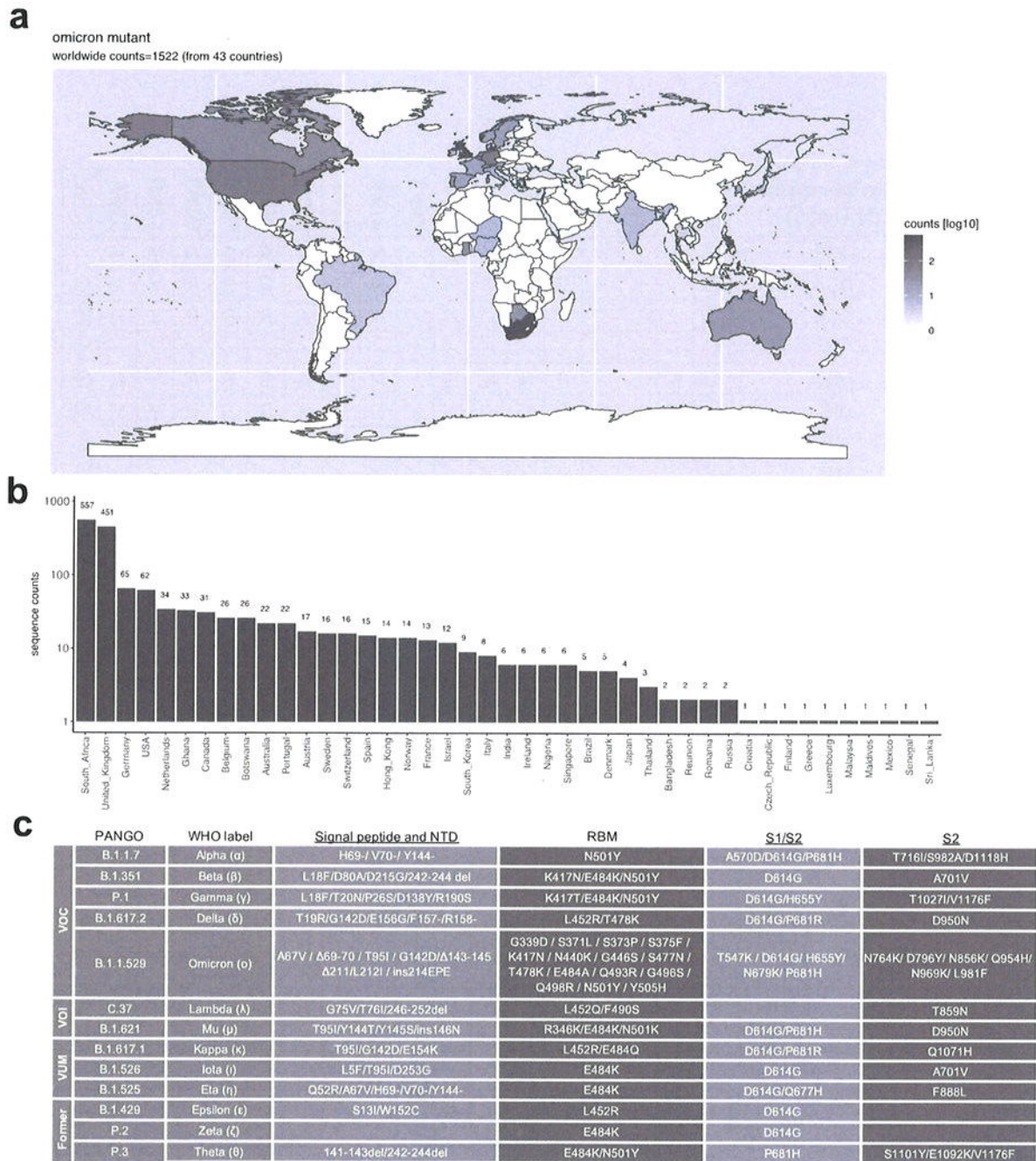
Extended Data Table 2. Enrolled donors' demographics.

2-4 weeks after infection/2 nd vaccine dose	Figure	Nr.	Females	Males	Age (average, range)
Wild type SARS-CoV-2-infected convalescent		24	9	15	56, 34-73
Ospedale Luigi Sacco	2b	11	1	10	56, 34-73
Swiss volunteers	2b	1		1	52, 52-52
HAARVI (University of Washington)	2a	12	8	4	
Previously infected BNT162b2-vaccinated		22	17	5	39, 26-56
Clinica Luganese Moncucco	2b	4	3	1	38, 27-54
Ente Ospedaliero Cantonale	2b	18	14	4	39, 26-56
Naïve BNT162b2-vaccinated		42	27	15	43, 24-67
Clinica Luganese Moncucco	2b	7	4	3	42, 28-50
Ente Ospedaliero Cantonale	2b	18	13	5	43, 24-67
HAARVI (University of Washington)	2a	17	10	7	45, 22-76
Naïve mRNA-1273-vaccinated		34	23	11	
Innovative Research, Novi Michigan (1 week after 2nd dose)	2b	20	14	6	58, 34-74
HAARVI (University of Washington)	2a	14	9	5	47, 23-79
Naïve ChAdOx1-vaccinated					
INGM, Ospedale Maggio Policlinico of Milan	2a	12	10	2	38, 29-51
Naïve Sputnik V-vaccinated					
Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires	2a	11	7	4	42, 30-58
Naïve BBIBP-CorV-vaccinated					
Aga Khan University	2a	13	9	4	30, 25-39
1-19 weeks after 1st vaccine dose		Nr.	Females	Males	Age (average, range)
Naïve Ad26.COVS-2.S-vaccinated					
HAARVI (University of Washington)	2a	12	6	6	33, 23-60
Total		170	108	62	

Extended Data Table 3. Properties of tested mAbs.

mAb	Domain (site)	VH usage	Source (DSO)	IC50 Wu-Hu-1 (ng/ml)	IC50 Omicron (ng/ml)	PDB/EMD	Ref.
sotrovimab	RBD (IV)	3-23	SARS-CoV immune	90.6	260.1	6WPS, 7JX3	2-4,10,44,65,66
				179 (WA1/2020)	209 (R346K) 320 (hCoV-19/USA/WI-WSLH-221686/2021)		
VIR-7832*	RBD (IV)	3-23	SARS-CoV immune	53.2	164.6	6WPS, 7JX3	2-4,10,44,65,66
CT-P59	RBD (I/RBM)	N/A	SARS-CoV-2 immune	4.3	>10'000	7CM4	67,68
COV2-2130	RBD (I/RBM)	3-15	SARS-CoV-2 immune	8.1	2772	7L7E	39,41
COV2-2196	RBD (I/RBM)	1-58	SARS-CoV-2 immune	4.3	>10'000	7L7E, 7L7D	39,41
2130+2196				3.8	418		
REGN10933	RBD (I/RBM)	3-11	SARS-CoV-2 huIg mice	8.9	>10'000	6XDG	51-55
REGN10987	RBD (I/RBM)	3-30	SARS-CoV-2 immune	25.1	>10'000	6XDG	51-55
103933+10987				7.2	>10'000		
LY-CoV555	RBD (I/RBM)	1-69	SARS-CoV-2 immune	21.3	>10'000	7KMG	37,38,69,70
LY-CoV016	RBD (I/RBM)	3-66	SARS-CoV-2 immune	59.2	>10'000	7C01	36
555+016				23	>10'000		
S2D106	RBD (I/RBM)	1-69	Hosp. (98)	9.1	>10'000	7R7N	4,42
S2D8	RBD (I/RBM)	3-23	Hosp. (49)	7.3	>10'000		42
S2D97	RBD (I/RBM)	2-5	Hosp. (98)	5.3	>10'000		42
S2E12	RBD (I/RBM)	1-58	Hosp. (51)	3.7	896	7K4N, 7R6X	4,42,44,46
S2H14	RBD (I/RBM)	3-15	Sympt. (17)	624.8	>10'000	7JX3	4,14,42
S2H19	RBD (I/RBM)	3-15	Sympt. (45)	361.1	>10'000		42
S2H58	RBD (I/RBM)	1-2	Sympt. (45)	5.4	>10'000		4,42
S2H7	RBD (I/RBM)	3-66	Sympt. (17)	607	>10'000		42
S2H70	RBD (I/RBM)	1-2	Sympt. (45)	145	>10'000		42
S2H71	RBD (I/RBM)	2-5	Sympt. (45)	10.6	993		42
S2M11	RBD (I/RBM)	1-2	Hosp. (46)	1.0	>10'000	7K43	10,42,46
S2N12	RBD (I/RBM)	4-39	Hosp. (51)	11.8	10.8		42
S2N22	RBD (I/RBM)	3-23	Hosp. (51)	8.4	919		42
S2N28	RBD (I/RBM)	3-30	Hosp. (51)	5.8	17.1		42
S2X128	RBD (I/RBM)	1-69-2	Sympt. (75)	23.2	>10'000		42
S2X16	RBD (I/RBM)	1-69	Sympt. (48)	6.2	>10'000		4,42
S2X192	RBD (I/RBM)	1-69	Sympt. (75)	223.3	>10'000		42
S2X30	RBD (I/RBM)	1-69	Sympt. (48)	7.2	1750		42
S2X324	RBD (I/RBM)	2-5	Sympt. (125)	2.6	3.0		25
S2X58	RBD (I/RBM)	1-46	Sympt. (48)	11.1	>10'000	EMD-24607	4,42
S2K146	RBD (I/RBM)	3-43	Sympt. (35)	14.2	12.6	pending	1
S2H13	RBD (I/RBM)	3-7	Sympt. (17)	628.3	>10'000	7JV4	4,14
ADI-58125	RBD (II)	3-23	SARS-CoV immune	9.3	1703		71
S2H90	RBD (II)	4-61	Sympt. (81)	37.3	>10'000		42
S2K63v2	RBD (II)	3-30	Sympt. (118)	129.1	>10'000		25
S2L37	RBD (II)	3-13	Hosp. (51)	1496	>10'000		25
S2X259	RBD (II)	1-69	Sympt. (75)	81.8	193.6	7RA8, 7M7W	3
S2X35	RBD (II)	1-18	Sympt. (48)	58.6	7999	7R6W	4,14
S2X219	RBD (II)	3-53	Sympt. (75)	9.8	268.3		
S304	RBD (II)	3-13	SARS-CoV immune	4603	>10'000	7JX3	4,14
S2A4	RBD (II)	3-7	Hosp. (24)	2285	>10'000	7JVC	14
S2H97	RBD (V)	5-51	Sympt. (81)	279.7	1368	7M7W	4
S2L50	NTD (i)	4-59	Hosp. (52)	337.9	>10'000		47
S2X28	NTD (i)	3-30	Sympt. (48)	422.7	>10'000	EMD-23584	47
S2X303	NTD (i)	2-5	Sympt. (125)	4.5	>10'000	7SOF, 7SOE	10,47
S2X333	NTD (i)	3-33	Sympt. (125)	13	>10'000	7LXW, 7LXY	10,44,47

DSO, days after symptom onset. N/A, not available. * VIR-7832 is derived from sotrovimab, Fc further engineered to carry GAALIE⁷²



Extended Data Fig. 1. Geographic distribution and evolution of incidence over time of the SARS-COV-2 Omicron VOC and schematic of mutations landscape . a, World map showing the geographic distribution and sequence counts of Omicron as of December 9, 2021. **b**, Total number of Omicron sequences deposited by country as of December 9, 2021. **c**, Fraction (left) and total number (right) of sequences deposited on a weekly basis worldwide (grey) or in South Africa (red). **c**, Schematic of mutations landscape in each current and former SARS-CoV-2 VOC, VOI and VUM (Variant Under Monitoring). Δ, deletion; ins, insertion.

Sum of counts (N=1503)	G339	R346	S371	S373	S375	K417	N440	G446	L452	S477	T478	E484	Q493	G496	Q498	N501	Y505	WU-1
436	D		L	P	F	N	K	S		N	K	A	R	S	R	Y	H	Omicron VOC, as of December 9, 2021
435	D		L	P	F					N	K	A	R	S	R	Y	H	
106	D		L	P	F					N	K	A	R	S	R	Y	H	
79	D																	
48	D	K	L	P	F	N	K	S		N	K	A	R	S	R	Y	H	
46	D	K	L	P	F					N	K	A	R	S	R	Y	H	
42	D						K	S		N	K	A	R	S	R	Y	H	
40																		
19						N	K	S		N	K	A	R	S	R	Y	H	
15	D						K	S		N	K	A	R	S	R	Y	H	
11	D		L	P	F		K	S		N	K	A	R	S	R	Y	H	
10	D		L	P	F	N				N	K	A	R	S	R	Y	H	
9	D		L	P	F				R	N	K	A	R	S	R	Y	H	
8	D	K																
7	D		L	P	F	N				N	K	A	R	S	R	Y	H	
prevalence (%)	99	8.2	98	98	97	92	97	97	2.1	99	100	99	99	99	99	99	98	
Alpha (α)																	Y	VOC
Beta (β)						N						K					Y	
Gamma (γ)						T						K					Y	
Delta (δ)						N			R		K							
Epsilon (ε)									R									
Zeta (ζ)												K						VOI
Eta (η)												K						
Theta (θ)												K				Y		
Iota (ι)												K						
Kappa (κ)									R		Q							
Lambda (λ)									Q									
Mu (μ)		K										K				Y		

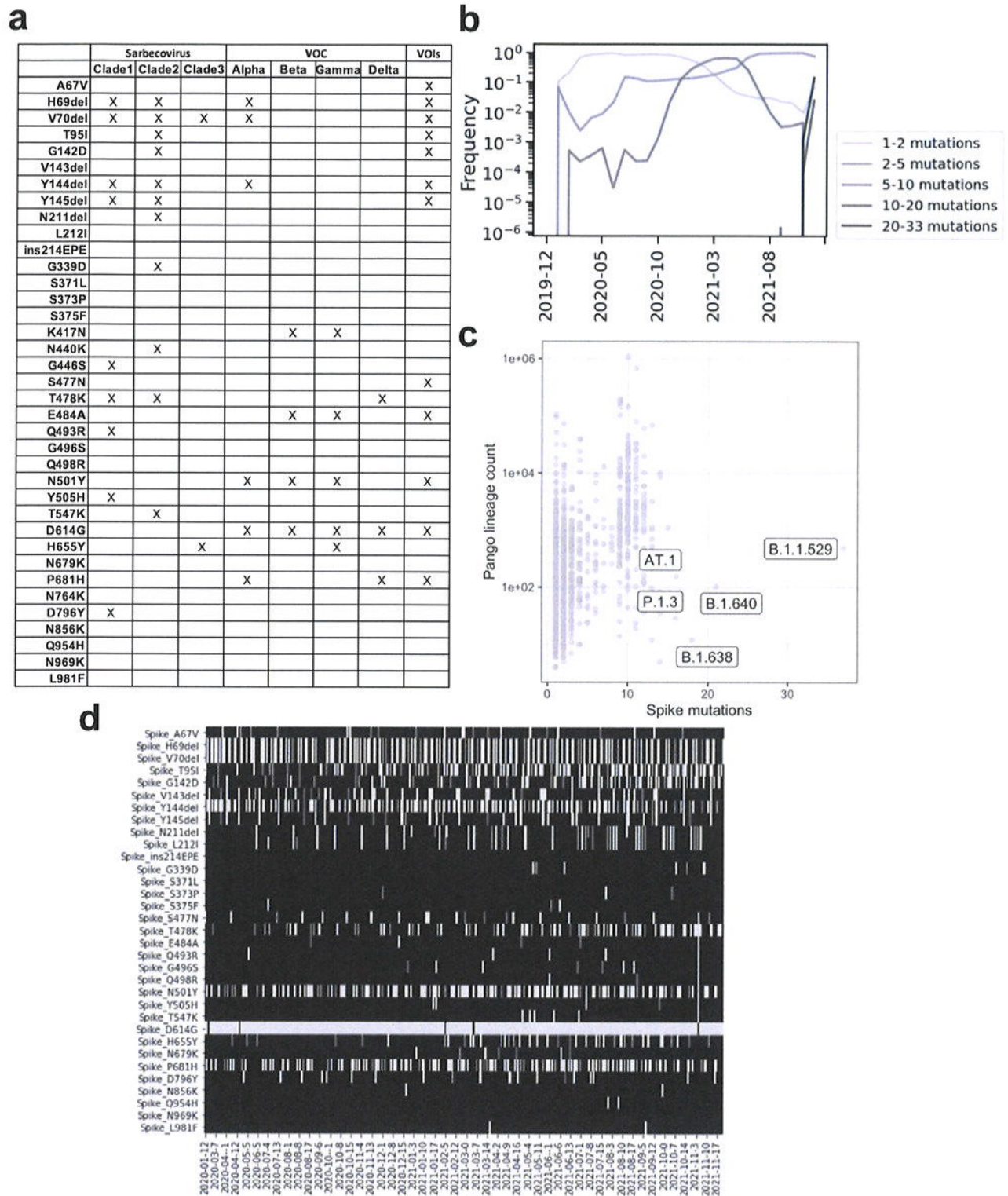
Extended Data Fig. 2. Amino acid substitutions and their prevalence in the Omicron RBD sequences reported in GISAID as of December 9, 2021; (ambiguous amino acid substitutions are indicated with strikethrough cells). Shown are also the substitutions found in other variants. K417N mutation in Delta is found only in a fraction of sequences. K417N mutation in Delta is found only in a fraction of sequences.

Sum of counts (N=1503)	A67	H69	V70	T95	L141	G142	V143	Y144	Y145	I210	N211	L212	R214	Wu-1
1039	V	-	-	I		D	-	-	-		-	I	REPE	Omicron VOC, as of December 9, 2021
90	V	-	-	I		D	-	-	-	/	/	/		
37	V	-	-	I		D	-	-	-		-	I		
25	V	-	-	I	F		/	/	/		-	I	REPE	
17	V	-	-	I		D	-	-	-	/	/	/		
16	V	-	-	I		D	-	-	-	/	/	/		
10	V	-	-	I		D	-	-	-	/	/	/		
10	V	/	/	I		/	/	/	/		/	/		
8	V	-	-	I		D	-	-	-		-	I	REPE	
8	V	-	-	I		D	-	-	-		-	I	REPE	
8	V	-	-	I		D	-	-	-	/	/	/		
7	V	-	-	I		D	-	-	-	IIV	R	/		
7	V	-	-	I	/	/	/	/	/		-	I	REPE	
7	V	-	-	I		D	-	-	-		-	I	REPE	
prevalence (%)	99.9	99.9	99.9	99.6	2.0	96.9	99.4	99.8	99.6	0.9	99.2	99.3	92.0	
Alpha (α)		-	-					-						VOC
Beta (β)														
Gamma (γ)														
Delta (δ)				/		D								
Epsilon (ϵ)														VOI
Zeta (ζ)														
Eta (η)	V	-	-					-						
Theta (θ)					-	-	-							
Iota (ι)				I										
Kappa (κ)				I		D								
Lambda (λ)														
Mu (μ)				I				T						

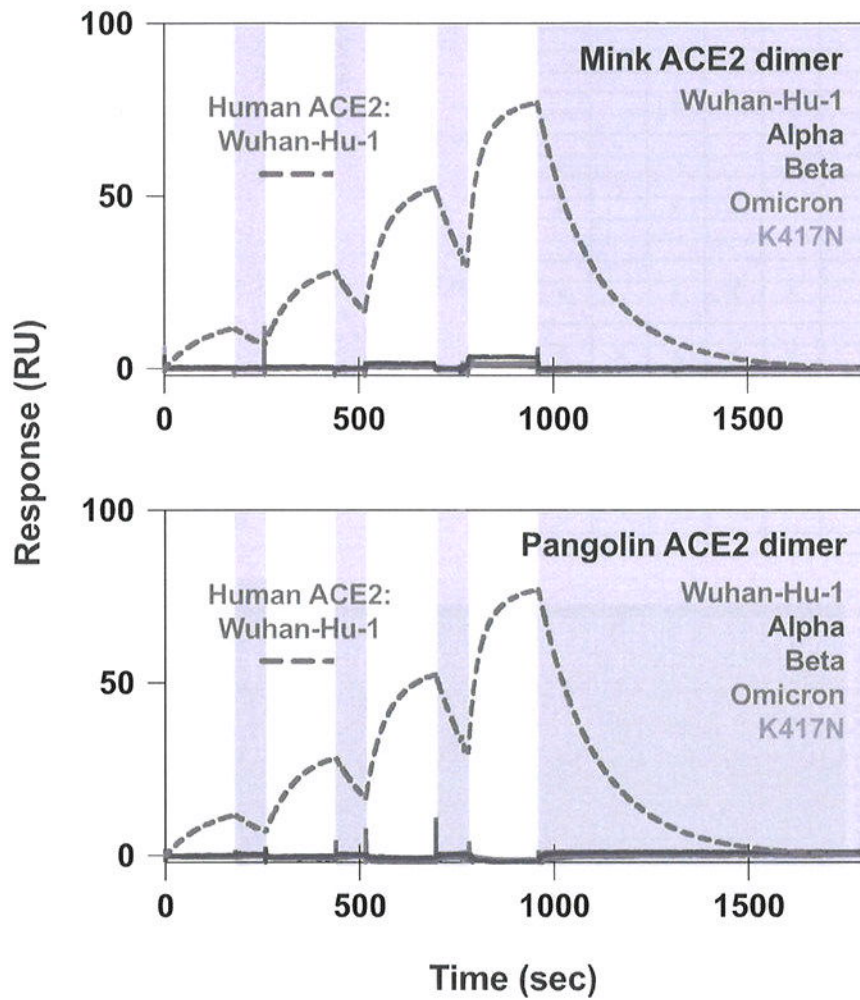
Extended Data Fig. 3. Amino acid substitutions and their prevalence in the Omicron NTD sequences reported in GIAID as of December 9, 2021; (ambiguous amino acid substitutions are marked with strikethrough cells). Shown are also the substitutions found in other variants.

Sum of counts (N=1503)	N679	P681	A701	T716	N764	D796	N856	D950	Q954	N969	L981	11081	Wu-1
940	K	H			K	Y	K		H	K	F		Omicron VOC, as of December 9, 2021
84	K	H	V		K	Y	K		H	K	F		
78	K	H			/	Y	K		H	K	F		
66	K	H			K	Y	K		H	K	F		
60	K	H	/	/	/	Y	K		H	K	F		
45	K	H	/	/	/	Y	K		H	K	F		
18	K	H	V		K	Y	K		H	K	F		
17	K	H			/	Y	K		H	K	F		
17	K	H	V		/	Y	K		H	K	F		
12	K	H	/	/	K	Y	K		H	K	F		
9	K	H			/	Y	K		H	K	F		
7	K	H	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
6	K	H			K	Y	K		H	K	F		
6	K	H	/	/	K	Y	K		H	K	F		
6	K	H	/	/	Y	K			H	K	F		
5	K	H			K	Y	K		H	K	F	V	
4	K	H						N					
4	K	H			/	/	K		H	K	F		
4	K	H		I	K	Y	K		H	K	F		
prevalence (%)	99.8	99.9	9.5	0.4	98.9	99.3	99.2	0.6	99.2	99.2	98.9	0.5	
Alpha (α)		H		I									VOC
Beta (β)			V										
Gamma (γ)													
Delta (δ)		R											
Epsilon (ϵ)													
Zeta (ζ)													VOI
Eta (η)		H											
Theta (θ)													
Iota (ι)			V										
Kappa (κ)		R											
Lambda (λ)													
Mu (μ)		H											

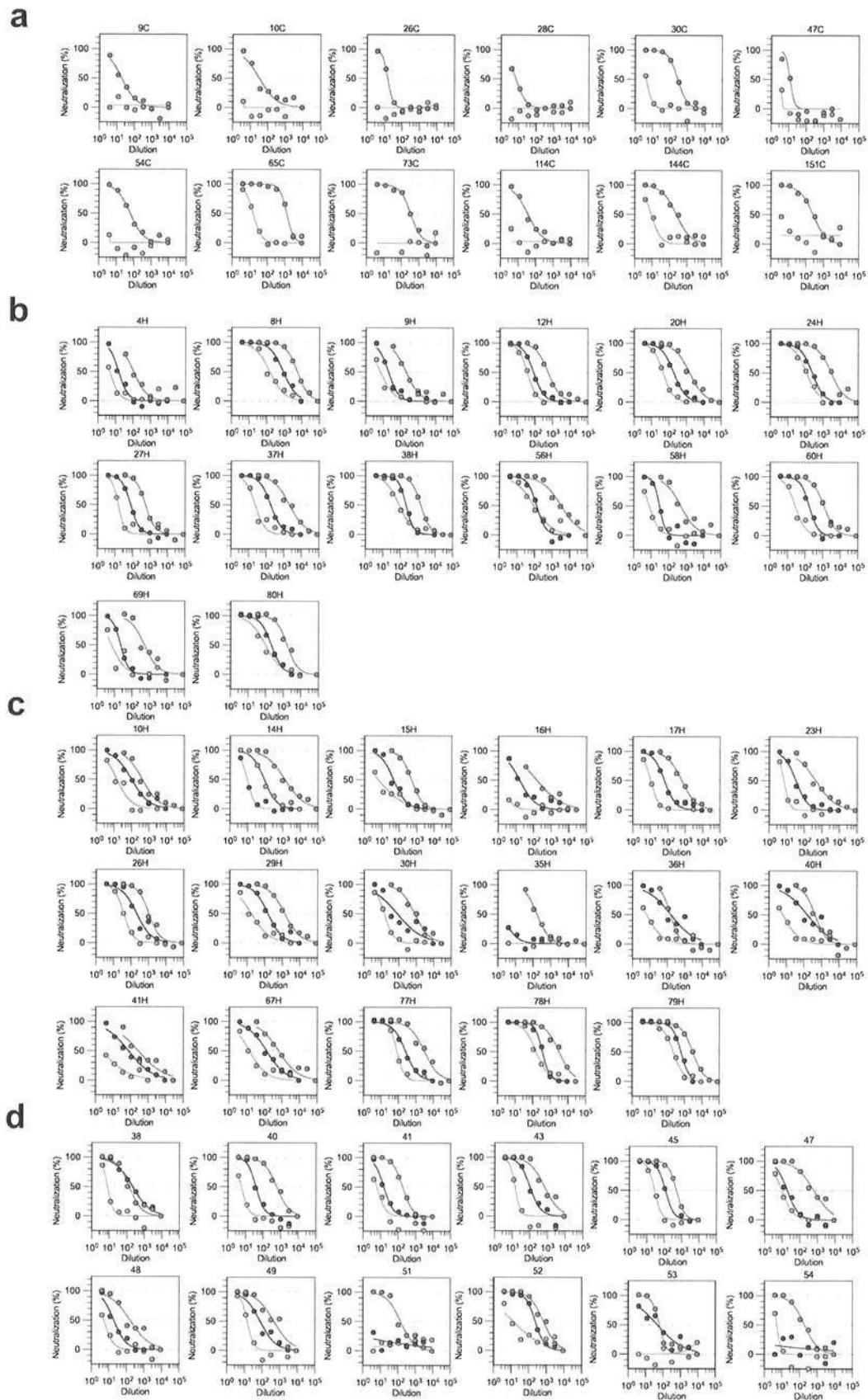
Extended Data Fig. 4. Amino acid substitutions and their prevalence in the Omicron S2 sequences reported in GIAID as of December 9, 2021; (ambiguous amino acid substitutions are marked with strikethrough cells). Shown are also the substitutions found in other variants.



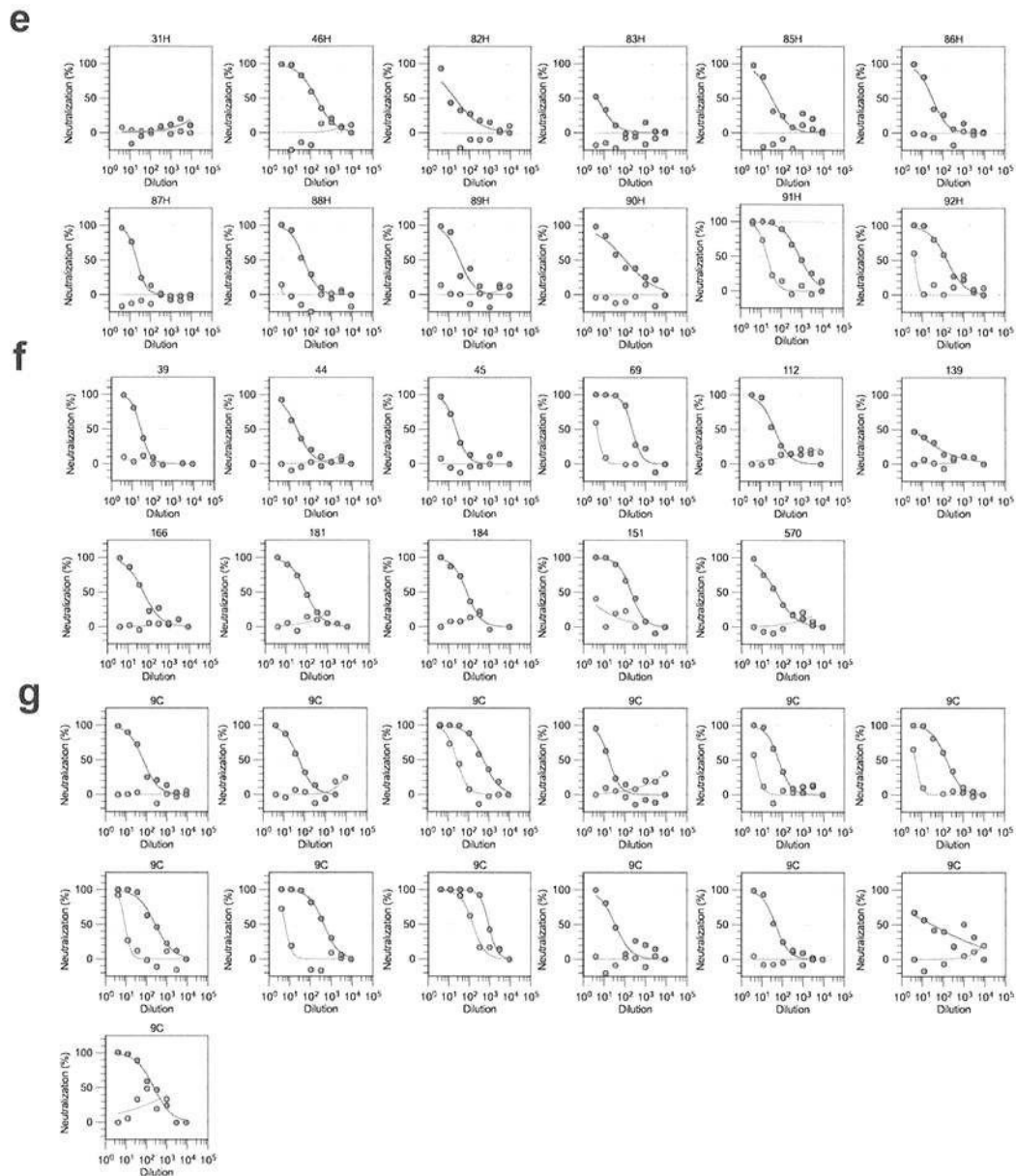
Extended Data Fig. 5. Characteristics of emergent mutations of Omicron. **a**, Shared mutations of micron with other sarbecovirus and with VOCs. **b**, Since the beginning of the pandemic there is a progressive coalescence of Omicron-defining mutations into non-Omicron haplotypes that may carry as many as 10 of the Omicron-defining mutations. **c**, Pango lineages (dots) rarely carry more than 10-15 lineage-defining mutations. **d**, Exceptionally, some non-Omicron haplotypes may carry up to a maximum 19 Omicron-defining mutations. Shown are selected exceptional haplotypes. Spike G142D and Y145del may also be noted as G142del and Y145D.



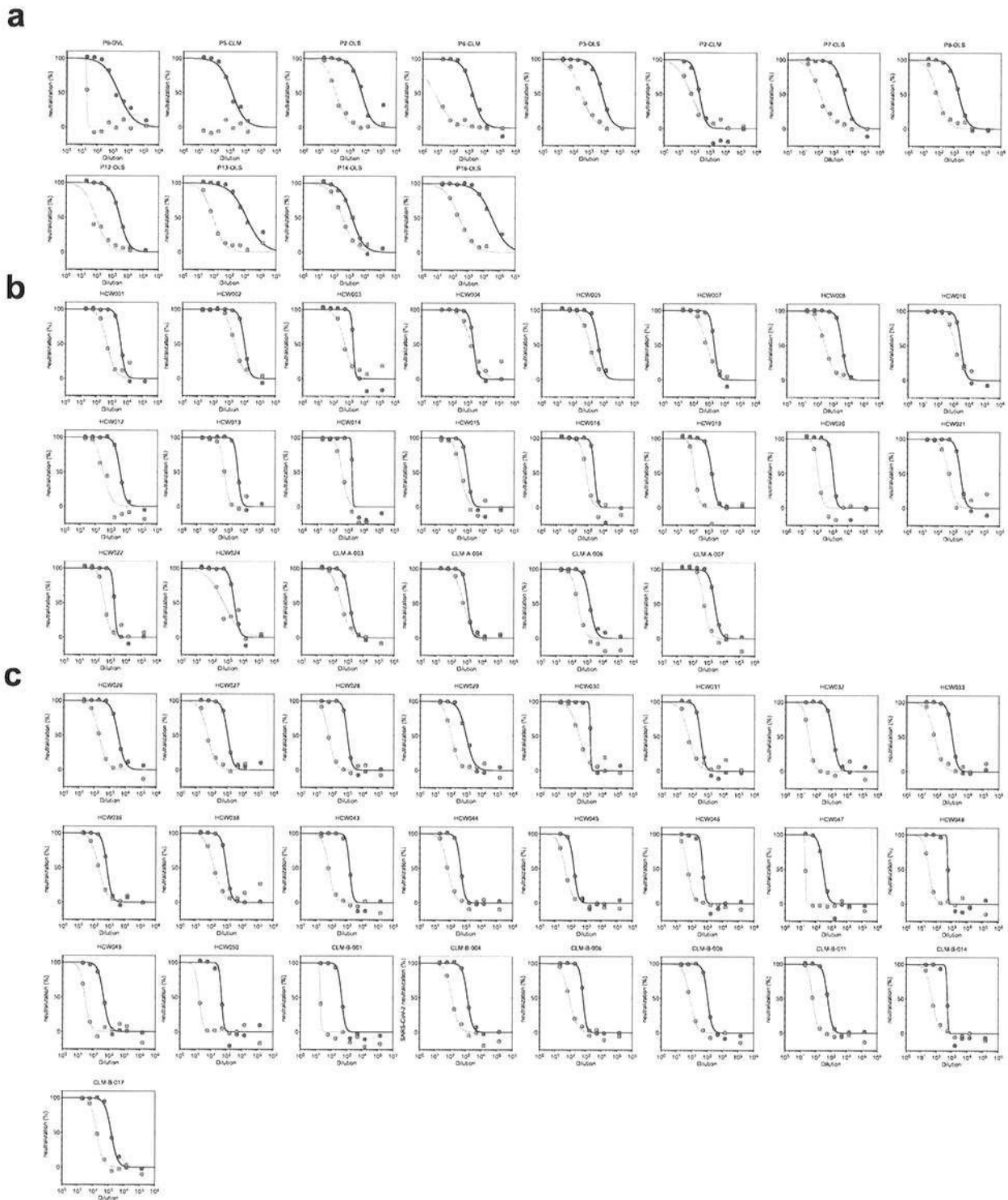
Extended Data Fig. 6. SPR analysis of pangolin and mink ACE2. Single-cycle kinetics SPR analysis of ACE2 binding to five RBD variants. Dimeric mink or pangolin ACE2 is injected successively at 33, 100, 300, and 900 nM. White and gray stripes indicate association and dissociation phases, respectively. Monomeric human ACE2 binding to Wuhan-Hu-1 RBD (ACE2 concentrations of 11, 33, 100, and 300 nM) shown for comparison.



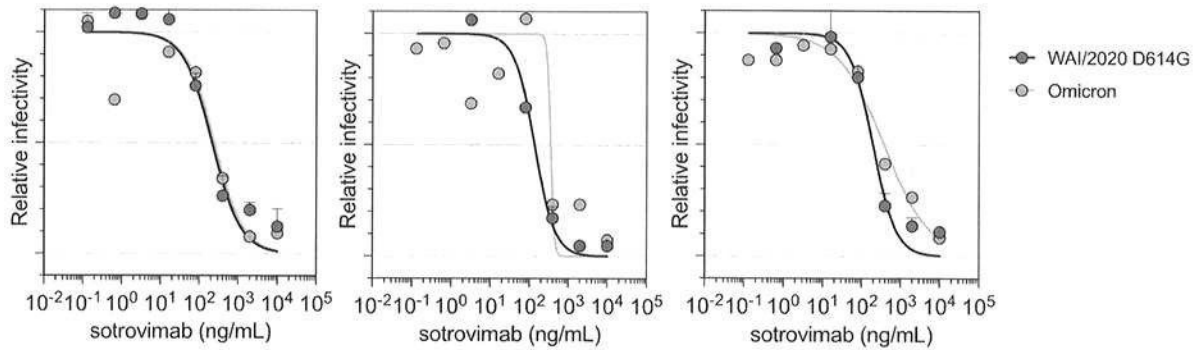
Extended Data Figure 7
continued on the next page



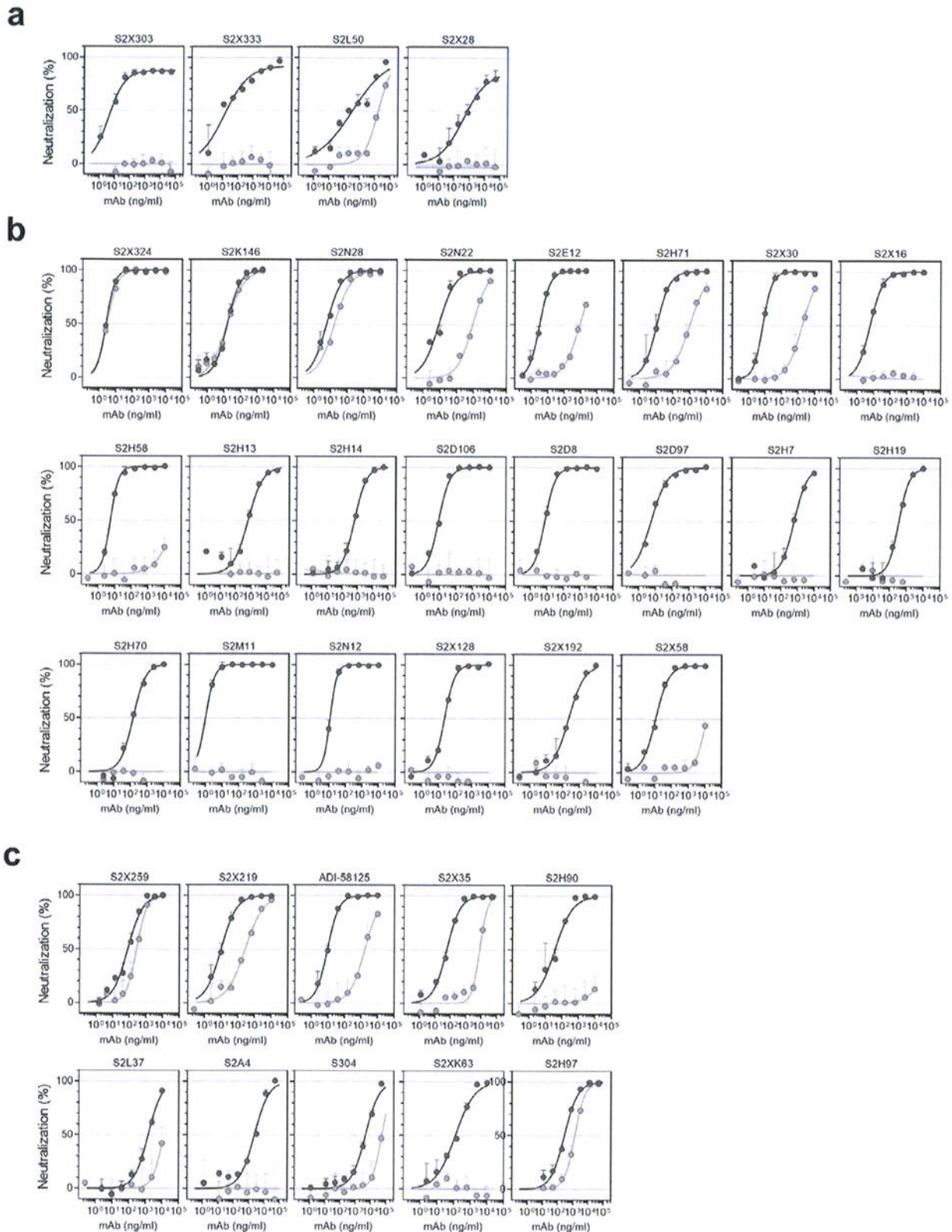
Extended Data Fig. 7. Neutralization of WT and Omicron S pseudotyped SARS-CoV-2 virus neutralization by plasma from COVID-19 convalescent and vaccinated individuals. Neutralization of SARS-CoV-2 pseudotyped VSV carrying Wuhan-Hu-1 D614G (grey), Beta (blue) or Omicron (orange) S protein by plasma from convalescent (a) or vaccinated individuals (b, mRNA-1273; c, BNT162b2; d, ChAdOx1; e, Ad26.COV2.S; f, Sputnik V; g, BBIBP-CorV) as shown in Fig. 2a. Data are representative of $n = 2$ independent experiments.



Extended Data Fig. 8. Neutralization of WT and Omicron S pseudotyped SARS-CoV-2 virus neutralization by plasma from COVID-19 convalescent and vaccinated individuals. a-c, Neutralization of SARS-CoV-2 pseudotyped VSV carrying Wuhan-Hu-1 or Omicron S protein by plasma from convalescent individuals 2-4 weeks after infection by WT SARS-CoV-2 (a, 11 out of 12 individuals were hospitalized for COVID-19), and previously infected (b) or naïve (c) individuals, 2-4 weeks after receiving the second dose of BNT162b2 mRNA vaccine. Data are representative of $n = 2$ independent experiments.



Extended Data Fig. 9. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron strain by sotrovimab in Vero-TMPRSS2 cells. a-f, Neutralization curves in Vero-TMPRSS2 cells comparing the sensitivity of SARS-CoV-2 strains with sotrovimab with WAI/2020 D614G and hCoV-19/USA/WI-WSLH-221686/2021 (an infectious clinical isolate of Omicron from a symptomatic individual in the United States). Shown are three independent experiments performed in technical duplicate is shown. Error bars indicate range.



Extended Data Fig. 10. Neutralization of WT (D614) and Omicron SARS-CoV-2 Spike pseudotyped virus by a panel of 36 mAbs. a-c, Neutralization of SARS-CoV-2 VSV pseudoviruses carrying wild-type D614 (grey) or Omicron (orange) S protein by NTD-targeting (a) and RBD-targeting (b-c) mAbs (b, site I; c, sites II and V). Data are representative of one independent experiment out of two. Shown is the mean \pm s.d. of 2 technical replicates.

Pseudotyped SARS-CoV-2 Omicron variant exhibits significant escape from neutralization induced by a third booster dose of vaccination

Xiaoqi Yu¹⁺, Dong Wei¹⁺, Wenxin Xu¹⁺, Yulong Li¹, Xinxin Li¹, Xinxin Zhang^{1,2*}, Jieming Qu^{3,4,5*}, Zhitao Yang^{6*}, Erzhen Chen^{6*}

1. Department of Infectious Diseases, Research Laboratory of Clinical Virology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China
2. Clinical Research Center, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China
3. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China
4. Institute of Respiratory Diseases, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China
5. Shanghai Key Laboratory of Emergency Prevention, Diagnosis and Treatment of Respiratory Infectious Diseases, Shanghai, China
6. Department of Emergency, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China

Correspondence :

Xinxin Zhang

Research Laboratory of Clinical Virology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Email zhangx@shsmu.edu.cn

Jieming Qu

Institute of Respiratory Diseases, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Shanghai

Key Laboratory of Emergency Prevention, Diagnosis and Treatment of Respiratory Infectious
Diseases, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025,
China
Email jmqu0906@163.com

Zhitao Yang
Department of Emergency, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine,
Shanghai 200025, China
Email yangzhitao@hotmail.fr

Erzhen Chen
Department of Emergency, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine,
Shanghai 200025, China
Email chenerzhen@hotmail.com

+Contributed equally as joint first authors

*Contributed equally as joint corresponding authors

Abstract

The Omicron Variant of concern (B.1.1.529) has spread internationally and is raising serious concerns about the reduced vaccine efficacy and the increased risk of reinfection. Here we assessed the serum neutralizing activity using a pseudovirus-based neutralization assay in 292 healthcare workers who had administered a third homologous boosting vaccination 8 to 9 months after completion of the priming two-dose inactivated vaccination to investigate whether the newly identified Omicron variant could escape serum antibody neutralization elicited by the booster vaccination. The third booster dose with BBIBP-CorV lead to a significant rebound in neutralizing immune response against SARS-CoV-2, and the neutralization GMT on day 28 after the third booster dose was 6.1 times higher than the GMT on day 28 after the second dose. The Omicron variant did cause significantly lower neutralization sensitivity compared to the wild-type strain of the booster elicited serum, with about 20.1-fold reduction. Our study demonstrated that a third booster dose of BBIBP-CorV lead to a significant rebound in neutralizing immune response against SARS-CoV-2, while the Omicron variant showed extensive but incomplete escape of the booster elicited neutralization.

As of December 15, 2021, more than 272 million people have been infected with SARS-CoV-2. Multiple types of vaccines have been used to build herd immunity for the pandemic, however, decreased protective efficacy has been reported, and neutralizing antibody titers induced by the two doses vaccination declined after 6 months to near or below the seropositive threshold¹. Meanwhile, with the unprecedented transmission of the COVID-19 pandemic, several SARS-CoV-2 variants of concern have emerged, whereby the virus become more contagious. Most recently, the B.1.1.529 variant Omicron has spread internationally, which appears to have arisen in November 2021. Omicron variant is the fifth “variant of concern” as designated by the WHO, primarily due to 32 mutations it has in the Spike gene, especially in the receptor-binding domain and N-terminal domain. As Omicron variant is the most divergent variant so far, it may lead to escape from immunity elicited by the existing COVID-19 vaccines, and cause a large number of breakthrough infection².

The waning immunity and viral diversification both create the potential need for further booster vaccination, therefore, we administered a third homologous booster dose 8 to 9 months after completion of the priming two doses vaccination to eligible healthcare workers in Shanghai Ruijin Hospital to investigate whether the newly identified Omicron variant could escape serum antibody neutralization elicited by the BBIBP-CorV vaccine booster. Serum specimens were obtained before and 28 days after the third booster dose. We determined the serum neutralizing activity using a pseudovirus-based neutralization assay, and the SARS-CoV-2 specific antibody levels were assessed using chemiluminescence immunoassay, which was supposed to be a good surrogate for neutralizing antibodies. The details of the methods were described in the Supplementary Methods.

A total of 292 participants were included in this study, among them, 72 were male and 220 were female, the median age was 39.00 (interquartile range (IQR) 32.00–46.00) years. The baseline immune responses at 8 to 9 months after the priming two-dose inactivated vaccination were weak. The specific antibodies against SARS-CoV-2 could still be detected in 229 (78.42%) of 292 participants, but the

median antibody level dropped from 31.96 (10.36-73.66) to 3.63 (1.16-9.93) (Fig 1a). Moreover, the GMT declined rapidly to below the lower limit of detection, and only 53 (18.15%) of 292 participants had quantifiable neutralizing antibodies (Fig. 1b).

A significant enhanced antibody response was observed on day 28 after the third booster dose. Specific antibodies against SARS-CoV-2 against SARS-CoV-2 were detected in 291 (99.66%) participants, with a median antibody level at 486.6 (296.2-681.9), which was also dramatically higher than the baseline antibody level and the level on day 28 after the second dose (Fig 1a). The seroconversion rate of neutralizing antibodies against the wild-type strain was 287 (98.29%) of 292 individuals, and the GMT increased to 294.9 (95% CI 253.0-343.6), more than 6.1 times of the level on day 28 after the second dose (data from Ruijin Hospital; Ethics Number: RJHKY2021-12) (Fig. 1b). On day 28 after the third booster dose, 228 (78.08%) participants preserved neutralizing activity against the Omicron variant, although the GMT showed a 20.1-fold reduction to 14.66 (12.3-17.48) (Fig. 1b). Sex and age were not factors that associated with the induction of neutralizing antibody and neutralizing titers against SARS-CoV-2 and Omicron variant after the booster dose.

Recent studies reported that a third dose of BNT162b2 mRNA vaccine is effective in preventing severe COVID-19 outcomes³. It was demonstrated that a third heterologous booster vaccination of recombinant protein subunit vaccine following the priming two-dose inactivated vaccination could quickly recover immune response, and elicit neutralizing antibodies against variants of concern⁴. This study is organized to answer whether a homologous third booster dose of inactivated vaccine could effectively activate specific immune responses to SARS-CoV-2, especially enhance the neutralizing activity against the newly-emerged Omicron variant. The data revealed that approximately 8 to 9 months after the priming two-doses inactivated vaccination, the neutralizing activity declined rapidly and could hardly be detected, supporting the need for a third booster dose to extend the duration of humoral response against the emerging variants. As expected, a third booster dose following the priming two-dose inactivated vaccination could significantly recall and enhance

antibody responses, indicating that the priming vaccination could induce efficient memory humoral immune responses. The neutralization GMT against the wild-type strain on day 28 after the third booster dose was 6.1 times higher than the GMT on day 28 after the second dose, but the persistency of the enhanced immunity against SARS-CoV-2 and its variants induced by the booster vaccination remains to be evaluated.

It was suggested that achieving a higher neutralizing antibody titer with the booster dose is desirable to increase the breadth of neutralization⁵. However, based on the current data, sera from vaccinated and convalescent individuals neutralized the Omicron variant to a much lesser extent than any other variant of concern⁶. The neutralization capacity of vaccine-elicited sera against Omicron variant was severely reduced, revealed at least 10-fold reduction⁷, and 8.4 folds decreased neutralization of convalescent sera suggest that Omicron variant may lead to escape from immune protection elicited by previous SARS-CoV-2 infection and by exiting COVID-19 vaccines⁸. In our findings, although the neutralizing activity could still be detected in 228 (78.08%) participants, the Omicron variant did cause significantly lower neutralization sensitivity compared to the wild-type strain of the booster elicited serum, with about 20.1-fold reduction. Since neutralization is only a part of the humoral immune response, which does not equal to all potentially protective vaccine responses, real-world studies regarding the protection efficacy of the booster vaccination against the Omicron variant are still needed.

In conclusion, a third booster dose of BBIBP-CorV lead to a significant rebound in neutralizing immune response against SARS-CoV-2, while the Omicron variant showed extensive but incomplete escape of the booster elicited neutralization. The data presented here provide a piece of evidence for future establishment of the booster vaccination strategy against COVID-19.

Data availability

The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors on reasonable request.

Acknowledgments

This study was funded by Shanghai Key Laboratory of Emergency Prevention, Diagnosis and Treatment of Respiratory Infectious Diseases (20dz2261100), and a grant from Science and Technology Commission Shanghai Municipality (No. 20JC1410200). The investigators express their gratitude to Prof. Guang Ning for his great support. We thank all the participants involved in this study.

Author contributions

XZ, JQ, ZY, and EC had the idea for and designed the study. XY and WX were responsible for collecting and summarizing the clinical data. DW, WX, YL, and XL performed the experimental studies. XY and DW carried out the analysis. XY and XZ drafted the manuscript. All authors reviewed and approved the final version.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

References

1. Zeng G, Wu Q, Pan H, et al. Immunogenicity and safety of a third dose of CoronaVac, and immune persistence of a two-dose schedule, in healthy adults: interim results from two single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 clinical trials. *Lancet Infect Dis* 2021.
2. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. *medRxiv* 2021: 2021.11.11.21266068.
3. Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet*

2021; **398**(10316): 2093-100.

4. Ai J, Zhang H, Zhang Q, et al. Recombinant protein subunit vaccine booster following two-dose inactivated vaccines dramatically enhanced anti-RBD responses and neutralizing titers against SARS-CoV-2 and Variants of Concern. *Cell Res* 2021.

5. Falsey AR, Frenck RW, Jr., Walsh EE, et al. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *N Engl J Med* 2021; **385**(17): 1627-9.

6. Rössler A, Riepler L, Bante D, Laer Dv, Kimpel J. SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals. *medRxiv* 2021: 2021.12.08.21267491.

7. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and Monoclonal Antibodies. *medRxiv* 2021: 2021.12.07.21267432.

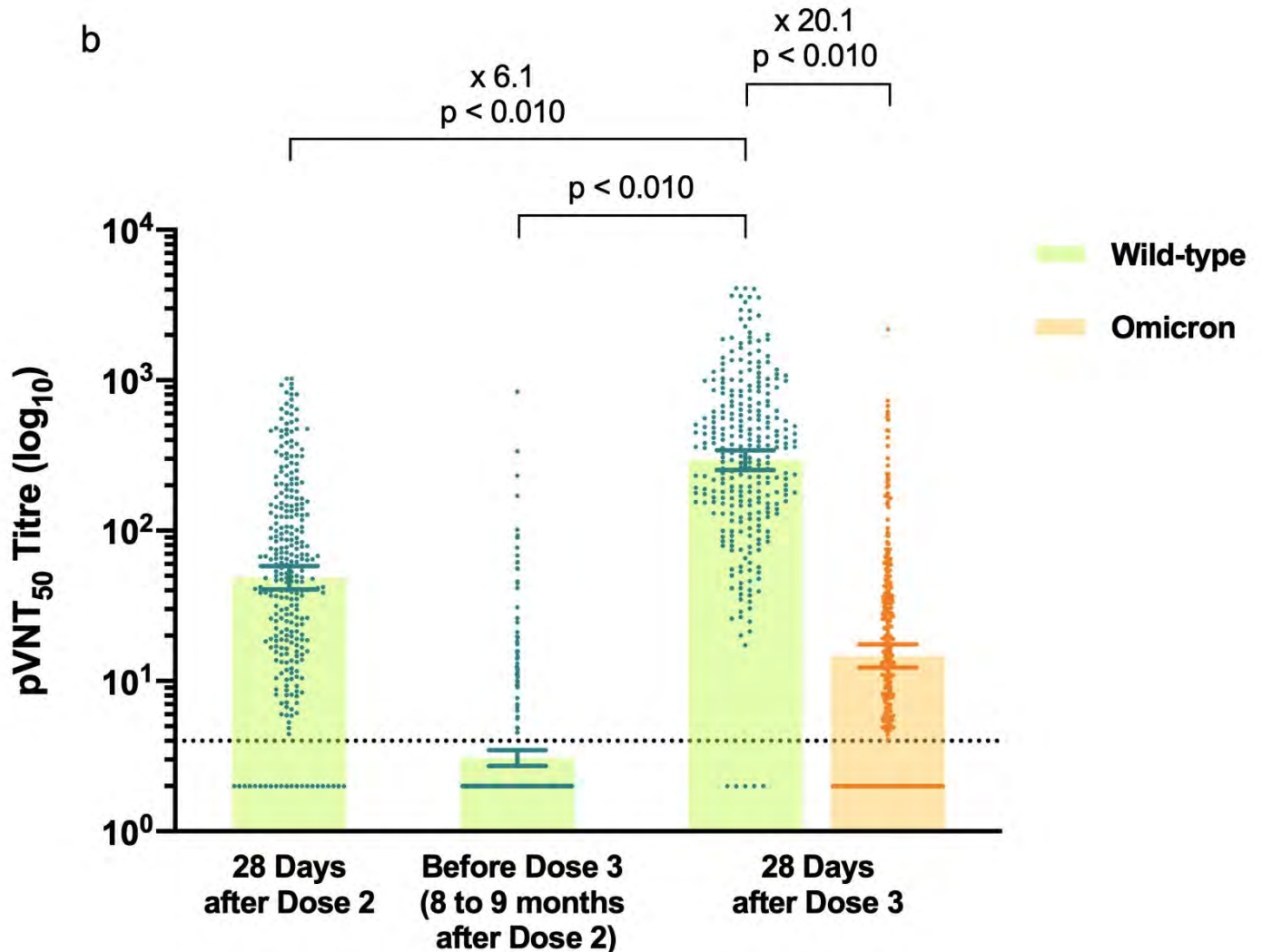
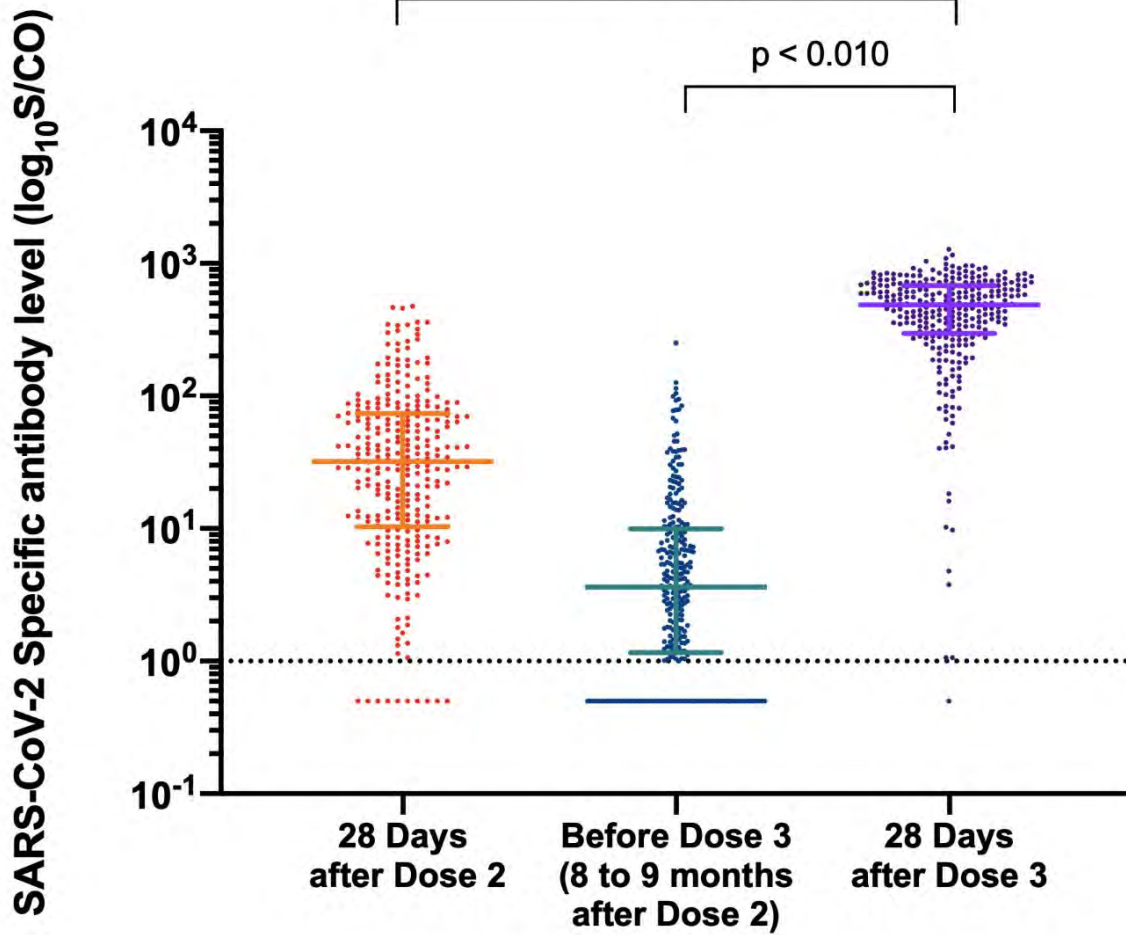
8. Zhang L, Li Q, Liang Z, et al. The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 Variant Omicron. *Emerg Microbes Infect* 2021: 1-11.

Figure Legends

Figure 1: SARS-CoV-2 specific antibody and neutralizing antibody responses.

a, The specific antibody levels against SARS-CoV-2 are shown for serum specimens obtained at the time points shown on the x axes from 292 participants. The horizontal dashed line represents the lower limit of detection (LLD) of 1; Results below the LLD were set to 0.5 times the LLD. Data points shown on the bar graph represent individual titers. Error bars indicate median and interquartile range (IQR). **b,** The results of 50% pseudovirus neutralization titer (pVNT50) against the wild-type strain and the Omicron variant are shown for serum specimens obtained at the time points shown on the x axes from 292 participants. The horizontal dashed line represents the lower limit of detection (LLD) of 4; Results below the LLD were set to 0.5 times the LLD. Data points shown on the bar graph represent individual titers. Error bars represent the geometric mean with the 95% confidence interval (95% CI). Fold-changes in geometric mean titer are shown above. p values were calculated

using the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test.



Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies

Alexander Wilhelm^{1*}, Marek Widera^{1*}, Katharina Grikscheit¹, Tuna Toptan¹, Barbara Schenk¹, Christiane Pallas¹, Melinda Metzler¹, Niko Kohmer¹, Sebastian Hoehl¹, Fabian A. Helfritz², Timo Wolf³, Udo Goetsch⁴, Sandra Ciesek^{1,5,6#}

¹Institute for Medical Virology, University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, 60596 Frankfurt am Main, Germany

²Bürgerhospital Frankfurt, Nibelungenallee 37-41, 60318 Frankfurt am Main, Germany

³Department of Internal Medicine, Infectious Diseases, University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, 60596 Frankfurt am Main, Germany

⁴Health Protection Authority of the City of Frankfurt am Main, 60313 Frankfurt am Main, Germany

⁵German Center for Infection Research (DZIF), 38124 Braunschweig, Germany

⁶Branch Translational Medicine and Pharmacology, Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology (IME), 60596 Frankfurt am Main, Germany

* contributed equally

Corresponding author: Sandra Ciesek M.D. (sandra.ciesek@kgu.de)

Abstract:

Due to numerous mutations in the spike protein, the SARS-CoV-2 variant of concern Omicron (B.1.1.529) raises serious concerns since it may significantly limit the antibody-mediated neutralization and increase the risk of reinfections. While a rapid increase in the number of cases is being reported worldwide, until now there has been uncertainty about the efficacy of vaccinations and monoclonal antibodies. Our *in vitro* findings using authentic SARS-CoV-2 variants indicate that in contrast to the currently circulating Delta variant, the neutralization efficacy of vaccine-elicited sera against Omicron was severely reduced highlighting T-cell mediated immunity as essential barrier to prevent severe COVID-19. Since SARS-CoV-2 Omicron was resistant to casirivimab and imdevimab, genotyping of SARS-CoV-2 may be needed before initiating mAb treatment. Variant-specific vaccines and mAb agents may be required to treat COVID-19 due to Omicron and other emerging variants of concern.

The SARS-CoV-2 variant Omicron was first identified in South Africa on November 9, 2021. Due to numerous mutations in the spike protein (S), which is the antigenic target of vaccine-elicited antibodies, Omicron raises serious concerns of a significant reduction in vaccine efficacy and an increased risk of reinfection¹. Compared to the parental variant (B.1), Omicron S has 30 non-synonymous substitutions, three small deletions and an insertion (**Supplementary Figure 1, Supplementary Tables 1-3**). Fifteen of these mutations are in the receptor-binding domain (RBD), a major target of neutralizing antibodies (NAbs)². Several of the S mutations observed in Omicron were reported in preceding variants of concern (VoCs) like Alpha, Beta, Gamma and Delta as well as variants of interest such as Kappa, Zeta, Lambda and Mu (**Supplementary Table 3**) that were associated with higher transmissibility and immune escape. So far, Beta and Mu had the most severe immune evading capacities^{3,4}. Due to the high accumulation of these mutations in Omicron S, synergistic effects are expected and it is unclear whether prior immunity protects against re-infections.

To evaluate the protective capacity, antibody-mediated neutralization efficacy against authentic SARS-CoV-2 Omicron was determined *in vitro* using an isolate obtained from a double 1273-mRNA-vaccinated travel returnee from Zimbabwe and compared to Delta. Neutralization performed with sera from double (no-booster) or triple BNT162b2-vaccinated (sampled 0.5 or 6 months after boosting) revealed an 11.4-, 37.0- and 24.5-fold reduction, respectively (**Figure 1A**). Sera from double mRNA1273-vaccinated (no-booster) and additionally BNT162b2-booster (sampled 0.5 or 6 months after booster vaccination) showed a 20- and 22.7-fold reduction in the neutralization capacity (**Figure 1B**). Poor neutralization against Delta and no efficacy against Omicron were observed using sera from heterologous ChAdOx1 and BNT162b2 vaccinated individuals (**Figure 1C**). Additionally, the BNT162b2-booster group showed a significant increase of NAb titers but a 27.1-fold reduction in neutralization against Omicron. (**Figure 1C**). Convalescent sera poorly neutralize VoCs, however in combination with vaccination provides superior protection. Neutralization of Omicron was 32.8-fold reduced using sera from double BNT162b2-vaccinated and infected individuals (**Figure 1A**).

The currently used monoclonal antibodies imdevimab and casirivimab efficiently prevented Delta infection, however, possibly as a consequence of amino acid substitutions⁵ failed to neutralize Omicron (**Figure 1D**).

In contrast to the currently circulating Delta variant, neutralization efficacy of vaccine-elicited sera against Omicron was severely reduced highlighting T-cell mediated immunity as essential barrier to prevent severe COVID-19. Since Omicron was resistant to casirivimab and imdevimab SARS-CoV-2 genotyping may be needed before initiating mAb treatment. Variant-specific vaccines and mAb agents may be required to treat COVID-19 with emerging variants of concern.

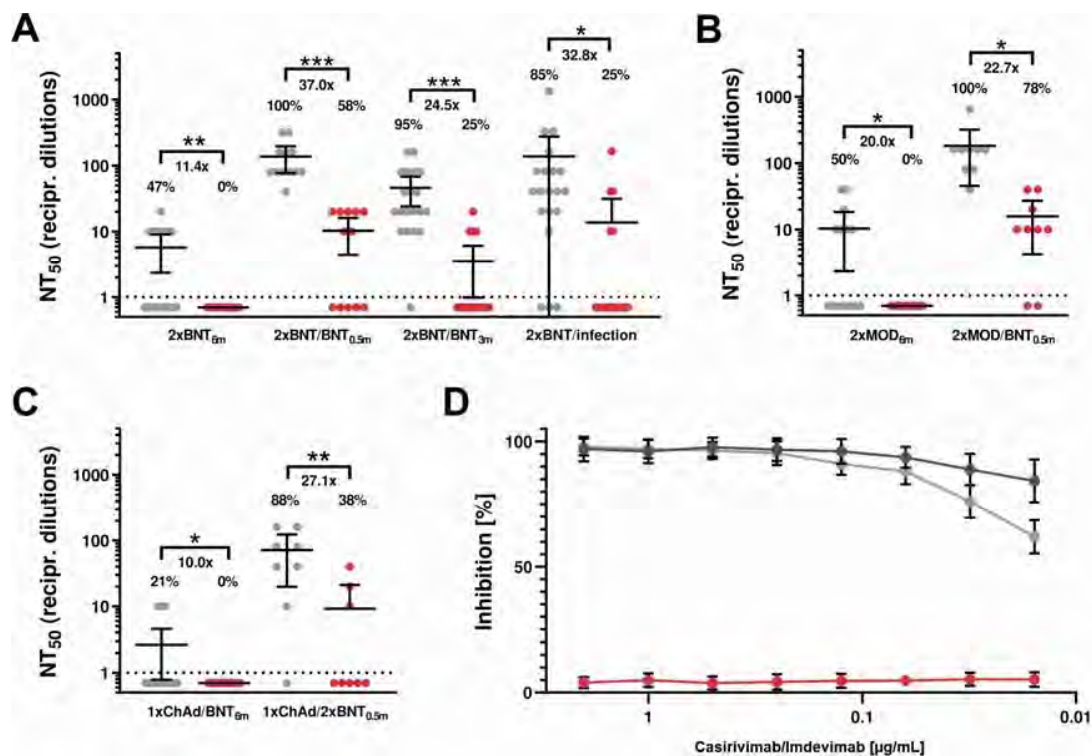


Figure 1 - Antibody-mediated neutralization efficacy against authentic SARS-CoV-2 variants Delta and Omicron. Values represent reciprocal dilutions of SARS-CoV-2 variants Delta (grey) and Omicron (red) micro-neutralization titers resulting in 50% virus neutralization (NT₅₀). **A)** Neutralization assays were performed using serum samples obtained from individuals double BNT162b2 vaccinated (2xBNT). Sera from additionally BNT162b2 boosted individuals were sampled 0.5 month (2xBNT/BNT_{0.5m}) or 3 month (2xBNT/BNT_{3m}) as well as sera from double BNT162b2 vaccinated and SARS-CoV-2 infected individuals (2xBNT/infection). **B)** Neutralization assays with sera from double mRNA-1273 vaccinated (2xMOD) and additionally BNT162b2 boosted (2xMOD/BNT_{0.5m}). **C)** Neutralization titers for sera from heterologous ChAdOx1 and BNT162b2 vaccinated (1xChAd/1xBNT_{6m}) and BNT162b2 boosted (1xChAd/2xBNT_{0.5m}) individuals. The x-fold reduction was determined using the difference between NT₅₀ values for Delta and Omicron. Only Delta neutralizing samples were considered for the calculation. Negative titers were handled as 1. The percentages indicate the relative number of sera that achieved a measurable titer. Information regarding the sera donors (sex, age, antibody titers test and sampling dates) are summarized in in the Supplementary Appendix. **D)** Neutralization efficacy of monoclonal antibodies imdevimab and casirivimab against SARS-CoV-2 Omicron (red), B (dark grey), and Delta (grey). The indicated concentrations of mAbs casirivimab and imdevimab were applied in a 1:1 ratio. Mean values of two technical replicates per sample are depicted with 95% confidence intervals and SD. All experiments were verified using a second SARS-CoV-2 strain (Supplementary Table 4). Statistical significance compared to Delta was calculated by two-tailed, paired student's t-tests. Asterisks indicate p-values as * (p < 0.05), ** (p < 0.01), and *** (p < 0.001).

Materials and Methods

Ethics statement

The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board of the Ethics Committee of the Faculty of Medicine at Goethe University Frankfurt (2021-201, 20-864 and 250719).

Human sera

Peripheral blood was collected from vaccinated individuals before and two weeks or three months after the booster vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). All sera (Supplementary Table 4) were prepared by centrifugation 2000 x g for 10 min. All sera were inactivated at 56°C for 30 min and stored at -20°C until use.

Virus identification and Sequencing

SARS-CoV-2 isolates were obtained from nasopharyngeal swabs of travel returnees from South Africa as screened by the Public Health Department of the City of Frankfurt am Main, Germany. Swab material was suspended in 1.5 mL phosphate-buffered saline (PBS) and split for RNA-isolation and viral outgrowth assay. RNA was isolated using the QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Germany) according to manufacturer's instructions. RNA was subjected to variant specific RT-qPCR genotyping and Oxford Nanopore sequencing.

Library preparation, sequencing and bioinformatics analysis

RNA samples extracted from swabs were used for library preparation according to NEBNext ARTIC Standard Protocol (New England Biolabs Ipswich, Massachusetts, USA) ([dx.doi.org/10.17504/protocols.io.budxns7n](https://doi.org/10.17504/protocols.io.budxns7n)) using the Artic nCoV-2019 V4 primers (IDT, Coralville, Iowa, USA). Libraries were generated using ligation sequencing kit SQK-LSK109, native barcoding expansion kit EXP-NBD104 and FLO-MIN106D R9.4.1 flow cell according to the standard protocol (Oxford Nanopore Technologies, UK) and sequenced on MinION MK1c (Oxford Nanopore Technologies, UK) for 8 h with basecalling and demultiplexing options enabled. The obtained FASTQ files were filtered and analyzed using ARTIC pipeline (<https://artic.network/ncov-2019/ncov2019-bioinformatics-sop.html>).

See **Supplementary Figure 1** for schematic representation of the SARS-CoV-2 genome indicating spike positions.

Sequences are available on GISAID (www.gisaid.org, access date 12/2021), under the following accession numbers. Omicron strains used in this study are as follows: B.1.1.529a (EPI_ISL_6959868), B.1.1.529b (EPI_ISL_6959871). GenBank accession number for the SARS-CoV-2 B.1.617.1 (Delta) isolate FFM-IND5881/2021 (MZ315140).

Cell culture and Virus Propagation

A549-AT cells⁶ stably expressing ACE2 and TMPRSS2 and Caco2 cells (DSMZ, Braunschweig, Germany, no: ACC 169) were maintained in Minimum Essential Medium (MEM) supplemented with 10% fetal calf serum (FCS), 4 mM L-glutamine, 100 IU/mL of penicillin, and 100 µg/mL of streptomycin at 37°C and 5% CO₂. All culture reagents were purchased from Sigma (St. Louis, MO, USA).

As described previously SARS-CoV-2 isolates were propagated using Caco-2 cells, which were selected for high permissiveness to SARS-CoV-2 infection by serial dilution and passaging⁷. Cell-free cell culture supernatant containing infectious virus was harvested after complete cytopathic effect (CPE) and aliquots were stored at -80°C. Titers were determined by the median tissue culture infective dose (TCID₅₀) method as described by Spearman⁸ and Kaerber⁹ using Caco-2 cells. All cell culture work involving infectious SARS-CoV-2 was performed under biosafety level 3 (BSL-3) conditions. Sample inactivation for further processing was performed with previously evaluated methods¹⁰.

Neutralization and antiviral assays

SARS-CoV-2 antibody concentrations were determined using the SARS-CoV-2 IgG II Quant assay and the Alinity I device (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany) with an analytical measurement range from 2.98–5680 binding antibody units per mL (BAU/mL). All sera were serially diluted (1:2) and incubated with 4000 TCID₅₀/mL of SARS-CoV-2 Delta or Omicron. Infected cells were monitored for cytopathic effect (CPE) formation 48 h post inoculation. Monoclonal antibody solutions containing imdevimab and casirivimab alone or in combination in equal ratios (1:1) were serially diluted (1:2) and incubated with 4000 TCID₅₀/mL of the indicated SARS-CoV-2 variant. After 48 h CPE formation was evaluated microscopically. Evaluation of monoclonal antibodies was quantified using Spark Cyto 400 multimode imaging plate reader (Tecan) as

described before^{6,11}.

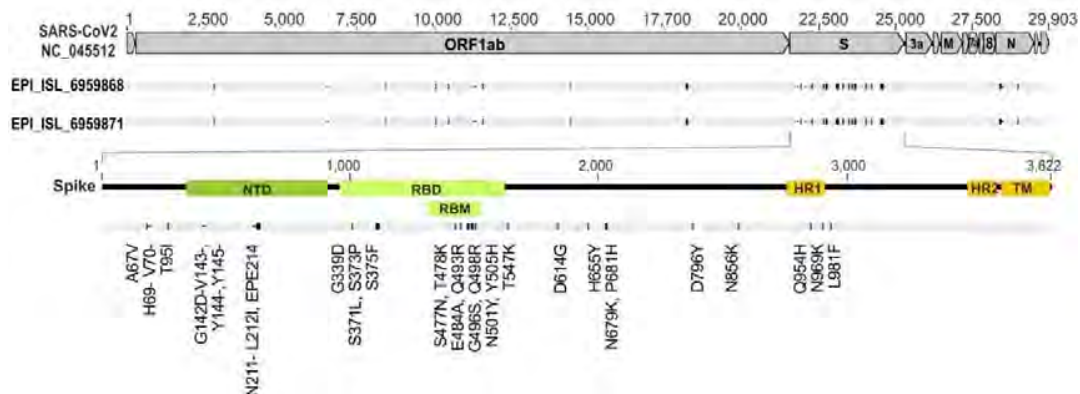
References:

1. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. medRxiv 2021:2021.11.11.21266068. DOI: 10.1101/2021.11.11.21266068.
2. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. Nature reviews Microbiology 2021;19(7):409-424. DOI: 10.1038/s41579-021-00573-0.
3. Uriu K, Kimura I, Shirakawa K, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu Variant by Convalescent and Vaccine Serum. The New England journal of medicine 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2114706.
4. Widera M, Wilhelm A, Hoehl S, et al. Limited neutralization of authentic SARS-CoV-2 variants carrying E484K in vitro. The Journal of infectious diseases 2021. DOI: 10.1093/infdis/jiab355.
5. Barnes CO, Jette CA, Abernathy ME, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. Nature 2020;588(7839):682-687. DOI: 10.1038/s41586-020-2852-1.
6. Widera M, Wilhelm A, Toptan T, et al. Generation of a Sleeping Beauty Transposon-Based Cellular System for Rapid and Sensitive Screening for Compounds and Cellular Factors Limiting SARS-CoV-2 Replication. Frontiers in microbiology 2021;12(2034):701198. (Original Research) (In English). DOI: 10.3389/fmicb.2021.701198.
7. Widera M, Muhlemann B, Corman VM, et al. Surveillance of SARS-CoV-2 in Frankfurt am Main from October to December 2020 Reveals High Viral Diversity Including Spike Mutation N501Y in B.1.1.70 and B.1.1.7. Microorganisms 2021;9(4). DOI: 10.3390/microorganisms9040748.
8. Spearman C. The method of right and wrong cases (constant stimuli) without Gauss's formulae. British journal of psychology 1908;2(3):227.
9. Kärber G. Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche. Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle pathologie und pharmakologie 1931;162(4):480-483.
10. Widera M, Westhaus S, Rabenau HF, et al. Evaluation of stability and inactivation methods of SARS-CoV-2 in context of laboratory settings. Medical microbiology and immunology 2021;210(4):235-244. DOI: 10.1007/s00430-021-00716-3.
11. Wilhelm A, Toptan T, Pallas C, et al. Antibody-Mediated Neutralization of Authentic SARS-CoV-2 B.1.617 Variants Harboring L452R and T478K/E484Q. Viruses 2021;13(9). DOI: 10.3390/v13091693.
12. Elbe S, Buckland-Merrett G. Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health. Glob Chall 2017;1(1):33-46. DOI: 10.1002/gch2.1018.

Acknowledgements:

This study has been performed with the support of the Goethe-Corona-Fund of the Goethe University Frankfurt (MW) and the Federal Ministry of Education and Research (COVIDready; grant 02WRS1621C (MW)). We are thankful for the numerous donations to the Goethe-Corona-Fund and the support of our SARS-CoV-2 research. The authors would also like to thank all technical staff involved in data acquisition.

Supplementary Material:



Supplementary Figure 1 - Schematic representation of the SARS-CoV-2 genome indicating spike positions. The numbers denote nucleotide positions based on the reference strain NC_045512. NTD, RBD and RBM are highlighted by green boxes. HR1, HR2, and TM are indicated by orange boxes. ORF based on reference sequence NC_045512 are shown as grey boxes. Nucleotide substitutions compared to the reference sequence are indicated in the lower section. For sequencing coverage see **Supplementary Table 2**. Dropouts and low coverage regions: Spike: (22796-22983), (23621-23885); E/M gene: (26348-27186). For affected Nanopore Primers see **Supplementary Table 1**.

Supplementary Table 1 - Dropouts and low coverage Regions: Spike: (22796-22983), (23621-23885) E/M gene: (26348-27186)

Position in SARS-CoV-2 genome	Affected Nanopore Primer
22673	SARS-CoV-2_76_LEFT
22674	SARS-CoV-2_76_LEFT
23040	SARS-CoV-2_76_RIGHT
23048	SARS-CoV-2_76_RIGHT
23055	SARS-CoV-2_76_RIGHT
23948	SARS-CoV-2_79_RIGHT
26270	SARS-CoV-2_88_LEFT
26577	SARS-CoV-2_89_LEFT
27259	SARS-CoV-2_90_RIGHT

Supplementary Table 2 – Sequencing coverage, identity and amino acid (aa) changes of SARS-CoV-2 Omicron samples.

Best reference hit	%id	%coverage	#Δs	List of aa changes
NSP1 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
NSP2 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
NSP3 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	99.8%	99.9%	4	K38R, S1265del, L1266I, A1892T
NSP4 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	99.8%	100%	1	T492I
NSP5 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	99.7%	100%	1	P132H
NSP6 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	99.7%	99.0%	4	L105del, S106del, G107del, I189V
NSP7 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
NSP8 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
NSP9 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
NSP10 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
NSP11 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
NSP12 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	99.9%	99.0%	1	P323L
NSP13 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
NSP14 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	99.8%	100%	1	I42V
NSP15 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
NSP16 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
NS3 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
E hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	87.1%	41.3%	4	T9I, A22X, F23X, F26X
(no ref hits for M)	0%	0%	0	no coverage
NS6 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
NS7a hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
NS7b hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
NS8 hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	100%	100%	0	no aa changes
N hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019	99.3%	99.3%	6	P13L, E31del, R32del, S33del, R203K, G204R

Supplementary Table 3. Mutations in the spike proteins of SARS-CoV-2 variants of concern. Compared to the parental SARS-CoV-2 isolate B.1, Omicron gains additional substitutions, insertions and deletions. Amino acid substitutions already found in other variants are highlighted in red. Altered positions but with different distinct substitutions are indicated in blue.

Parental:	B.1	D614G
Alpha:	B.1.1.7	HV69-70del, Y144del, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H
Beta:	B.1.351	L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V
Gamma:	P.1	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T10277I
Delta:	B.1.617.2	T19R, T95I, G142D, E156-, F157-, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N
Omicron:	B.1.1.529	A67V, HV69-70del, T95I, del142-144, Y145D, del211, L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, 446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F

GISAID¹² Lineage Comparison: Alaa Abdel Latif, Julia L. Mullen, Manar Alkuzweny, Ginger Tsueng, Marco Cano, Emily Haag, Jerry Zhou, Mark Zeller, Emory Hufbauer, Nate Matteson, Chunlei Wu, Kristian G. Andersen, Andrew I. Su, Karthik Gangavarapu, Laura D. Hughes, and the Center for Viral Systems Biology. **outbreak.info** (available at <https://outbreak.info/compare-lineages?pango=B.1.617.2&pango=P.1&pango=B.1.351&pango=B.1.1.7&pango=B.1&pango=Omicron&gene=S&threshold=94&sub=true&dark=false>). Accessed 7 December 2021.

Supplementary Table 4. Patient characteristics and overview of sera used in this study.

Group	Original study	Immunization scheme	Group size n	Age Median (range)	Sex (f/m)	BAU/mL Median (IQR)	BAU/mL Mean (range)	months after last vaccination	months after SARS-CoV-2 infection	NT (Delta Omicron) Median (range)
2xBNT	Impf Care Study	2x BNT162b	15	51 (24 – 64)	11 / 4	178 (116.9-290.2)	289.8 (34.2-1012)	6 - 7	n.a.	0 (0-20) / 0(0-0)
2xBNT / BNT _{0.5m}	Bürgerhospital	2x BNT162b + 1x BNT162b	12	38 (28 – 59)	10 / 2	2143 (1355-4033)	2729 (825.3-6250)	0.5	n.a.	80 (40-320) / 10 (0-20)
2xBNT / BNT _{3m}	Bürgerhospital	2x BNT162b + 1x BNT162b	20	42,5 (26 – 63)	12 / 8	1354 (690.4-2178)	1838 (167.1-7377)	2 (+ / - 0.8)	n.a.	20 (0-260) / 0 (0-20)
2xMOD	Internal study	2x mRNA-1273	14	28 (23 – 50)	7 / 7	355 (174-691.1)	588.8 (90.6-2364)	6	n.a.	5 (0-40) / 0 (0-0)
2xMOD / BNT _{0.5m}	Internal study	2x mRNA-1273 1x BNT162b	9	29 (23 – 50)	4 / 5	2600 (1879-4089)	3155 (1422-6540)	0.5	n.a.	160 (40-640) / 10 (0-40)
1x ChAd / 1xBNT _{5m}	Heterologous Vaccination study	1x ChAdOx1 1x BNT162b	19	43 (20 – 59)	14 / 5	162.1 (95.5-236.5)	161.9 (48.6-276.4)	6	n.a.	0 (0-10) / 0 (0-0)
1x ChAd / 2xBNT _{0.5m}	Heterologous Vaccination study	1x ChAdOx1 2x BNT162b	8	48 (30 – 59)	6 / 2	1544 (523.9-2931)	1728 (186.8-3676)	0.5	n.a.	60 (0-160) / 0 (0-40)
2xBNT / infection	Impf Care Study	2x BNT162b + SARS-CoV-2	20	87.5 (68 – 93)	17 / 3	1065 (548.7-4407)	2616 (58.7-11400)	6-7	0.7 – 7.6	40 (0->1380) / 0 (0-160)

SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection

Sandile Cele^{1,2}, Laurelle Jackson¹, Khadija Khan^{1,2}, David Khoury³, Thandeka Moyo-Gwete^{4,5}, Houriiyah Tegally^{6,7}, Cathrine Scheepers^{4,5}, Daniel Amoako⁴, Farina Karim^{1,2}, Mallory Bernstein¹, Gila Lustig⁸, Derseree Archary⁸, Muneerah Smith⁹, Yashica Ganga¹, Zesuliwe Jule¹, Kajal Reedy¹, James Emmanuel San⁶, Shi-Hsia Hwa^{1,10}, Jennifer Giandhari⁶, Jonathan M. Blackburn^{9,11}, Bernadett I. Gosnell¹², Salim Abdool Karim⁷, Willem Hanekom^{1,10}, NGS-SA[§], COMMIT-KZN Team^{§§}, Anne von Gottberg^{4,5}, Jinal Bhiman^{4,5}, Richard J. Lessells^{6,7,8}, Mahomed-Yunus S. Moosa¹², Miles Davenport³, Tulio de Oliveira^{6,7,8,13}, Penny L. Moore^{4,5,8,11}, Alex Sigal^{1,2,14*}

¹Africa Health Research Institute, Durban, South Africa. ²School of Laboratory Medicine and Medical Sciences, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa. ³Kirby Institute, University of New South Wales, Sydney, Australia. ⁴National Institute for Communicable Diseases of the National Health Laboratory Service, Johannesburg, South Africa. ⁵MRC Antibody Immunity Research Unit, School of Pathology, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa. ⁶KwaZulu-Natal Research Innovation and Sequencing Platform, Durban, South Africa ⁷Centre for Epidemic Response and Innovation, School of Data Science and Computational Thinking, Stellenbosch University, Stellenbosch, South Africa. ⁸Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa, Durban, South Africa. ⁹Department of Integrative Biomedical Sciences, Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, Cape Town, South Africa. ¹⁰Division of Infection and Immunity, University College London, London, UK. ¹¹Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa. ¹²Department of Infectious Diseases, Nelson R. Mandela School of Clinical Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa. ¹³Department of Global Health, University of Washington, Seattle, USA. ¹⁴Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin, Germany.

* Corresponding author. Email: alex.sigal@ahri.org

The emergence of the Omicron variant (1) of SARS-CoV-2 in November 2021 in South Africa has raised concerns that, based on the large number of mutations in the spike protein and elsewhere on the virus (https://covdb.stanford.edu/page/mutation-viewer/#sec_b-1-351), this variant will have considerable escape from vaccine elicited immunity. Furthermore, several mutations in the receptor binding domain and S2 are predicted to impact transmissibility and affinity for ACE-2.

Here we investigated whether Omicron escapes antibody neutralization elicited by the Pfizer BNT162b2 mRNA vaccine and whether the virus still requires binding to the ACE2 receptor to infect cells. We used an early passage of isolated and sequence confirmed live Omicron virus isolated in South Africa. We used a human lung cell line clone (H1299-ACE2) engineered to express the ACE2 receptor (2) to both isolate the virus and test neutralization. We also tested growth in the parental H1299 which do not overexpress ACE2 and are not appreciably infectable with SARS-CoV-2 (Fig S1). The H1299-ACE2 cells were similar to Vero-E6 in titer dependent focus formation, but were considerably more sensitive (Fig S2).

We observed that Omicron infected the ACE2-expressing cells in a concentration dependent manner but did not infect the parental H1299 cells, indicating that ACE2 is required for Omicron entry (Fig. 1A). We then tested the ability of plasma from BNT162b2 vaccinated study participants to neutralize Omicron versus ancestral D614G virus in a live virus neutralization assay. We tested 14 plasma samples from 12 participants (Table S1), with 6 having no previous record of SARS-CoV-2 infection nor detectable nucleocapsid antibodies indicative of previous infection. For two of these participants, we used samples from two timepoints. The remaining 6 participants had a record of previous infection in the first SARS-CoV-2 infection wave in South Africa where infection was with ancestral D614G virus (Table S1). Geometric mean titer (GMT) FRNT50 (inverse of the plasma dilution required for 50% reduction in infection foci number) was 1321 for D614G. These samples therefore had very strong neutralization of D614G virus, consistent with sampling soon after vaccination. GMT FRNT50 for the same samples was 32 for Omicron, a 41-fold decline (Fig 1B). However, the escape was incomplete, with 5 of the participants, all previously infected, showing relatively high neutralization titers with Omicron.

Beta variant escape from BNT162b2 in a live virus neutralization assay has been reported to be substantial (3) and our own data confirmed these results (4), with about 3-fold reduction in FRNT50. The results we present here with Omicron show much more extensive escape. However, escape was incomplete in participants with higher FRNT50 due to previous infection. Previous infection, followed by vaccination or booster is likely to increase the neutralization level and likely confer protection from severe disease in Omicron infection.

Materials and Methods

Ethical statement

Blood samples were obtained from hospitalized adults with PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection and/or vaccinated individuals who were enrolled in a prospective cohort study approved by the Biomedical Research Ethics Committee at the University of KwaZulu–Natal (reference BREC/00001275/2020). Use of residual swab sample was approved by the University of the Witwatersrand Human Research Ethics Committee (HREC) (ref. M210752).

Whole-genome sequencing, genome assembly and phylogenetic analysis

cDNA synthesis was performed on the extracted RNA using random primers followed by gene-specific multiplex PCR using the ARTIC V.3 protocol (<https://www.protocols.io/view/covid-19-artic-v3-illumina-library-construction-an-bibtikkan>). In brief, extracted RNA was converted to cDNA using the Superscript IV First Strand synthesis system (Life Technologies) and random hexamer primers. SARS-CoV-2 whole-genome amplification was performed by multiplex PCR using primers designed using Primal Scheme (<http://primal.zibraproject.org/>) to generate 400-bp amplicons with an overlap of 70 bp that covers the 30 kb SARS-CoV-2 genome. PCR products were cleaned up using AmpureXP purification beads (Beckman Coulter) and quantified using the Qubit dsDNA High Sensitivity assay on the Qubit 4.0 instrument (Life Technologies). We then used the Illumina Nextera Flex DNA Library Prep kit according to the manufacturer's protocol to prepare indexed paired-end libraries of genomic DNA. Sequencing libraries were normalized to 4 nM, pooled and denatured with 0.2 N sodium acetate. Then, a 12-pM sample library was spiked with 1% PhiX (a PhiX Control v.3 adaptor-ligated library was used as a control). We sequenced libraries on a 500-cycle v.2 MiSeq Reagent Kit on the Illumina MiSeq instrument (Illumina). We assembled paired-end fastq reads using Genome Detective 1.126 (<https://www.genomedetective.com>) and the Coronavirus Typing Tool. We polished the initial assembly obtained from Genome Detective by aligning mapped reads to the reference sequences and filtering out low-quality mutations using the bcftools 1.7-2 mpileup method. Mutations were confirmed visually with BAM files using Geneious software (Biomatters). P2 stock was sequenced and confirmed Omicron with the following substitutions: E:T9I,M:D3G,M:Q19E,M:A63T,N:P13L,N:R203K,N:G204R,ORF1a:K856R,ORF1a:L2084I,ORF1a:A2710T,ORF1a:T3255I,ORF1a:P3395H,ORF1a:I3758V,ORF1b:P314L,ORF1b:I1566V,ORF9b:P10S,S:A67V,S:T95I,S:Y145D,S:L212I,S:G339D,S:R346K,S:S371L,S:S373P,S:S375F,S:S477N,S:T478K,S:E484A,S:Q493R,S:G496S,S:Q498R,S:N501Y,S:Y505H,S:T547K,S:D614G,S:H655Y,S:N679K,S:P681H,S:Q954H,S:N969K,S:L981F. Deletions were: N:E31-,N:R32-,N:S33-,ORF1a:S2083-,ORF1a:L3674-,ORF1a:S3675-,ORF1a:G3676-,ORF9b:E27-,ORF9b:N28-,ORF9b:A29-,S:H69-,S:V70-,S:G142-,S:V143-,S:Y144-,S:N211-.

SARS-CoV-2 nucleocapsid enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

2 µg/ml nucleocapsid protein (Biotech Africa; Catalogue number: BA25-P was used to coat 96-well, high-binding plates and incubated overnight at 4°C. The plates were incubated in a blocking buffer consisting of 5% skimmed milk powder, 0.05% Tween 20, 1x PBS. Plasma samples were diluted to a 1:100 dilution in a blocking buffer and added to the plates. IgG secondary antibody was diluted to 1:3000 in blocking buffer and added to the plates followed by TMB substrate (Thermo Fisher Scientific). Upon stopping the reaction with 1 M H₂SO₄, absorbance was measured at a 450 nm wavelength.

Cells

Vero E6 cells (ATCC CRL-1586, obtained from Cellonex in South Africa) were propagated in complete DMEM with 10% fetal bovine serum (Hylone) containing 1% each of HEPES, sodium pyruvate, L-glutamine and nonessential amino acids (Sigma-Aldrich). Vero E6 cells were passaged every 3–4 days. The H1299-E3 cell line for first-passage SARS-CoV-2 expansion, derived as described in (2), was propagated in complete RPMI with 10% fetal bovine serum containing 1% each of HEPES, sodium

pyruvate, L-glutamine and nonessential amino acids. H1299 cells were passaged every second day. Cell lines have not been authenticated. The cell lines have been tested for mycoplasma contamination and are mycoplasma negative.

Virus expansion

All work with live virus was performed in Biosafety Level 3 containment using protocols for SARS-CoV-2 approved by the AHRI Biosafety Committee. ACE2-expressing H1299-E3 cells were seeded at 4.5×10^5 cells in a 6 well plate well and incubated for 18–20 h. After one DPBS wash, the sub-confluent cell monolayer was inoculated with 500 μ L universal transport medium diluted 1:1 with growth medium filtered through a 0.45- μ m filter. Cells were incubated for 1 h. Wells were then filled with 3 mL complete growth medium. After 4 days of infection, cells were trypsinized, centrifuged at 300 rcf for 3 min and resuspended in 4 mL growth medium. Then 1 mL was added to Vero E6 cells that had been seeded at 2×10^5 cells per mL 18–20 h earlier in a T25 flask (approximately 1:8 donor-to-target cell dilution ratio) for cell-to-cell infection. The coculture of ACE2-expressing H1299-E3 and Vero E6 cells was incubated for 1 h and the flask was then filled with 7 mL of complete growth medium and incubated for 4 days. The viral supernatant (P2 stock) was used for experiments.

Live virus neutralization assay

H1299-E3 cells were plated in a 96-well plate (Corning) at 30,000 cells per well 1 day pre-infection. Plasma was separated from EDTA-anticoagulated blood by centrifugation at 500 rcf for 10 min and stored at -80°C . Aliquots of plasma samples were heat-inactivated at 56°C for 30 min and clarified by centrifugation at 10,000 rcf for 5 min. Virus stocks were used at approximately 50-100 focus-forming units per microwell and added to diluted plasma. Antibody–virus mixtures were incubated for 1 h at 37°C , 5% CO_2 . Cells were infected with 100 μ L of the virus–antibody mixtures for 1 h, then 100 μ L of a 1X RPMI 1640 (Sigma-Aldrich, R6504), 1.5% carboxymethylcellulose (Sigma-Aldrich, C4888) overlay was added without removing the inoculum. Cells were fixed 18 h post-infection using 4% PFA (Sigma-Aldrich) for 20 min. Foci were stained with a rabbit anti-spike monoclonal antibody (BS-R2B12, GenScript A02058) at 0.5 μ g/mL in a permeabilization buffer containing 0.1% saponin (Sigma-Aldrich), 0.1% BSA (Sigma-Aldrich) and 0.05% Tween-20 (Sigma-Aldrich) in PBS. Plates were incubated with primary antibody overnight at 4°C , then washed with wash buffer containing 0.05% Tween-20 in PBS. Secondary goat anti-rabbit horseradish peroxidase (Abcam ab205718) antibody was added at 1 μ g/mL and incubated for 2 h at room temperature with shaking. TrueBlue peroxidase substrate (SeraCare 5510-0030) was then added at 50 μ L per well and incubated for 20 min at room temperature. Plates were imaged in an ELISPOT instrument with built-in image analysis (C.T.L).

Statistics and fitting

All statistics and fitting were performed using MATLAB v.2019b. Neutralization data were fit to

$$Tx=1/1+(D/ID50).$$

Here Tx is the number of foci normalized to the number of foci in the absence of plasma on the same plate at dilution D and ID50 is the plasma dilution giving 50% neutralization. $FRNT50 = 1/ID50$. Values of $FRNT50 < 1$ are set to 1 (undiluted), the lowest measurable value.

Acknowledgements

This study was supported by the Bill and Melinda Gates award INV-018944 (AS), National Institutes of Health award R01 AI138546 (AS), and South African Medical Research Council awards (AS, TdO, PLM). PLM is also supported by the South African Research Chairs Initiative of the Department of Science and Innovation and the NRF (Grant No 9834). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

References

1. Torjesen I. Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. *BMJ*. 2021;375:n2943.
2. Cele S, Gazy I, Jackson L, Hwa SH, Tegally H, Lustig G, Giandhari J, Pillay S, Wilkinson E, Naidoo Y, Karim F, Ganga Y, Khan K, Bernstein M, Balazs AB, Gosnell BI, Hanekom W, Moosa MS, Network for Genomic Surveillance in South A, Team C-K, Lessells RJ, de Oliveira T, Sigal A. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma. *Nature*. 2021;593(7857):142-6.
3. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, Cai H, Sarkar R, Chen W, Cutler M. Neutralizing activity of BNT162b2-elicited serum. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(15):1466-8.
4. Cele S, Karim F, Lustig G, James SE, Hermanus T, Wilkinson E, Snyman J, Bernstein M, Khan K, Hwa S-H, Tegally H, Tilles SW, Giandhari J, Mthabela N, Mazibuko M, Ganga Y, Gosnell BI, Karim SA, Hanekom W, Van Voorhis WC, Ndung'u T, Team C-K, Lessells RJ, Moore PL, Moosa M-YS, de Oliveira T, Sigal A. Divergence of delta and beta variants and SARS-CoV-2 evolved in prolonged infection into distinct serological phenotypes. *medRxiv*. 2021:2021.09.14.21263564.

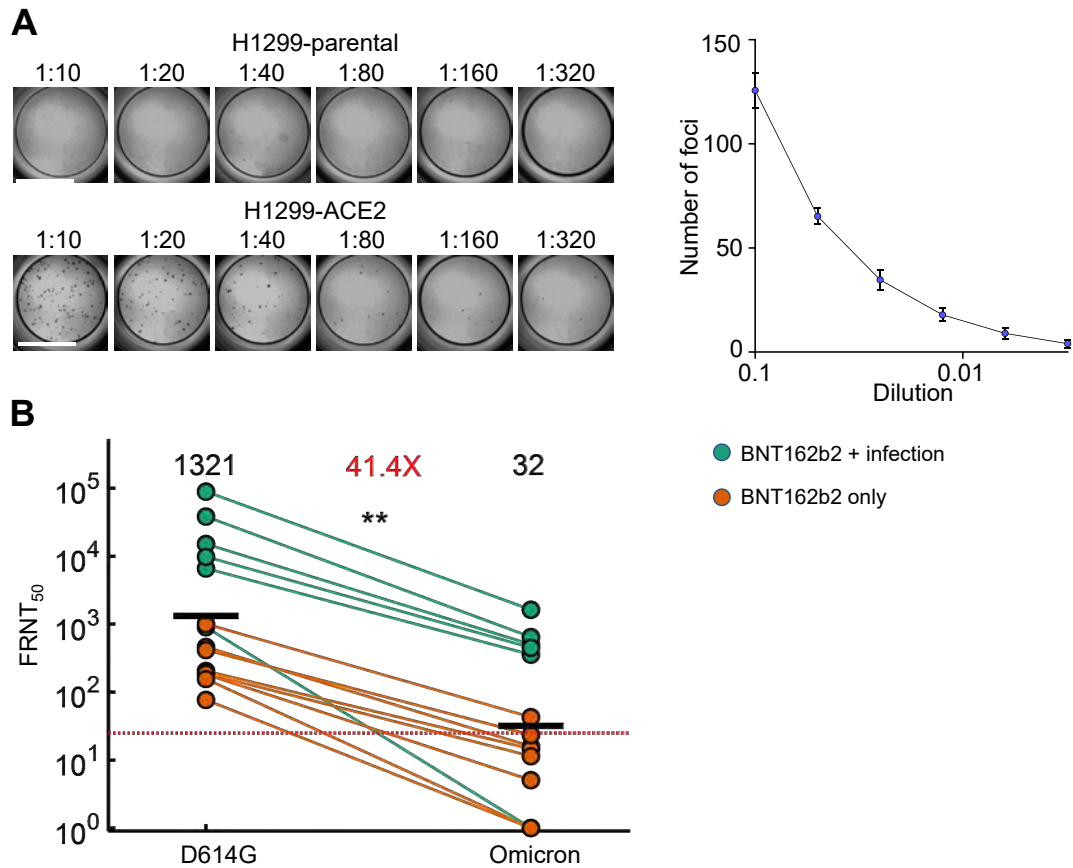


Figure 1: ACE2 dependence and partial neutralization of the Omicron variant by Pfizer BNT162b2 elicited immunity (A) Titration of live SARS-CoV-2 Omicron on H1299 parental cells and H1299-ACE2 cells. Plot shows result of titration on H1299-ACE2 cells. (B) Neutralization of the Omicron virus compared to D614G ancestral virus participants vaccinated with BNT162b2 and infected by ancestral SARS-CoV-2 (green) or vaccinated only. 14 samples from 12 participants were tested. Red horizontal line denotes most concentrated plasma tested. Numbers in black above each virus strain are geometric mean titers (GMT) of the reciprocal plasma dilution (FRNT₅₀) causing 50% reduction in the number of infection foci. Number in red denote fold-change in GMT between virus strain on the left and the virus strain on the right of each panel. $p=0.0018$ as determined by the Wilcoxon rank sum test.

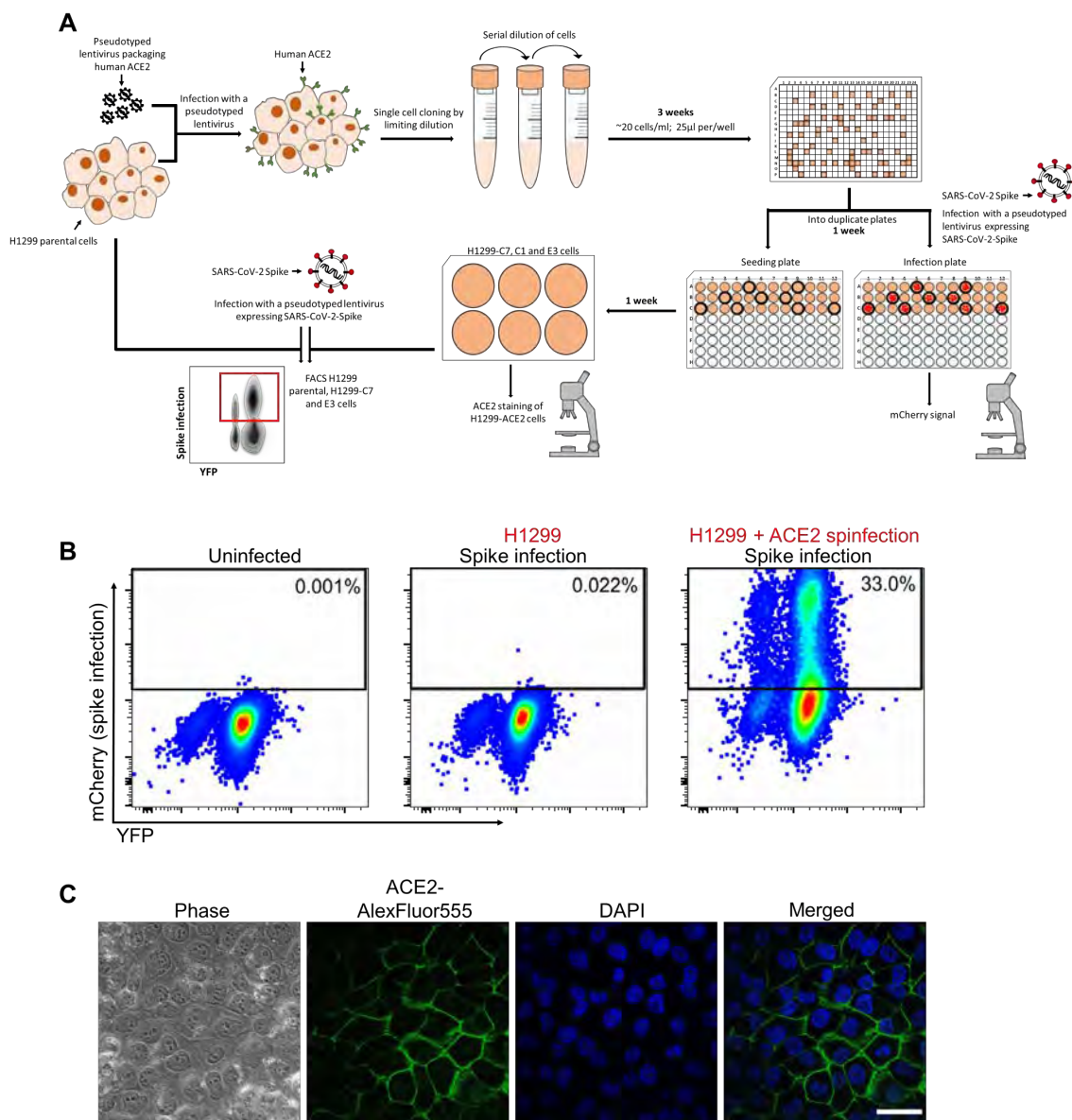


Figure S1: Generation of H1299-ACE2 clonal cell line. (A) The H1299 epithelial cell line with YFP labelled H2AZ was spinfected with the pHAGE2-EF1a-Int-ACE2 lentivector. Cells were single cell cloned by limiting dilution in a 384 well plate. Clones were expanded into duplicate 96-well plates, where one plate was used to select infectable clones based on mCherry signal from infection with SARS-CoV-2 mCherry expressing spike pseudotyped lentivirus. Clones were chosen based on infectability and expanded from the non-infected replicate 96-well plate. (B) Flow cytometry plots of SARS-CoV-2 mCherry expressing spike pseudotyped lentivirus infection in H1299-ACE2 cells. (C) Images of H1299-ACE2 cells stained with anti-ACE2 antibody and DAPI. Note membrane localization of ACE2. Scale bar is 50µm.

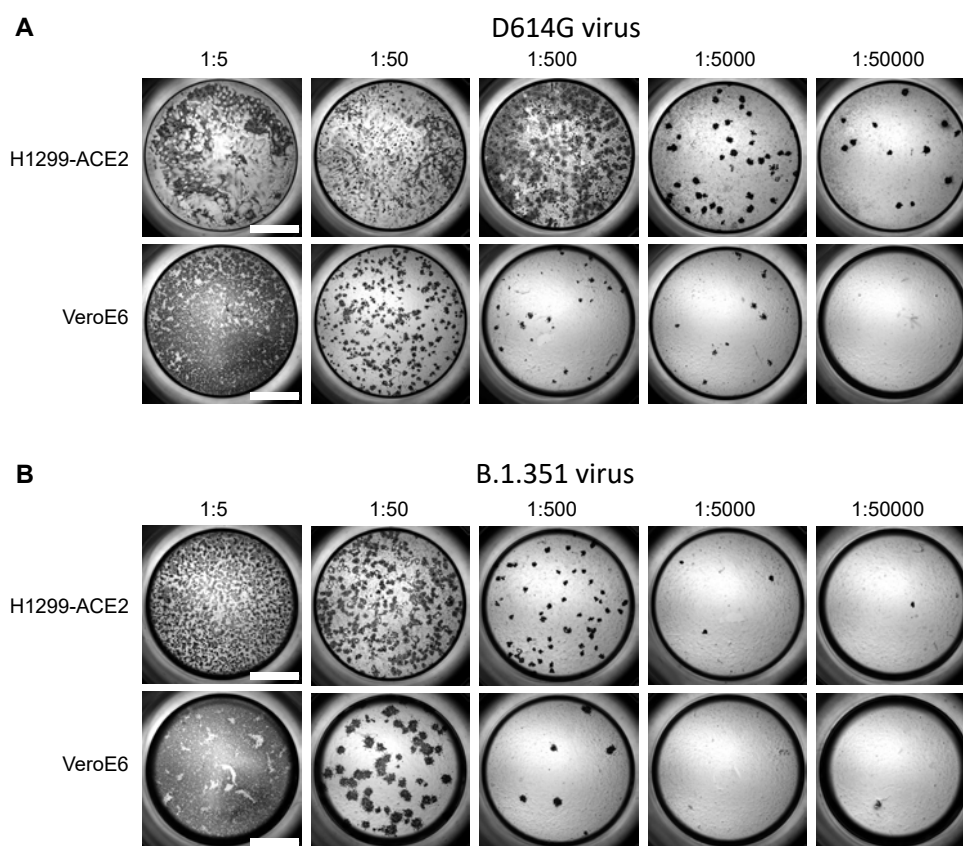


Figure S2: Comparison of SARS-CoV-2 infection in H1299-ACE2 and Vero-E6 cells. Both H1299-ACE2 and VeroE6 cells were infected with the same viral stock in the same experiment with D614G virus (A) or β virus (B) at different dilutions and a focus forming assay was performed. Scale bar is 2mm.

Table S1: Summary Table of Participants:

	All	Vaccinated only	Infected and vaccinated
Number of Participants	12	6	6
Age (years)	57 (41-68)	54 (36-71)	57 (45-66)
Days post-vaccination	24 (10-33)	12 (10-39)	27 (22-30)
Days post-infection	417.5 (378-458)	-	417.5 (378-458)
Days post-infection to vaccination	379 (350-434)	-	379 (350-434)
Date range of symptom onset		-	Jun – Sep 2020
Male sex	4	2	2

All values are median (IQR) and inclusive of all samples used (early and late timepoints for 2 participants). All participants confirmed infected in ancestral infection wave until November 2020. Evidence of reinfection for one participant; June 2021, Delta wave.



bioRxiv posts many COVID19-related papers. A reminder: they have not been formally peer-reviewed and should not guide health-related behavior or be reported in the press as conclusive.

New Results

[Follow this preprint](#)

Striking Antibody Evasion Manifested by the Omicron Variant of SARS-CoV-2

Lihong Liu, Sho Iketani, Yicheng Guo, Jasper F-W. Chan, Maple Wang, Liyuan Liu, Yang Luo, Hin Chu, Yiming Huang, Manoj S. Nair, Jian Yu, Kenn K-H. Chik, Terrence T-T. Yuen, Chaemin Yoon, Kelvin K-W. To, Honglin Chen, Michael T. Yin, Magdalena E. Sobieszczyk, Yaoxing Huang, Harris H. Wang, Zizhang Sheng, Kwok-Yung Yuen, David D. Ho

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.14.472719>

This article is a preprint and has not been certified by peer review [what does this mean?].

[Abstract](#)[Full Text](#)[Info/History](#)[Metrics](#)[Preview PDF](#)

Abstract

The Omicron (B.1.1.529) variant of SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) was only recently detected in southern Africa, but its subsequent spread has been extensive, both regionally and globally¹. It is expected to become dominant in the coming weeks², probably due to enhanced transmissibility. A striking feature of this variant is the large number of spike mutations³ that pose a threat to the efficacy of current COVID-19 (coronavirus disease 2019) vaccines and antibody therapies⁴. This concern is amplified by the findings from our study. We found B.1.1.529 to be markedly resistant to neutralization by serum not only from convalescent patients, but also from individuals vaccinated with one of the four widely used COVID-19 vaccines. Even serum from persons vaccinated and boosted with mRNA-based vaccines exhibited substantially diminished neutralizing activity against B.1.1.529. By evaluating a panel of monoclonal antibodies to all known epitope clusters on the spike protein, we noted that the

activity of 17 of the 19 antibodies tested were either abolished or impaired, including ones currently authorized or approved for use in patients. In addition, we also identified four new spike mutations (S371L, N440K, G446S, and Q493R) that confer greater antibody resistance to B.1.1.529. The Omicron variant presents a serious threat to many existing COVID-19 vaccines and therapies, compelling the development of new interventions that anticipate the evolutionary trajectory of SARS-CoV-2.

Competing Interest Statement

L.L., S.I., M.S.N., J.Y., Y.H., and D.D.H. are inventors on patent applications on some of the antibodies described in this manuscript.

Paper in collection COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv

Copyright

The copyright holder for this preprint is the author/funder, who has granted bioRxiv a license to display the preprint in perpetuity. All rights reserved. No reuse allowed without permission.

[^ Back to top](#)

[← Previous](#)

[Next →](#)

Posted December 21, 2021.

[Download PDF](#)

[Email](#)

[Supplementary Material](#)

[Share](#)

[XML](#)

[Citation Tools](#)

[Tweet](#)

COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv

Subject Area

Microbiology 

Subject Areas

All Articles

[Animal Behavior and Cognition](#)

[Biochemistry](#)

[Bioengineering](#)

RESEARCH BRIEFINGS | 23 December 2021

Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2

Lihong Liu , Sho Iketani , Yicheng Guo , Jasper F-W. Chan , Maple Wang , Liyuan Liu , Yang Luo , Hin Chu , Yiming Huang , Manoj S. Nair , Jian Yu , Kenn K-H. Chik , Terrence T-T. Yuen , Chaemin Yoon , Kelvin K-W. To , Honglin Chen , Michael T. Yin , Magdalena E. Sobieszczyk , Yaoxing Huang , Harris H. Wang , Zizhang Sheng , Kwok-Yung Yuen & David D. Ho 

ADVANCE ARTICLE PREVIEW

This manuscript has been peer reviewed and accepted for publication in *Nature* and is provided in this format here as a response to the exceptional public-health crisis. This accepted manuscript will continue through the processes of copy editing and formatting to publication of a finalized version of record on nature.com. Please note there may be errors present in this version, which may affect the content, and all legal disclaimers apply.

The Omicron (B.1.1.529) variant of SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) was only recently detected in southern Africa, but its subsequent spread has been extensive, both regionally and globally¹. It is expected to become dominant in the coming weeks², probably due to

enhanced transmissibility. A striking feature of this variant is the large number of spike mutations³ that pose a threat to the efficacy of current COVID-19 (coronavirus disease 2019) vaccines and antibody therapies⁴. This concern is amplified by the findings from our study. We found B.1.1.529 to be markedly resistant to neutralization by serum not only from convalescent patients, but also from individuals vaccinated with one of the four widely used COVID-19 vaccines. Even serum from persons vaccinated and boosted with mRNA-based vaccines exhibited substantially diminished neutralizing activity against B.1.1.529. By evaluating a panel of monoclonal antibodies to all known epitope clusters on the spike protein, we noted that the activity of 17 of the 19 antibodies tested were either abolished or impaired, including ones currently authorized or approved for use in patients. In addition, we also identified four new spike mutations (S371L, N440K, G446S, and Q493R) that confer greater antibody resistance to B.1.1.529. The Omicron variant presents a serious threat to many existing COVID-19 vaccines and therapies, compelling the development of new interventions that anticipate the evolutionary trajectory of SARS-CoV-2.

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03826-3>

SUPPLEMENTARY INFORMATION

1. [Reporting Summary](#)

Latest on:

[SARS-CoV-2](#) Immunology



Public Health Scotland COVID-19 & Winter Statistical Report

As at 20 December 2021

Publication date: 22 December 2021

Contents

Introduction	4
Main Points	6
Incidence of Variants of Concern and Variants Under Investigation	7
The Omicron Variant of COVID-19.....	8
COVID-19 Daily Data	14
Test and Protect.....	20
Lateral Flow Device Testing.....	28
COVID-19 Vaccine	30
COVID-19 Vaccination Uptake.....	31
COVID-19 Vaccine Certification	32
COVID-19 Cases, Hospitalisations, and Deaths by Vaccine Status	33
Hospital/ Wider System Pressures	50
Unscheduled Care	50
Waiting Times	53
Delayed Discharges	54
Wider Impact of COVID-19	55
Contact	56
Further Information	56
Open Data	56
Rate this publication	56
Early access details.....	56
Appendices	57
Appendix 1: Background information	57
Appendix 2: World Health Organisation (WHO): Contact tracing in the context of COVID-19	57
Appendix 3: Hospital Admissions Notes.....	58
Appendix 4: Contact Tracing.....	58
Appendix 5: Lateral Flow Device Testing	59
Appendix 6: Data Sources and Limitations	60

This is a Management Information publication

Published management information are non-official statistics. They may not comply with the UK Statistics Authority's Code of Practice with regard to high data quality or high public value but there is a public interest or a specific interest by a specialist user group in accessing these statistics as there are no associated official statistics available. Users should therefore be aware of the aspects of data quality and caveats surrounding these data, all of which are listed in this document. Therefore, the data presented are subject to change.

Introduction

Since the start of the Coronavirus-19 (COVID-19) outbreak Public Health Scotland (PHS) has been working closely with Scottish Government and health and care colleagues in supporting the surveillance and monitoring of COVID-19 amongst the population. As part of our continuous review of reporting, as of 08 December 2021 Public Health Scotland has implemented changes to the COVID-19 Weekly Report to support the reader in drawing insights from a wider range of existing metrics around COVID-19 and winter pressures.

Caution should be used when making comparisons between metrics; each metric is calculated independently and may cover different time periods or cohorts of the population. The consolidated report will include the following content weekly:

COVID-19

- Summary of tests and cases
- Contact Tracing
- Hospital and ICU admissions
- Testing in care homes
- COVID-19 vaccination status cases, hospitalisations and deaths
- Covid-19 vaccination uptake summary
- Adhoc reporting on topics such as: Covid-19 and Vaccination in pregnancy, Equality reporting etc.

Hospital/ Wider System Pressures

- Unscheduled Care
- Waiting Times
- Delayed Discharges

Additional charts for a number of variables related to COVID-19 service use in the NHS, including some metrics previously presented in the weekly COVID-19 report, are available to view in our [interactive dashboard](#). These include breakdowns by age, sex and deprivation. The variables currently available on the dashboard include:

- Positive cases per day and cumulative total
- COVID-19 hospital admissions
- COVID-19 patients admitted to ICU admissions
- COVID-19 related contacts to NHS24 and the Coronavirus Helpline
- Community Hubs and Assessment Centres
- Scottish Ambulance Service incidents
- Contact tracing
- Health care workers
- Care homes
- Targeted community testing
- Travel outside of Scotland
- Quarantine Statistics

- NHS Protect Scotland App
- Lateral Flow Device (LFD) Testing

The Public Health Scotland [COVID-19 Daily Dashboard](#) publishes daily updates on the number of positive cases of COVID-19 in Scotland, with charts showing the trend since the start of the outbreak. From 26 February 2021 the Daily Dashboard also includes daily updates on vaccinations for COVID-19 in Scotland.

There is a large amount of data being regularly published regarding COVID-19 (for example, [Coronavirus in Scotland – Scottish Government](#) and [Deaths involving coronavirus in Scotland – National Records of Scotland](#)). This report complements the range of existing data currently available.

There will be no report published on 29 December 2021. The next release will be on 07 January 2022.

Main Points

- As at 19 December 2021, there have been 806,695 confirmed COVID-19 cases; 33,444 of these were recorded in the most recent week, an increase of 29.4% from the previous week
- The proportion of cases with S gene target failure, a proxy for the Omicron variant, has exponentially increased since 23 November, and as at 20 December 2021, S gene target failure cases accounted for 57.9% of all cases reported by Pillar 2 Lighthouse Laboratory
- There has been a 67.1% increase in the number of Lateral Flow Device (LFD) asymptomatic tests carried out in the last week. There have been 16,909,624 LFD tests carried out in Scotland since 19 November 2020, of which 122,251 were positive (0.7%).
- In the week ending 12 December 2021, 25,939 individuals were recorded in the contact tracing software, from which 45,948 unique contacts have been traced
- In the week ending 14 December 2021, there were 387 admissions to hospital with a laboratory confirmed test of COVID-19. The highest number of new admissions are now in those aged 40-49
- The proportion of all people who were admitted to hospital within 14 days of a laboratory confirmed COVID-19 positive test has declined, from 12% in the week ending 31 January 2021, to 2% in the most recent week ending 05 December 2021
- In the week ending 19 December 2021 there were 21 new admissions to Intensive Care Units (ICUs) for confirmed COVID-19. This is a decrease of 12.5% from the week ending 12 December 2021

Incidence of Variants of Concern and Variants Under Investigation

Since early May 2021, there had been a rapid increase in the Delta variant detected through whole genome sequencing (WGS) in Scotland. The Delta variant was the dominant COVID-19 variant in Scotland since 31 May 2021.

There are now a rapidly increasing number of cases of the new Omicron variant in Scotland, originally detected in South Africa. The proportion of cases with S gene target failure, a proxy for the Omicron variant, has exponentially increased since 23 November, and as at 20 December 2021, S gene target failure cases accounted for 57.9% of all cases reported by Pillar 2 Lighthouse Laboratory and therefore has now replaced Delta as the dominant variant of COVID-19 in Scotland.

The latest information on the Scotland cases of the new variant of concern is published daily by [Scottish Government](#). Further information can be found below within [The Omicron variant of COVID-19](#) section.

Public Health Scotland (PHS) continues to monitor COVID-19 Variants of Concern, in collaboration with other Public Health Agencies in the UK.

The latest [information on the number of such variants detected by genomic analyses across the UK](#) is published by Public Health England.

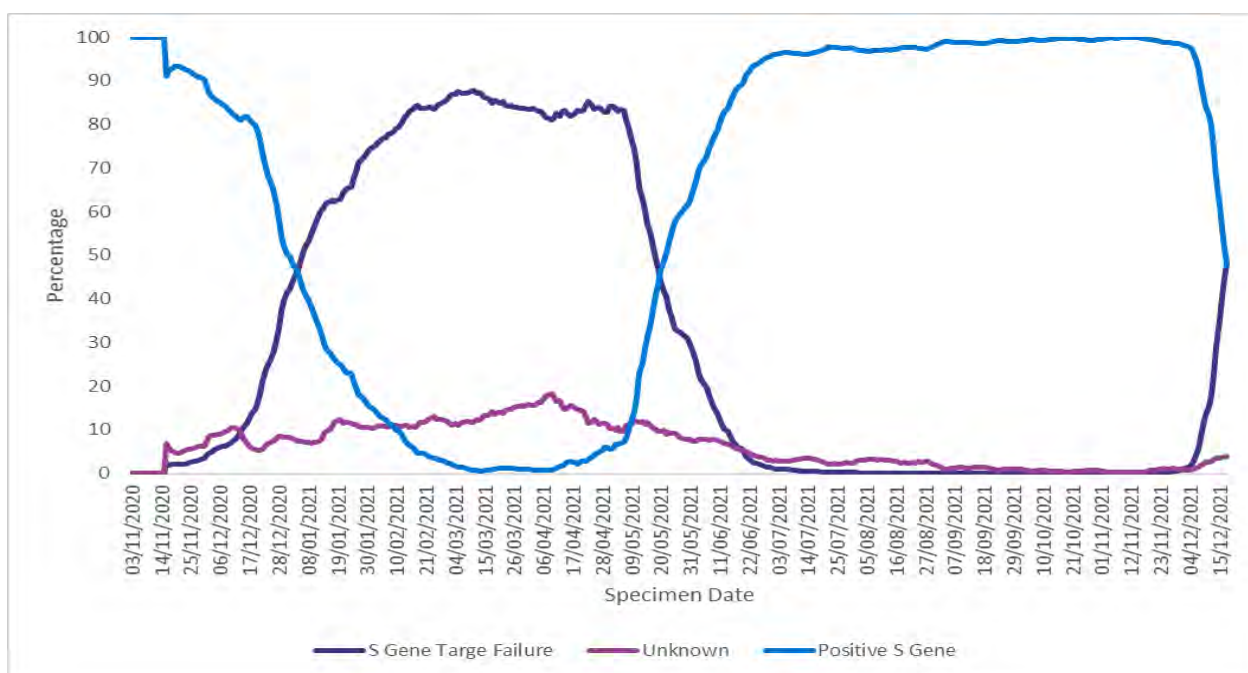
The Omicron Variant of COVID-19

On 23 November 2021, a small number of cases of a new SARS-CoV-2 variant with 32 spike mutations was reported by South Africa to the international genomic database, GISAID. This variant was designated B.1.1.529 on 24 November 2021. On 26 November 2021, the World Health Organisation identified it as a Variant of Concern known as Omicron.

Given the number of mutations on the Omicron variant of SARSCoV-2, there are concerns of potential immune escape and/or higher transmissibility when compared to other variants. This could lead to an unexpected surge in cases, even amongst the vaccinated or recently infected. Whether Omicron leads to increased or less severe disease also is not yet known. World Health Organisation (WHO) notes that further investigations into the characteristics of the Omicron variant are required.

Like the Alpha variant of COVID-19 that was once dominant in the UK, Omicron has a mutation that leads to S gene target failure (or dropouts) in a widely-used PCR testing platform available at Pillar 2 Lighthouse Laboratories. Lighthouse Labs typically identify approximately 95% of all new cases reported daily in Scotland. Recent analysis by PHS found that since November 1, more than 97% of S gene target failures with confirmed whole genome sequence results were the Omicron variant of SAR-CoV-2. Prior to that, between July and October 2021, S gene target failure background rates in Scotland were stable and low, at less than 1 in 1,000 cases (Figure 1). These analyses show that the S gene target failure marker is currently a good proxy for monitoring change in the Omicron variant in Scotland.

Figure 1: Proportion of cases by specimen date tested for the S gene by S gene category, 01 November 2020 to 18 December 2021



* S gene dropout weak positives are S gene dropouts where the cycle threshold of the two other target genes (ORF1AB and N) have CT values greater than 30, or where one of the target genes has dropped out, and the other is greater than 30.

The strategic aims of the PHS response to the Omicron variant of COVID-19 is to 1) understand the epidemiological and clinical characteristics of this variant and the potential impact it may have on the population and services and 2) delay its spread whilst emerging knowledge informs policy development and the clinical and public health response. Since 02 December 2021, Public Health Scotland has been reporting daily updates of key data on Omicron cases in Scotland via the Scottish Government website.

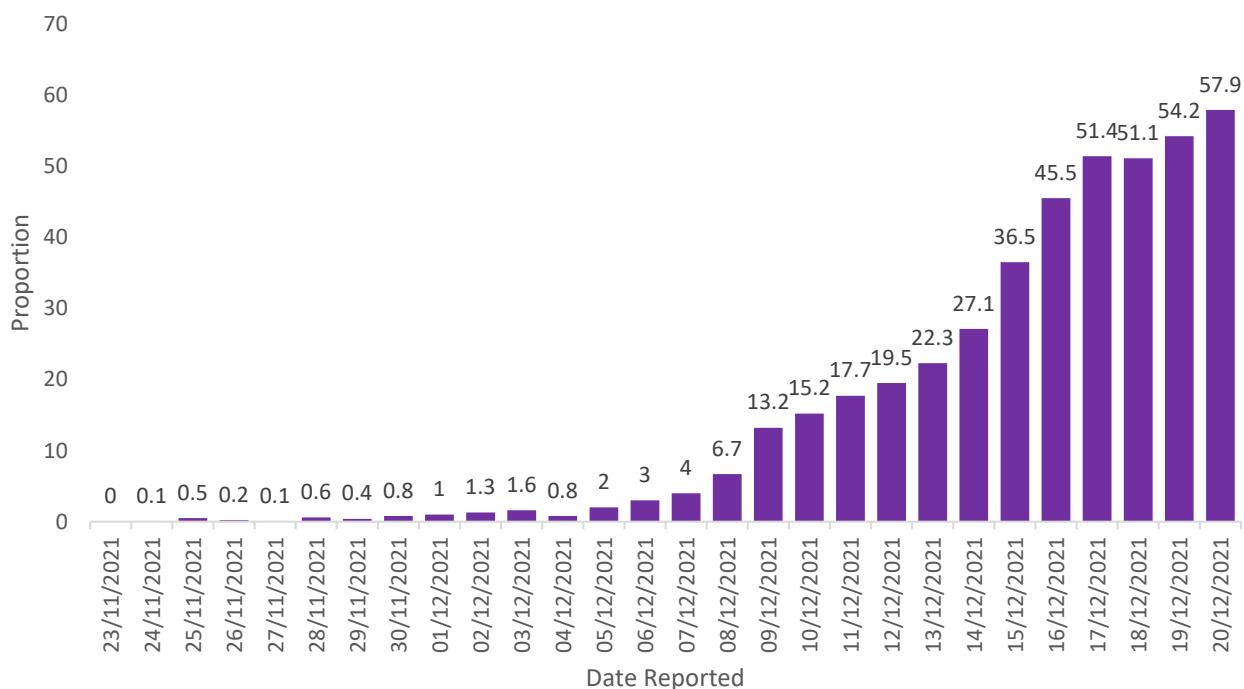
The case definitions for Omicron have been updated since the last report and the following case definitions were adopted on 15 December 2021 by all 4 UK nations:

- **Confirmed:** Omicron(B.1.1.529) by sequencing or genotyping i) 417N and 681R failure; ii) 69-70 deletion plus 417N; iii) 69-70 deletion plus 501Y; iv) Q493R, v) other relevant genotyping results
- **Probable:** COVID-19 PCR positive with specimen dates from 1 December 2021 and i) S Gene Target Failure* or ii) 69-70 deletion
- **Possible:** COVID-19 PCR positive and S Gene Target Failure from 01 November 2021 up to and including 30 November 2021, excluding those with confirmed non-Omicron variant

Case definitions are subject to revision as understanding of the epidemiology of the Omicron variant evolves and the structure of the virus is more thoroughly characterised. Currently, confirmation of cases by whole genome sequencing occurs following testing by the COVID-19 Genomics UK Consortium. Results of samples sent for whole genome sequencing in Scotland are typically available within eight to twelve days following specimen collection date.

Since the latter part of November, the Omicron variant of SARS-CoV-2 represents a rapidly growing proportion of all daily cases reported to PHS. Between 23 November 2021 (the first date when an Omicron confirmed case was identified in Scotland) and 20 December 2021, prevalence of the S gene target failure as a proportion of all new cases increased from 0.1% to 57.9% (Figure 2).

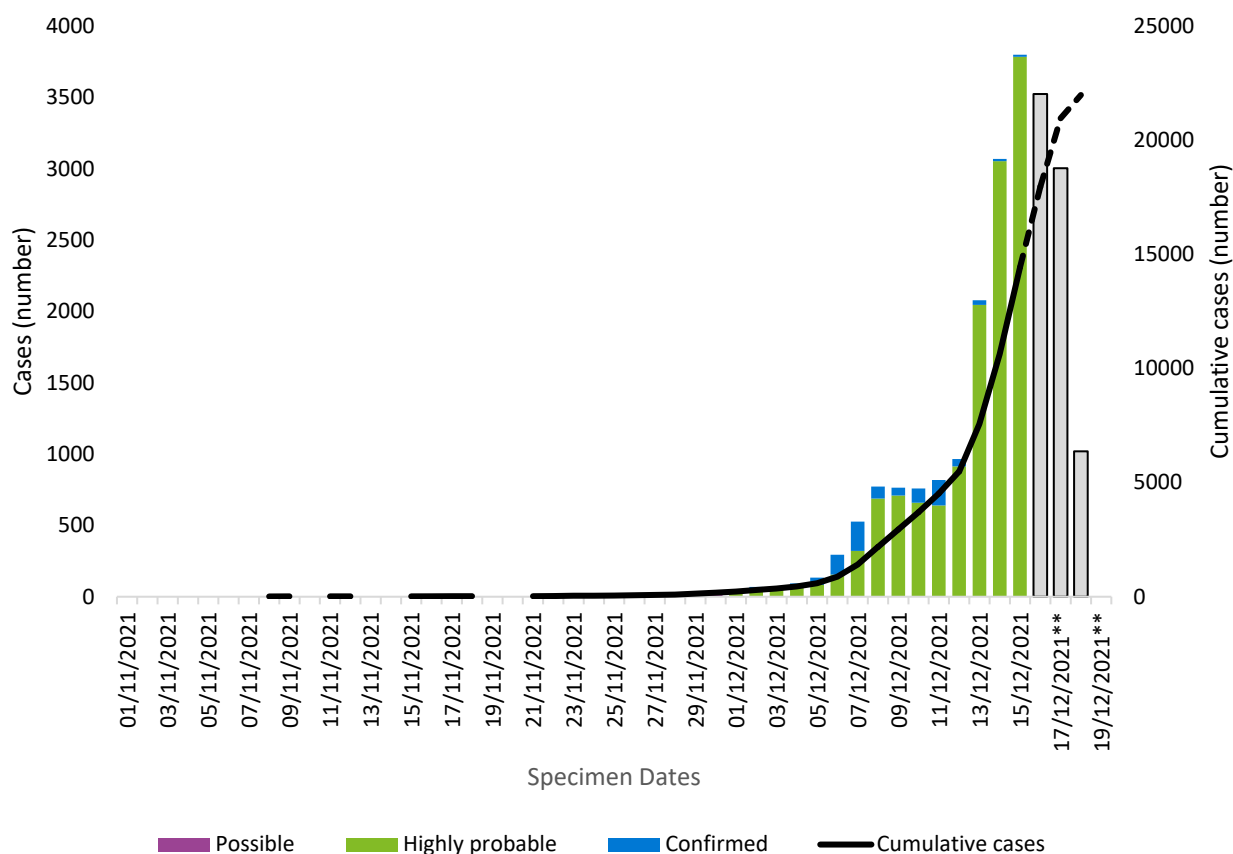
Figure 2: Proportion of daily new cases reported by Pillar 2 Lighthouse Labs that are S gene target failures by date of report, 23 November – 20 December 2021



Source: Public Health Scotland

Figure 3 shows the number of confirmed Omicron cases and those probable and possible cases that are under investigation by specimen reporting date. As of 19 December 2021, a total of 21,975 cases were reported, of which 1,111 (5.1%) were confirmed, 20,777 (94.5%) were probable and 87 (0.4%) were possible. Total cases are more than four-fold higher than on 12 December 2021, when they were 5,486.

Figure 3: Confirmed Omicron variant of COVID-19 cases or probable or possible cases under investigation by specimen date (n=21,975), as of 19 December 2021 17:00h, Scotland



Source: Public Health Scotland

Note: * Data for these days are lagged due to specimen processing times and data will represent an undercount

* Data for the previous 4 reporting days are subject to revision as censoring times and processing lags result in incomplete reporting for this period.

Table 1 shows the breakdown of cases by case definition and NHS Health Board. NHS Greater Glasgow and Clyde, and NHS Lanarkshire were the first Boards to identify a large number of cases following a private event in Glasgow on 20 November 2021 and a mass public gathering on 22 November 2021. However, as sustained community transmission spread overtakes smaller clusters, the distribution of cases is beginning to reflect the geospatial heterogeneity of cases generally across Scotland. As of 19 December 2021, all have had at least one confirmed, probable or possible case.

Table 1: Omicron variant cases (n=21,975) by NHS Health Board as of 19 December 2021 17:00h, Scotland

NHS Health Board of Residence	Confirmed	Probable	Possible	Total cases (confirmed, probable, and possible)
Ayrshire & Arran	68	1,392	4	1,464
Borders	6	200	0	206
Dumfries & Galloway	5	127	0	132
Fife	55	1,048	3	1,106
Forth Valley	60	972	2	1,034
Greater Glasgow & Clyde	345	6,155	32	6,532
Grampian	26	620	4	650
Highland	52	688	5	745
Lanarkshire	215	3,120	23	3,358
Lothian	247	5,499	10	5,756
Orkney	0	10	0	10
Shetland	0	5	0	5
Tayside	32	928	4	964
Western Isles	0	12	0	12
Unknown	0	1	0	1
Total	1,111	20,777	87	21,975

Across the Boards, all appropriate public health action continues to be undertaken to mitigate onward transmission and to alleviate potential future hospital pressures. In particular, all contacts of COVID-19 confirmed cases are now required to self-isolate for 10 days. Previously this applied only to Omicron cases. Predicted exponential increases in Omicron cases with disease severity similar to the Delta variant would put significant pressure on hospital systems in the coming weeks.

As of 19 December 2021, PHS identified via routine data linkage 10 people hospitalised in Scotland meeting the confirmed Omicron case definition. These figures include people who have a first positive PCR within 14 days of admission or who were diagnosed with COVID-19 during their stay in hospital. Importantly, the reason for hospitalisation is not reported to PHS. Consequently, these cases may include people admitted for non COVID-19 related reasons. Over the coming weeks, as numbers allow, a further update will be provided that describes rates of people with the Omicron variant admitted to hospital, vaccine breakthrough infections and deaths. These analyses form part of the wider COVID-19 national surveillance efforts, which can provide critical insight into vaccine effectiveness.

Table 2 compares the age and sex profile of confirmed, probable and possible case of Omicron variant of COVID-19 to the rest of the cases reported between 01 November 2021

and 19 December 2021; No marked differences are observed in the distribution of incident cases by sex (54% of Omicron confirmed cases were women versus 52% amongst all cases.) Confirmed Omicron cases in the initial weeks after the variant was detected were more frequently amongst people aged 20-39 years compared to all cases. This difference persists in recent cases and across the probable and possible cases also. Currently 50% (n=10,934) of confirmed, probable or possible Omicron cases are between the ages 20 and 39 years, whereas just over a quarter (n=48,023) of all cases are amongst those ages 20 and 39 years.

Table 2: Confirmed, probable or possible cases of the Omicron variant of COVID-19 cases (n=21,950*) and all cases since 01 November 2021 (n=178,445) by age group and sex, as of 19 December 2021 17:00h, Scotland

Age bands	Omicron confirmed, probable and possible cases				All PCR confirmed covid-19 cases			
	Female	Male	Total	(%)	Female	Male	Total	(%)
<20	1,732	1,534	3,266	15%	25,453	25,801	51,254	31%
20-29	3,453	2,503	5,956	27%	11,814	9,154	20,968	13%
30-39	2,591	2,387	4,978	23%	14,772	12,283	27,055	16%
40-49	1,853	1,630	3,483	16%	14,635	13,097	27,732	17%
50-59	1,445	1,383	2,828	13%	11,008	11,471	22,479	14%
60-69	523	507	1,030	5%	4,833	5,191	10,024	6%
70-79	147	165	312	1%	1,572	1,679	3,251	2%
80+	50	47	97	0%	878	621	1,499	1%
Total	11,794 (54%)	10,156 (46%)	21,950	100%	84,965 (52%)	79,297 (48%)	164,262	100%

* Age and sex specific data unknown for 25 Omicron confirmed, probable or possible cases.

Public Health Scotland continues to monitor cases on a daily basis in coordination with NHS Health Boards. Daily new and cumulative confirmed cases by NHS Health Board are published at: [Coronavirus \(COVID-19\): additional data and information - gov.scot \(www.gov.scot\)](https://www.gov.scot/coronavirus-covid-19-additional-data-and-information). Preliminary investigations are also underway in Scotland to describe potential differences between the Delta and Omicron variants in terms of evidence of immune escape, differences in transmissibility, and severity of disease.

Over the coming weeks, as numbers allow, a further update will be provided that summarises findings and presents cases by vaccination status, hospital admissions, and deaths. These analyses form part of the wider COVID-19 national surveillance efforts, which can provide insight into vaccine effectiveness.

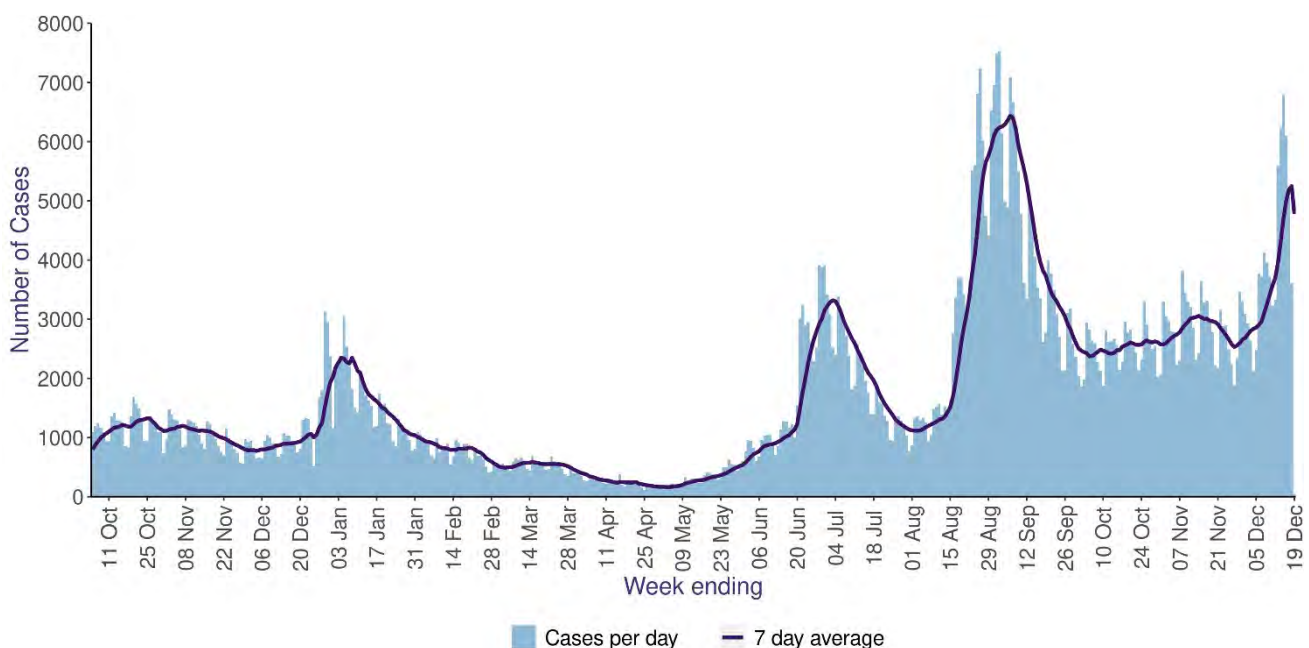
COVID-19 Daily Data

The Public Health Scotland [COVID-19 Daily Dashboard](#) publishes daily updates (5-days per week, Monday to Friday) on the number of positive cases of COVID-19 in Scotland, with charts showing the trend since the start of the outbreak.

The total number of people within Scotland who have, or have had COVID-19, since the coronavirus outbreak began is unknown. The number of confirmed cases is likely to be an underestimate of the total number who have, or have had, COVID-19. A person can have multiple tests but will only ever be counted once. The drop in the number of confirmed cases at weekends likely reflects that laboratories are doing fewer tests at the weekend.

- There have been 806,695 people in Scotland who have tested positive, at any site in Scotland (NHS and UK Government Regional Testing centres), for COVID-19 up to 19 December 2021
- In the week ending 19 December 2021 there were 33,444 confirmed COVID-19 cases.¹

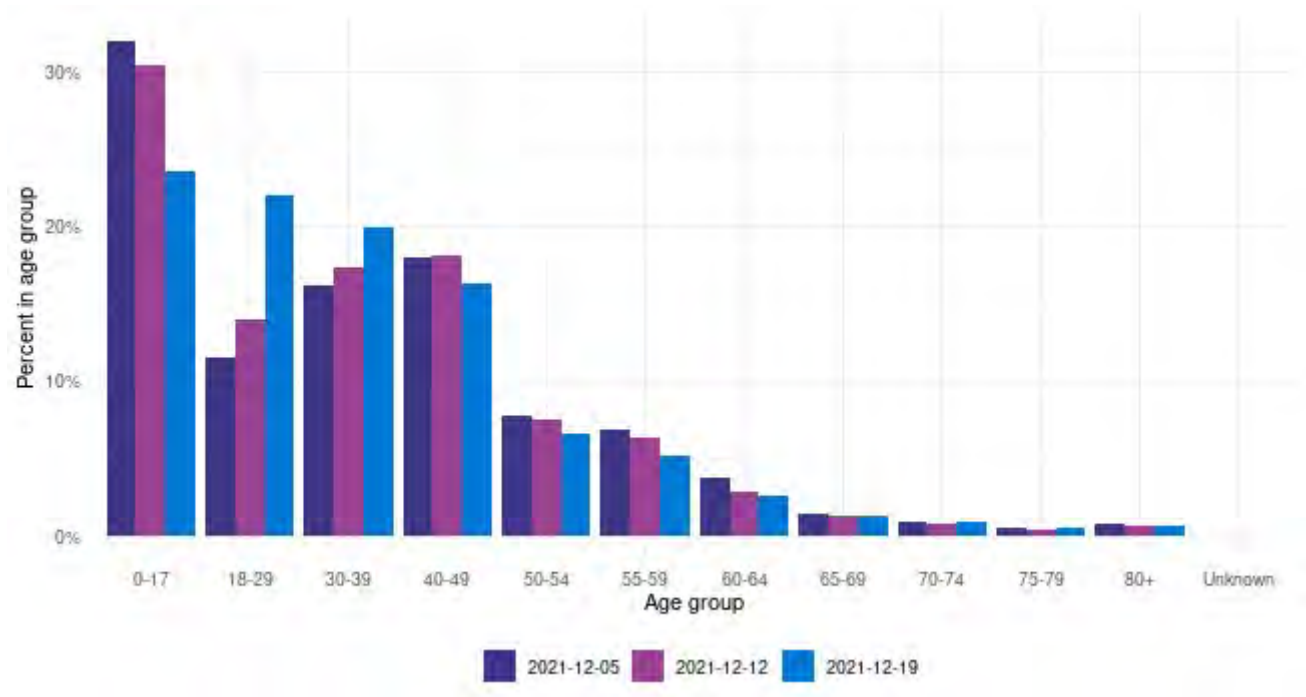
Figure 4: Number of Positive Cases per day with 7 Day Average



1. Correct as at 19 December, may differ from more recently published data in the previous week's report and on the [COVID-19 Daily Dashboard](#).

Figure 5 below shows the proportion of confirmed COVID-19 cases by age group for the most recent three weeks. The proportion of cases in the over 50 age groups has decreased since week ending 05 December 2021. This decrease could be explained by higher uptake of vaccinations in these age groups.

Figure 5: Proportion of confirmed COVID-19 cases by age group, weeks ending 05 December – 19 December 2021

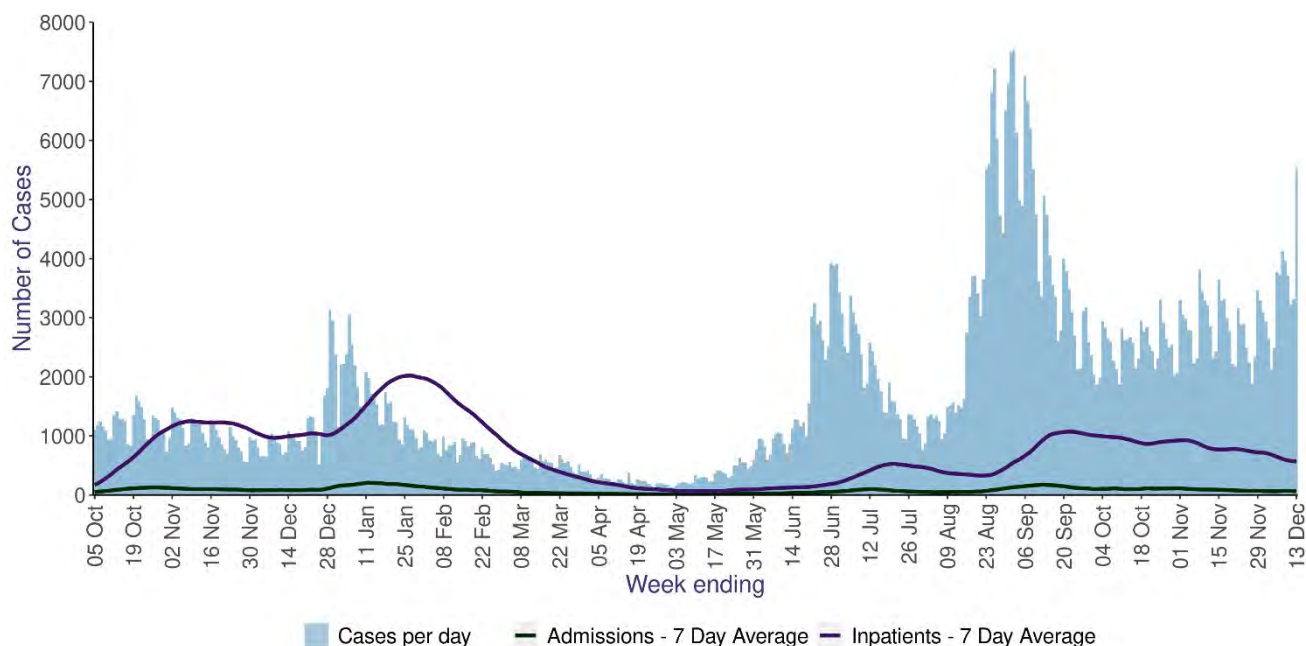


The [daily dashboard](#) also includes data on Hospital Admissions and ICU admissions for patients with COVID-19:

- In the week ending 14 December 2021, there were 387 admissions to hospital with a laboratory confirmed test of COVID-19
- In the week ending 19 December 2021 there were 21 new admissions to Intensive Care Units (ICUs) for confirmed COVID-19 patients

The number of confirmed daily COVID-19 cases increased from 3,721 to 5,537 between 07 December 2021 and 12 December 2021. During this same time period, the daily COVID-19 confirmed hospital admissions has decreased from 67 to 64 (seven-day rolling average). The seven-day average of inpatients in hospital has decreased by 9.7% (from 627 to 566).

Figure 6: Number of Positive Cases, Admissions and Inpatients, as at 12 December 2021²



2. Please refer to [Appendix 3 - Hospital Admissions Notes](#) for definitions of hospital admissions and inpatients.

Additional charts and data are available to view in the [interactive dashboard](#) accompanying this report.

Data is also monitored and published daily on the [Scottish Government Coronavirus website](#).

COVID-19 Hospital Admissions

Hospital Admissions 'with' COVID-19

Since the start of the pandemic Public Health Scotland have been reporting on the number of people in acute hospitals with recently confirmed COVID-19. These admissions are identified from Rapid and Preliminary Inpatient Data (RAPID) and defined as the following: A patient's first positive PCR test for COVID up to 14 days prior to admission to hospital, on the day of their admission or during their stay in hospital. If a patient's first positive PCR test is after their date of discharge from hospital, they are not included in the analysis.

It is important to note, that the figures presented below may include patients being admitted and treated in hospital for reasons other than COVID-19. Supplementary analysis on COVID-19 related acute hospital admissions by vaccine status is also available within the [COVID-19 cases, acute hospitalisations, and deaths by vaccine status](#) section of this report.

Figure 7 below shows the weekly trend of hospital admissions with COVID-19 from week ending 05 January 2021 to 14 December 2021.

Figure 7: Trend of hospital admissions 'with' COVID-19 in Scotland

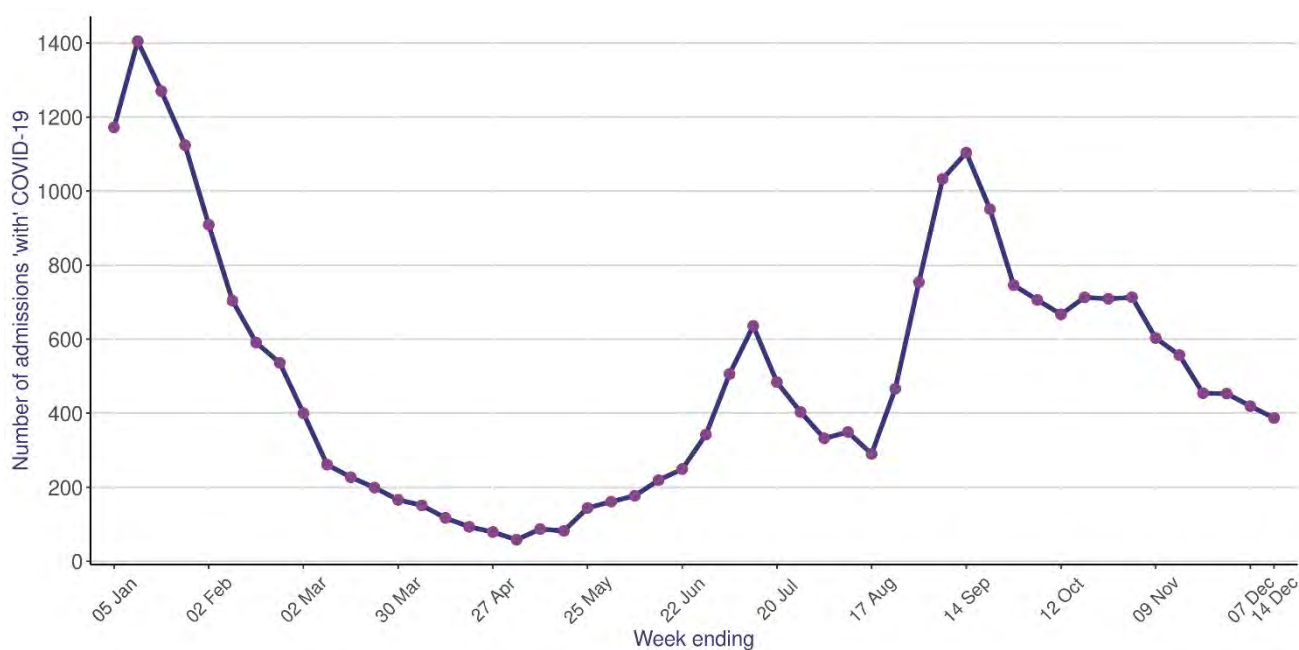


Table 3 below shows a breakdown of people admitted to hospital across all ages and by age group for the most recent four weeks. Data from 03 March 2021 is available on the [Covid Statistical Report website](#).

Table 3: COVID-19 hospital admissions by age as at 14 December 2021³

Age Band	17 November – 23 November	24 November – 30 November	01 December – 07 December	08 December – 14 December
Under 18	35	33	41	39
18-29	15	22	19	28
30-39	48	59	46	44
40-49	57	52	45	53
50-54	32	33	31	35
55-59	50	46	37	40
60-64	46	50	32	32
65-69	27	36	38	23
70-74	34	39	26	36
75-79	36	30	29	17
80+	74	53	75	40
Total	454	453	419	387

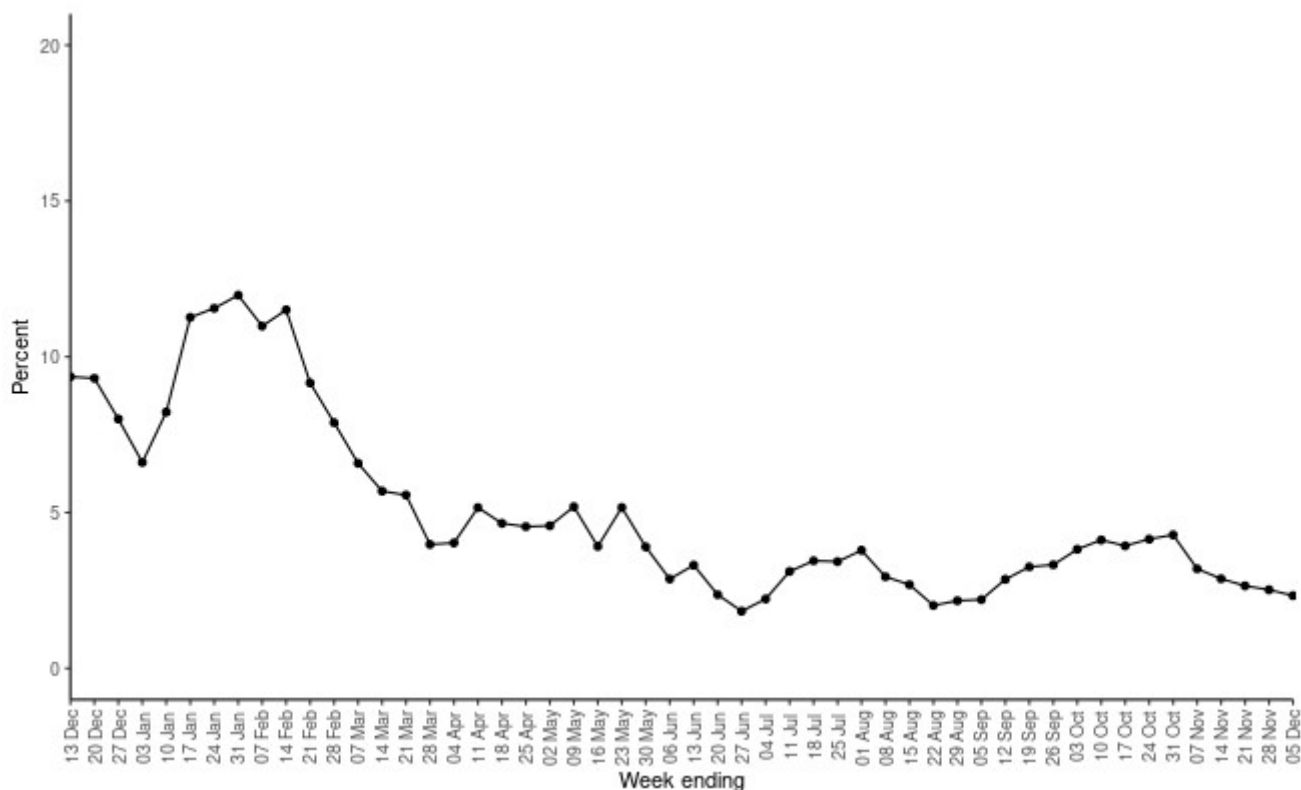
Source: RAPID (Rapid and Preliminary Inpatient Data)

3. Please refer to [Appendix 3 – Hospital Admissions Notes](#) for explanatory notes regarding RAPID Hospital Admissions.

In the latest week there has been a 7.6% decrease in the number of new admissions, with those aged 40-49 years having the highest number of admissions. Also, in the latest week approximately 38% of the hospital admissions related to patients aged 60+.

In recent months, the proportion of all people who were admitted to hospital within 14 days of a laboratory confirmed COVID-19 positive test has also declined, from 12% in the week ending 31 January 2021 to 2% in the most recent week ending 05 December 2021 (Figure 8).

Figure 8: Proportion of weekly cases admitted to hospital within 14 days of a first positive test



Analysis on hospital admissions ‘because of’ COVID-19 is updated monthly and was last published on 01 December 2021. This report can be found [here](#).

Test and Protect

Scotland's approach to contact tracing has continued to adapt throughout the pandemic to reflect changing circumstances, variability in cases, and increasing proportion of the population fully vaccinated since the roll out of the vaccination programme. The most recent [Strategic Framework](#) issued by the Scottish Government in November 2021 sets out how Scotland will continue to adapt now that we are in the phase described as "beyond level zero". That will require a constant review of the associated management information compiled in the weekly report. The information we produce will change over time to reflect the most critical information to help understand, plan and deliver contact tracing at any given point in time.

Since initial Omicron cases were found in Scotland, local Health Protection teams, with support from the National Contact Centre, have been delivering contact tracing as a key part of our response to tackle Omicron outbreaks, ensuring that those that need to receive public health advice are able to be notified quickly.

World Health Organisation (WHO) current guidance on "[Contact tracing in the context of COVID-19](#)" focuses on targeted approaches to contact tracing based on transmission patterns, engaging communities, and prioritising follow-up of high risk cases when it is not possible to identify, monitor and quarantine all contacts. For further information please refer to [Appendix 2](#).

Please note, PHS has moved to weekly reporting of this data and cumulative data is available in the [interactive dashboard](#). Data for the most recent week, previously included as provisional, is no longer included as this is variable due to cases which are still open (either because contact tracing is still underway or the NHS Board is still managing the case for a particular reason). Only finalised data will be included within the report going forward.

Further background information and definitions are available in [Appendix 4](#).

Index cases

An **index case** is generated for each positive result with a test date on or after 28 May 2020. This includes tests derived from Scottish laboratories and from UK Government laboratories.

An **individual** is a unique person who has had a positive test. An individual can have multiple positive tests which results in multiple cases within the test and protect system. In these figures, each person is only counted once.

Contact Tracing figures for the week ending 05 December 2021 (based on test date), are detailed in Table 4 below, which provides a recent time trend. A longer time trend is available on the [interactive dashboard](#).

Table 5 provides details of the status of the index cases for each week.

In the week ending 12 December 2021, there were 27,053 Index Cases, of which 22,624 (83.6%) had completed contact tracing by telephone or other digital methods, and a further 63 are in progress (0.2%).

Table 4: Contact Tracing trend information, by week ending

	07 Nov	14 Nov	21 Nov	28 Nov	05 Dec	12 Dec
Total Index Cases ¹	20,010	21,608	20,946	18,455	20,642	27,053
Individuals ²	19,114	20,760	20,120	17,624	19,730	25,939

1. Does not include "Excluded" cases which are those where a decision has been made that the case should not have been created within the contact tracing system.
2. A count of unique individuals with a positive test. An individual can have multiple positive tests which results in multiple cases within the contact tracing system.

Table 5: Contact Tracing trend information by status, by week ending

Status of cases	07 Nov	14 Nov	21 Nov	28 Nov	05 Dec	12 Dec	Cumulative (from May 2020)
New/ Not yet started ¹	0	0	0	0	1	95	96
% New/ Not yet started	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	
In progress ²	0	0	0	1	2	63	67
% In progress	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	
Complete ³	17,938	19,396	18,534	16,353	18,080	22,624	679,038
% Complete	89.6	89.8	88.5	88.6	87.6	83.6	
Incomplete ⁴	2,072	2,212	2,412	2,101	2,559	4,271	93,391
% Incomplete	10.4	10.2	11.5	11.4	12.4	15.8	

1. New – New/not yet started cases within the contact tracing system.
2. In progress – The case is still in progress with either the case interview to be completed, or contacts related to the case to be followed up.
3. Complete - The case is complete and all achievable contact tracing has been carried out.
4. Incomplete - Unsuccessful attempts to reach or carry out a case interview via the telephone, or for the index case to provide contacts via digital contact tracing (SMS)

Method of Contacting Index Cases

The data within this section are based on the number of **completed cases** which are recorded in the contact tracing software, these figures are preliminary and may be updated in subsequent publications.

Public Health Scotland works closely with National Services Scotland (NSS) and the Scottish Government to enable local NHS Boards and the National Contact Centre (NCC) to carry out COVID-19 contact tracing effectively. The approach to contact tracing has adapted as restrictions and policy have changed throughout the pandemic in

order to best meet the needs of the Scottish population. As numbers of new cases have increased, the method has changed from attempting to phone all new cases and contacts - to prioritising the highest risk situations for telephone calls and sending public health advice by SMS text to all others, who have tested positive for COVID-19 and their close contacts.

The introduction of SMS messaging was designed to get the best public health advice about isolation to cases and contacts as quickly as possible, this is especially pertinent when daily case numbers are very high. The approach was part of a deliberate decision to manage resources through an agreed framework and is in keeping with the evidence-informed advice of the European Centre for Disease Control.

All index cases will receive an initial SMS containing Public Health information and advice, which will then be followed by contact either by telephone or additional SMS messages containing further Public Health information and advice.

Table 6 below shows a breakdown of the methods used to contact **completed** index cases over time.

Table 6: Contact method used for contact tracing of completed index cases trend information

	07 Nov	14 Nov	21 Nov	28 Nov	05 Dec	12 Dec
Telephone	10,497	11,240	12,771	11,148	12,353	15,461
% Telephone	58.5	58.0	68.9	68.2	68.3	68.3
SMS	7,441	8,156	5,763	5,205	5,727	7,163
% SMS	41.5	42.0	31.1	31.8	31.7	31.7

1. SMS includes those cases deemed low risk and have completed the Co3 online form, every other completed case is categorised as Telephone

In the week ending 12 December 2021, 68.3% of index cases received a telephone call.

Time for a Positive Index Case to be Contact Traced

The data within this section are based on the number of **completed cases** which are recorded in the contact tracing software, these figures are preliminary and may be updated in subsequent publications.

The three measures shown are;

- the time between a sample being taken and the positive individual being contacted (i.e. interviewed by a contact tracer or completing the online tracing form)
- the time between the record appearing in the CMS and the positive individual being contacted (i.e. interviewed by a contact tracer or completing the online tracing form)
- the time between the record appearing in the CMS and contact tracing being closed (i.e. contacts have been interviewed, attempted to be interviewed or contacted digitally).

These figures are now weekly measures, data are available for previous weeks within the [interactive dashboard](#).

Table 7 and Figure 9 below describes the timeliness of contact tracing by calculating the hours between a test sample being taken and the index case being contacted by Test and Protect either by phone or SMS.

Table 7: Time (hours) between date test sample taken (specimen date) and the positive index case being contacted, for cases completed⁵

Hours taken	Week Ending 12 December 2021		
	Number of Complete Index Cases	% of Total Complete Cases	% of Total Complete & Incomplete Cases
0-24	1,290	5.7	4.8
24-48	6,807	30.09	25.3
48-72	6,478	28.63	24.1
Over 72	4,358	19.26	16.2
Not recorded* - SMS	2,719	12.02	10.1
Not recorded* – Phone	972	4.3	3.6
Total Complete Cases	22,624	100	
Incomplete Cases	4,271		15.8
Total Complete & Incomplete Cases	26,895		100

⁵ For further information and additional notes on Contact Tracing, please see [Appendix 4 – Contact Tracing](#)

*Improvements into recording of times and dates are being investigated and technical solutions will be identified to reduce the proportion of ‘Not recorded’ cases. This will be implemented January 2022.

Figure 9: Trend in time (hours) between date test sample taken (specimen date) and the positive individual being called for cases completed; by week

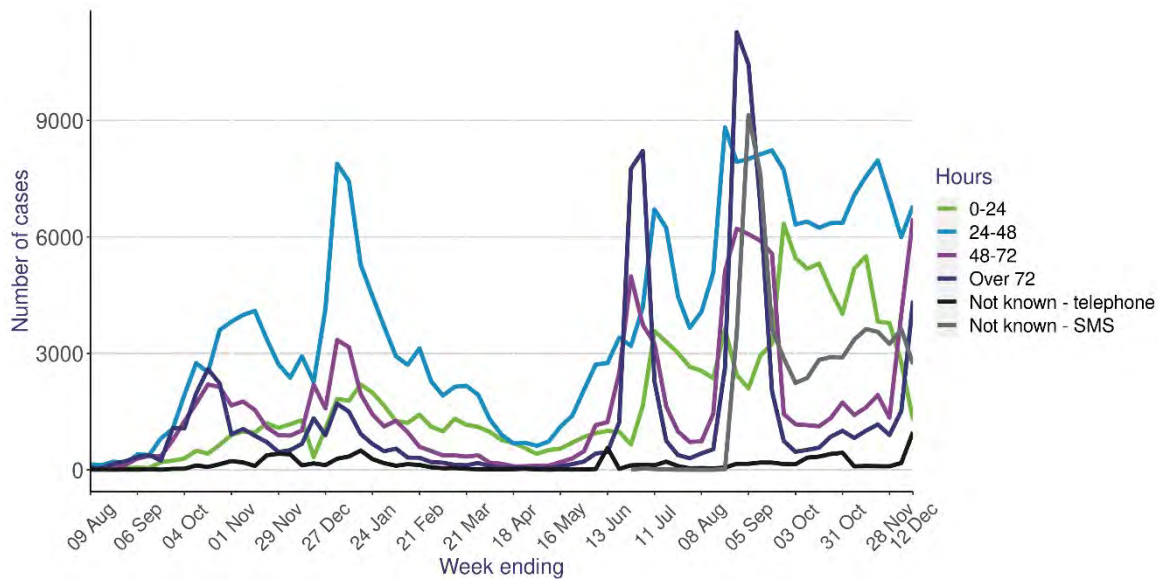


Figure 9 shows that more positive cases were contacted over 72 hours after their test sample was taken in June 2021 and August 2021, which corresponds with a rise in cases over the same period.

On 21 September 2021, there was a technical issue which affected the availability of Test & Protect data. This caused operational delays for the contact tracing service initiating communication with some index cases by up to 24 hours. This issue was rapidly addressed and has subsequently been resolved.

Table 8: Time (hours) between case created in CMS and the positive individual being contacted^{5, 6}

Hours taken	Week Ending 12 December 2021		
	Number of Complete Index Cases	% of Total Complete Cases	% of Total Complete & Incomplete Cases
0-24	8,736	38.6	32.5
24-48	6,867	30.4	25.5
48-72	2,537	11.2	9.4
Over 72	794	3.5	3.0
Not recorded* – SMS	2,719	12.0	10.1
Not recorded* - Phone	971	4.3	3.6
Total Complete Cases	22,624	100	
Incomplete Cases	4,271		15.8
Total Complete & Incomplete Cases	26,895		100

⁵ For further information and additional notes on Contact Tracing, please see [Appendix 4 – Contact Tracing](#)

⁶ Includes being interviewed by a contact tracer or submitting preliminary information via a CO3 form

*Improvements into recording of times and dates are being investigated and technical solutions will be identified to reduce the proportion of 'Not recorded' cases. This will be implemented January 2022.

Table 9: Time (hours) between case created in CMS to its closure^{5, 7}

Hours taken	Week Ending 12 December 2021		
	Number of Complete Index Cases	% of Total Complete Cases	% of Total Complete & Incomplete Cases
0-24	8,177	36.1	30.4
24-48	6,321	27.9	23.5
48-72	3,748	16.6	13.9
Over 72	4,264	18.9	15.9
Not recorded* – SMS	74	0.3	0.3
Not recorded* - Phone	40	0.2	0.1
Total Complete Cases	22,624	100	
Incomplete Cases	4,271		15.9
Total Complete & Incomplete Cases	26,895		100

5 For further information and additional notes on Contact Tracing, please see [Appendix 4 – Contact Tracing](#)

7 Measured by the time taken to complete the final contact interview for high risk settings/contacts and those completed via SMS

*Improvements into recording of times and dates are being investigated and technical solutions will be identified to reduce the proportion of 'Not recorded' cases. This will be implemented January 2022.

Incomplete index cases

Table 10 and Figure 10 below show the different reasons why an index case is categorised as incomplete (previously referred to as failed) within the contact tracing system. Incomplete cases are defined as: unsuccessful attempts to carry out a case interview via the telephone, or for the index case to provide contacts via digital contact tracing. This would include scenarios where the mobile/home phone/email address provided by the case was incorrect and no other method of contact could be established; where multiple SMS/telephone call attempts to the case had been made but not been successful in eliciting a response from the index case; where the index case has failed to pass relevant data protection identity checks and where the index case has refused to participate in the contact tracing process.

For operational purposes some index cases are categorised as incomplete because the telephone process has started, but does not complete for the reasons outlined in Table X below. Public Health information is typically sent by SMS to 99% of the incomplete index cases.

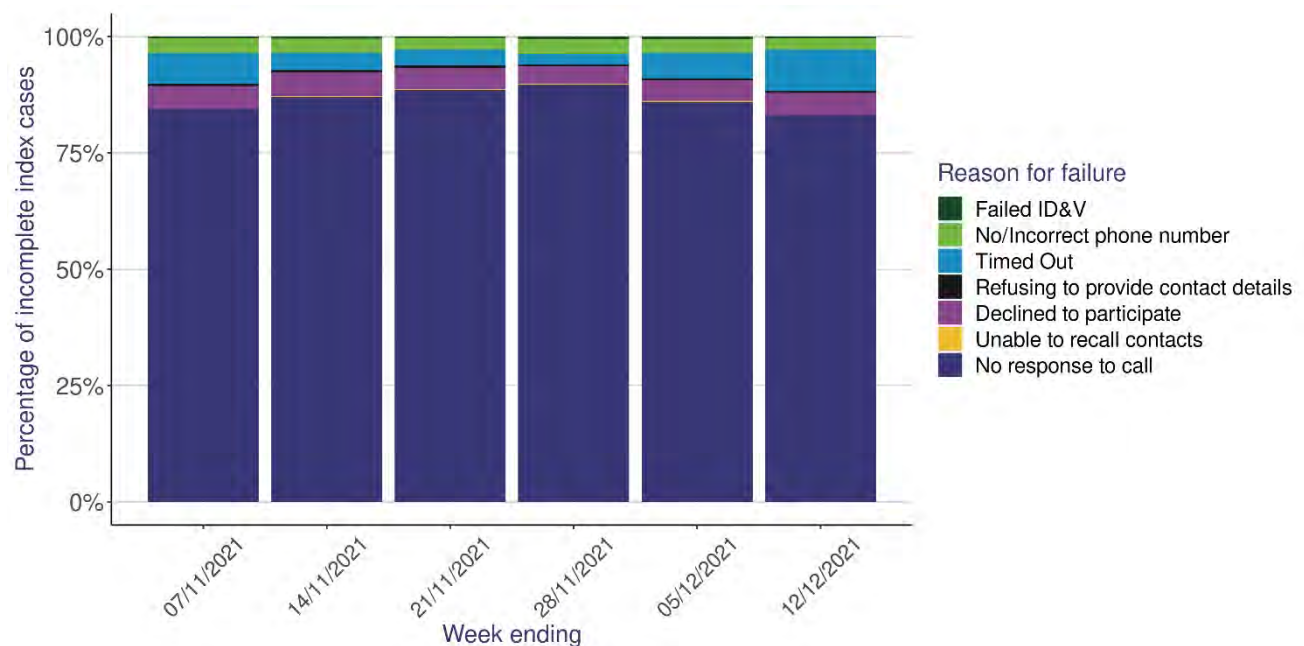
Table 10: Number of incomplete index cases by reason

Reason for Incompletion	Week Ending 12 December 2021	
	Number of Index Cases	% of Incomplete Index Cases
Failed ID & verification	16	0.4
No response to call	3,550	83.1
No/incorrect phone number	107	2.5
Refused to provide contact details	17	0.4
Declined to participate / unable to recall contacts	203	4.7
Timed out ¹	378	8.9
Total incomplete cases	4,271	100.0
% incomplete as proportion of all index cases		15.8

1. Timed out includes individuals contacted by SMS and asked to complete an online contact tracing form, but haven't completed the form within 5 days.

In week ending 12 December 2021, 83.1% of incomplete index cases were due to the index case not responding to the multiple calls from Test and Protect.

Figure 10: Proportion of reasons for incomplete index cases



Contacts

The Test and Protect system ensures all positive index cases are asked to identify their close contacts, whether they were contacted by telephone and/or SMS. Table 11 below shows the recent trend information of contacts reported to Test and Protect.

Table 11: Contact Tracing contacts trend information, by week ending

	07 Nov	14 Nov	21 Nov	28 Nov	05 Dec	12 Dec
Total Primary Contacts ¹	38,917	40,439	41,492	35,893	43,357	59,561
Unique Primary Contacts ²	28,668	29,480	29,833	25,570	31,196	45,948
Average number of primary contacts per case	1.9	1.9	2	1.9	2.1	2.2

1. Total number of primary contacts recorded in the contact tracing system.

2. Unique number of primary contacts each week. A contact may have been in close contact with multiple index cases.

The average number of primary contacts per case has remained stable over recent weeks.

Contacts not required to self-isolate

It is worth noting that from 9 August 2021 under 18's do not need to be reported as close contacts. Revised isolation and contact tracing guidance for children and young people under 18 split contacts into 'high' and 'low' risk. High risk contacts are reported through Test and protect with low risk contacts identified by schools and issued with public health guidance locally. Test and Protect does not gather the details of low risk contacts and this is not contained in these figures.

Since the beginning of contact tracing, a small proportion of primary contacts who were successfully contacted were advised they did not need to isolate. Up to 12 December 2021, a total of **3,445** cumulative primary contacts, pertaining to completed index cases, were not advised to self-isolate. This represents **1.1%** of the total **301,100** cumulative primary contacts for which this information is known. Some reasons why contacts do not need to isolate include; children under the age of 16, contact was wearing PPE or did not come into close contact with a positive case.

In the week ending 12 December 2021, of the **45,948** unique contacts recorded, **6,613** (14.4%) went on to test positive within ten days of their contact with an index case.

Lateral Flow Device Testing

Across Scotland, there are numerous testing pathways being rolled out using Lateral Flow Devices (LFD) - a clinically validated swab antigen test taken that does not require a laboratory for processing. This test can produce rapid results within 45 minutes at the location of the test.

Some of the areas using LFD tests are: schools, health and social care workers, care homes and more. Public Health Scotland has collected the information on the number of LFD tests carried out across Scotland and will now publish this information weekly. This section is the totality of LFD across Scotland and across strategies. Sections focussing in on specific topics such as Schools, Higher Education and Community testing can be found later in the report.

LFD testing in Scotland expanded from 26 April 2021, with everyone able to access rapid COVID-19 testing even if they had no symptoms. Any individual who receives a positive test result using a Lateral Flow Device is advised to self-isolate and arrange for a confirmatory PCR test. The PCR result will determine the number of cases of COVID-19 in Scotland. Since 19 November 2020, there have been 16,909,624 LFD tests carried out in Scotland, of which 122,251 were positive (0.7%). Figure 11 below shows the weekly trend of tests carried out from week ending 29 November 2020 to 19 December 2021.

There has been a 67.1% increase in the number of tests carried out since the week ending 12 December 2021. Table 12 shows the number of LFD tests carried out in Scotland by testing group.

More detailed information can be found within the LFD section on our [interactive dashboard](#).

For additional details on Lateral Flow Device Tests, please see - [Appendix 5 – Lateral Flow Device Testing](#)

Figure 11: Trend of LFD tests carried out in Scotland from 29 November 2020 to 19 December 2021



Table 12: Number of LFD¹⁰ tests by Test group 19 November 2020 – 19 December 2021

Test Group	Test Reason	Number of tests	Number of positive tests	% LFT positive
Care Home Testing	Care Home - Visiting Professional	57,514	75	0.1%
	Care Home - Visitor	727,796	571	0.1%
	Care Home Staff	1,683,224	1,386	0.1%
Community Testing	Community Testing	101,625	900	0.9%
Education Testing	Combined School Staff	54,346	150	0.3%
	ELC Staff	313,618	1,314	0.4%
	Primary School Staff	1,499,016	4,747	0.3%
	Secondary School Pupils	928,500	8,708	0.9%
	Secondary School Staff	834,168	2,462	0.3%
	University Staff	11,937	83	0.7%
	University Students	44,660	397	0.9%
Healthcare Testing	Healthcare Worker	2,819,844	5,199	0.2%
	Primary Care And Independent Contractors	200,168	295	0.1%
Social Care Testing	Children, Young People and Mental Health	1,035	0	0.0%
	NSS Portal Social Care	684,337	1,025	0.1%
	Residential Homes	14,707	21	0.1%
	Support Services	21,310	147	0.7%
Universal Offer	Attend An Event	779,055	2,199	0.3%
	High Cases In Local Area	375,635	6,563	1.7%
	Lives With Someone Who Is Shielding	54,116	868	1.6%
	Travel Within UK	175,730	837	0.5%
	Universal Offer	2,353,527	50,697	2.2%
Workplace Testing	Private Sector	23,381	70	0.3%
	Public Sector	72,087	227	0.3%
	Quarantine Hotel Staff/Security Personnel	4,591	60	1.3%
	Third Sector	2,475	9	0.4%
	UK Gov Other	2,281,886	26,056	1.1%
Other	Other	692,485	6,804	1.0%
Total	Total	16,909,624	122,251	0.7%

Data extracted: 20 December 2021

Please note some of the data is suppressed due to disclosure methodology being applied to protect staff confidentiality.

COVID-19 Vaccine

On 08 December 2020, a COVID-19 vaccine developed by Pfizer BioNTech was first used in the UK as part of national immunisation programmes. The AstraZeneca (Vaxzevria) vaccine was also [approved for use](#) in the national programme, and rollout of this vaccine began on 04 January 2021. Moderna (Spikevax) vaccine was approved for use on 08 January 2021 and rollout of this vaccine began on 07 April 2021. These vaccines have met strict standards of safety, quality and effectiveness set out by the independent Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA).

For most people, a 2-dose schedule is advised for the vaccines. For the Pfizer BioNTech (Comirnaty) vaccine, the second vaccine dose can be offered between 3 to 12 weeks after the first dose. For the AstraZeneca (Vaxzevria) and Moderna (Spikevax) vaccine, the second dose can be offered 4 to 12 weeks after the first dose.

Information on uptake across the vaccine programme is available on a daily basis via the PHS [COVID-19 Daily Dashboard](#), 5 days a week at 2pm (Monday to Friday). This provides a cumulative picture of the position nationally and locally.

The dashboard provides total uptake nationally with breakdowns by [Joint Committee on Vaccination and Immunisation \(JCVI\)](#) age based cohorts and non age based cohorts for priority groups 1-9.

The vaccination content of this weekly publication is kept under continual review and specific editions have contained more in-depth analyses of uptake by particular groups or characteristics, including uptake by ethnicity and deprivation category, for teachers, for prisoners and for pregnant women.

COVID-19 Vaccination Uptake

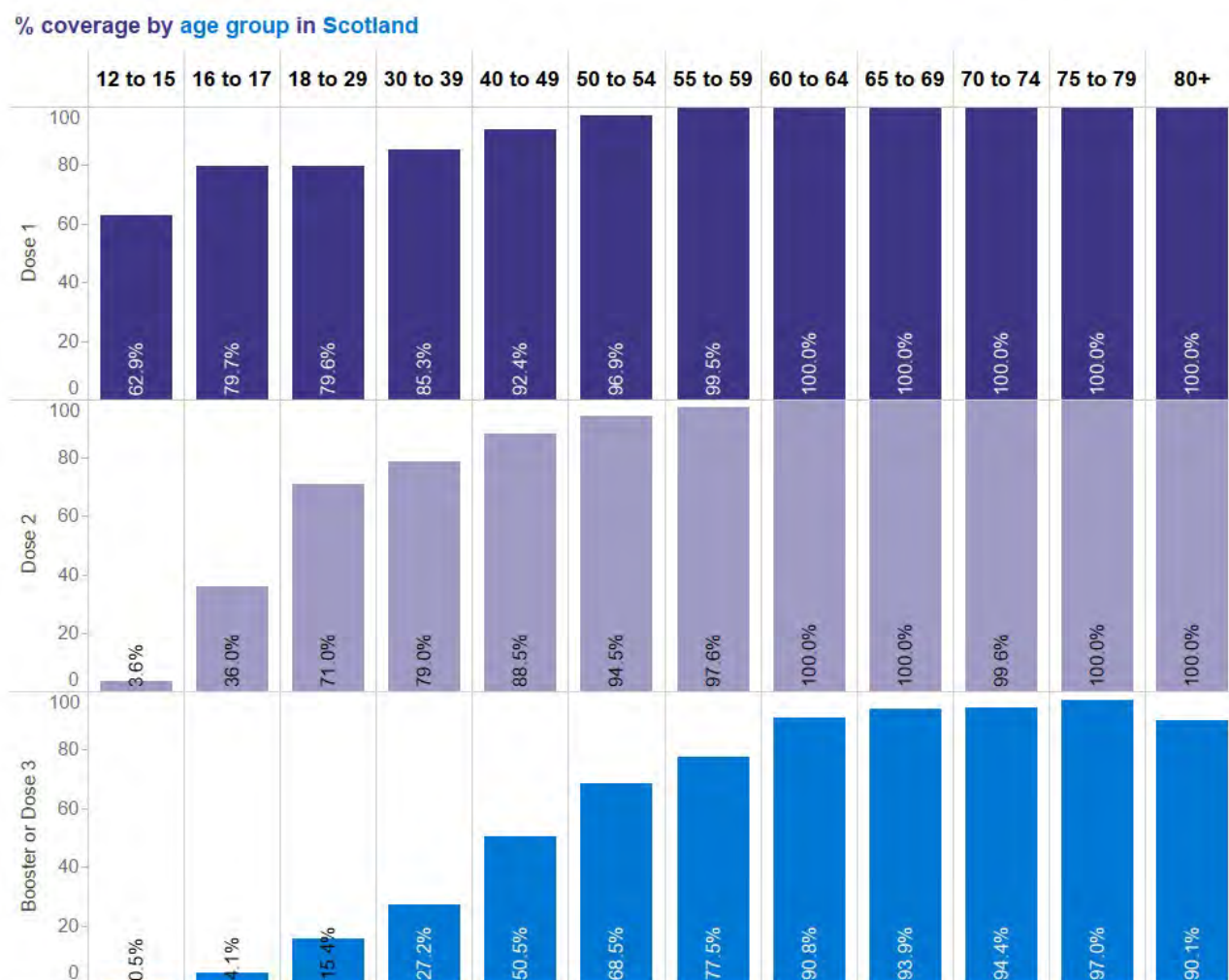
As of 20 December 2021, there has been over 10.9 million Covid-19 vaccine doses administered in Scotland, since the programme began on 08 December 2020.

- 4.37 million people protected through their first dose of the COVID-19 vaccination; 93.0% of those aged 18 and over and 91.3% of those aged 12 and over.
- 3.99 million people provided with further protection by receiving their second dose, of these, 88.9% are aged 18 and over and 83.5% of those aged 12 and over.
- 2.56 million people have received their booster/dose 3, of these, 57.6% are aged over 18 and over and 53.5% of those aged 12 and over.

More detailed age information can be in Figure 12.

Daily Vaccination uptake information is available via the [PHS Covid Daily Dashboard](#).

Figure 12: Covid-19 Vaccine uptake – percentage coverage by age group in Scotland



COVID-19 Vaccine Certification

To show COVID-19 vaccine status, there are a number of options and individuals can choose to use one or more of these:

- Use the NHS Covid Status App
- Request a paper copy of your COVID-19 Status
- Download a PDF copy of your COVID-19 Status

The NHS Covid Status App was launched on 30 September 2021. It is free and offers digital proof of vaccination via a QR code for each vaccination received. You can request a vaccine certificate if you're aged 12 and over and have been vaccinated in Scotland. The record will not show any vaccinations given outside of Scotland.

- As of midnight 18 December 2021 the NHS Covid Status App has been downloaded 2,211,366 times. It is important to note a single user may choose to download the App on multiple devices, so this figure does not represent unique individuals
- Between 03 September 2021 (introduction of QR codes) and midnight 18 December 2021
 - 633,060 paper copies of COVID-19 Status have been requested. This may not represent unique users if an individual requests a second copy (for example if they have lost their paper copy)
 - 1,549,583* PDF versions of COVID-19 Status have been downloaded. This provides a measure of the total number of times a new QR code has been generated via PDF. An individual can generate more than one successful QR code so the figure does not represent unique users

*1st, 2nd, 3rd October data for PDFs is missing due to a technical error, we can reasonably estimate that there were 35,000 – 45,000 PDFs successfully generated PDFs in total for those three days.

COVID-19 Cases, Hospitalisations, and Deaths by Vaccine Status

Vaccine Surveillance

Public Health Scotland has a [COVID-19 vaccine surveillance strategy](#) to monitor the effectiveness, safety and impact of all approved COVID-19 vaccines in Scotland. The key measure of the success of the vaccination programme in preventing infection, hospitalisations and deaths is vaccine effectiveness.

The summary data presented in this chapter record the total number of COVID-19 cases, COVID-19 related acute hospital admissions and confirmed COVID-19 deaths by their vaccination status and does not assess the effectiveness of the vaccine or whether the vaccine has worked in these individuals. The latter requires a careful examination of each case to explore possible reasons, which could be related to the test, virus or the person (e.g. pre-existing conditions).

Summary of Key Results

- There has been an increase in the COVID-19 case rates in the last four weeks from 20 November 2021. In the last week, 11 December 2021 to 17 December 2021, the case rate in individuals with a booster or 3rd dose of a COVID-19 vaccine was 202 COVID-19 cases per 100,000 individuals compared to a case rate of over 600 per 100,000 in the unvaccinated population and individuals with one or two doses of a COVID-19 vaccine
- In the last week from 11 December 2021 to 17 December 2021, the seven-day rolling average of COVID-19 related acute hospital admissions decreased from 56.43 to 42.71 admissions per day
- In the last four weeks from 20 November 2021 to 17 December 2021, the age-standardised acute COVID-19 related hospital admission rates were lower in individuals that had received a booster or 3rd dose compared to unvaccinated individuals
- Age-standardised mortality rates for COVID-19 deaths are lower for people who have received a booster or 3rd dose of a COVID-19 vaccine compared to individuals that are unvaccinated or have received one or two doses of a COVID-19 vaccine.

Overall results of COVID-19 Cases and Hospitalisations, and Deaths by Vaccination Status

COVID-19 Cases by Vaccination Status

[Recent studies](#) have been released by the UK Health Security Agency, formerly Public Health England (PHE), looking into the effect of vaccination against mild and severe COVID-19 (Alpha and Delta variants). [UKHSA analyses](#) show vaccine effectiveness against symptomatic disease with the Delta variant to be approximately 65 to 70% with AstraZeneca (Vaxzevria) and 80 to 95% with the Pfizer-BioNTech (Comirnaty) and Moderna (Spikevax) vaccines. [Data from the UKHSA](#) shows that vaccine effectiveness after two doses is waning, but remains high, against hospitalisation and death.

The [first real world results](#) of the effectiveness of the booster vaccination against symptomatic disease (Delta variant) shows very high vaccine effectiveness, higher than for the primary course, at 93-94%.

[Initial analysis](#) of vaccine effectiveness against symptomatic disease with the Omicron variant have been shown to be lower than compared to the Delta variant, with estimates of vaccine effectiveness between 70 to 75% in the early period after a booster dose. Although lower this is still a substantial effectiveness, and much higher than after 1 or 2 doses of the vaccine.

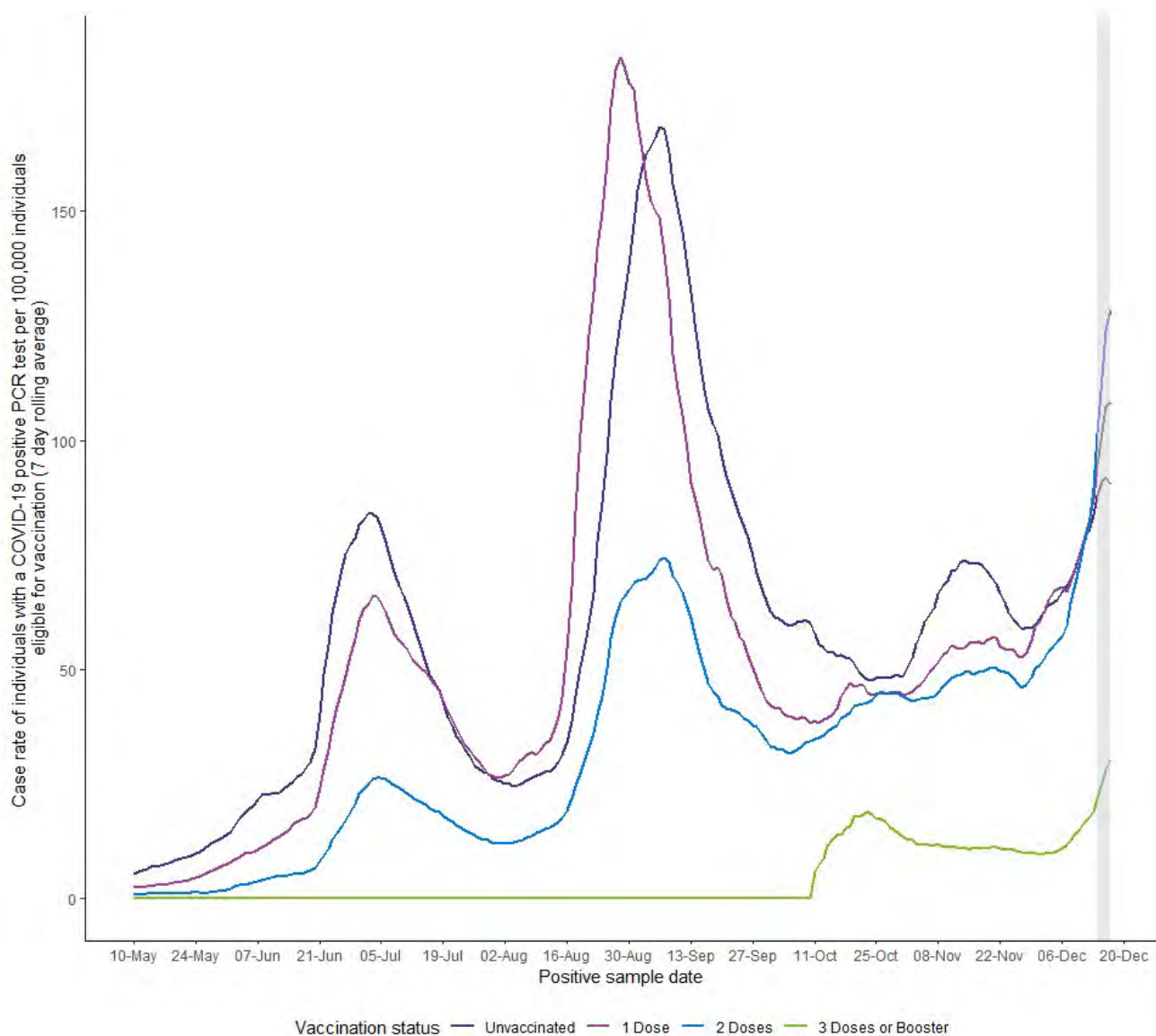
Table 13: Number of COVID-19 positive cases individuals by week and vaccination status, 20 November 2021 to 17 December 2021

Vaccination Status	Unvaccinated			1 Dose		
Week	No. of Cases	Total pop. unvaccinated	% Cases	No. of Cases	Total pop. with 1 dose	% Cases
20 November - 26 November 2021	6,644	1,587,063	0.42%	1,385	372,195	0.37%
27 November - 03 December 2021	7,109	1,580,991	0.45%	1,676	366,637	0.46%
04 December 2021- 10 December 2021	8,285	1,571,497	0.53%	1,944	367,764	0.53%
11 December 2021- 17 December 2021	9,908	1,565,362	0.63%	2,774	363,164	0.76%
Vaccination Status	2 Doses			Booster or 3rd Dose		
Week	No. of Cases	Total pop. with 2 doses	% Cases	No. of Cases	Total pop. with Booster or 3rd Dose	% Cases
20 November - 26 November 2021	9,255	2,743,977	0.34%	759	1,151,407	0.07%
27 November - 03 December 2021	9,906	2,530,731	0.39%	888	1,375,063	0.06%
04 December 2021- 10 December 2021	12,275	2,315,338	0.53%	1,616	1,598,044	0.10%
11 December 2021- 17 December 2021	19,666	2,102,611	0.94%	3,682	1,821,505	0.20%

Vaccination status is determined as at the date of PCR specimen date according to the definitions described in Appendix 6. The data displayed within the greyed-out section (3 days) are considered preliminary and are subject to change as more data is updated.

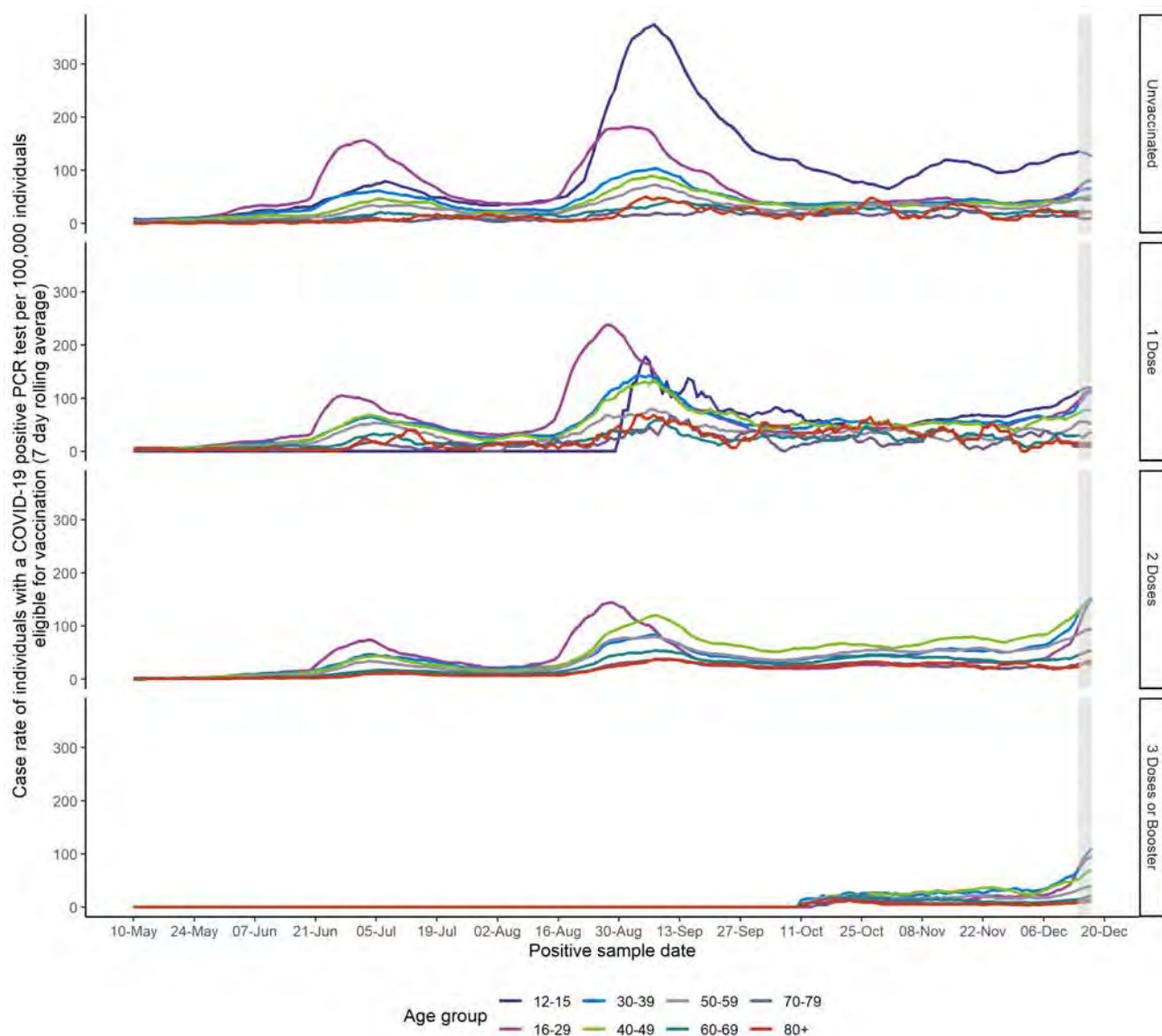
There has been an increase in the COVID-19 case rates in the last four weeks from 20 November 2021. In the last week, 11 December 2021 to 17 December 2021, the case rate in individuals with a booster or 3rd dose of a COVID-19 vaccine was 202 COVID-19 cases per 100,000 individuals compared to a case rate of over 600 per 100,000 in the unvaccinated population and individuals with one or two doses of a COVID-19 vaccine.

Figure 13: COVID-19 case rate per 100,000 individuals by vaccination status, seven-day rolling average from 10 May 2021 to 17 December 2021



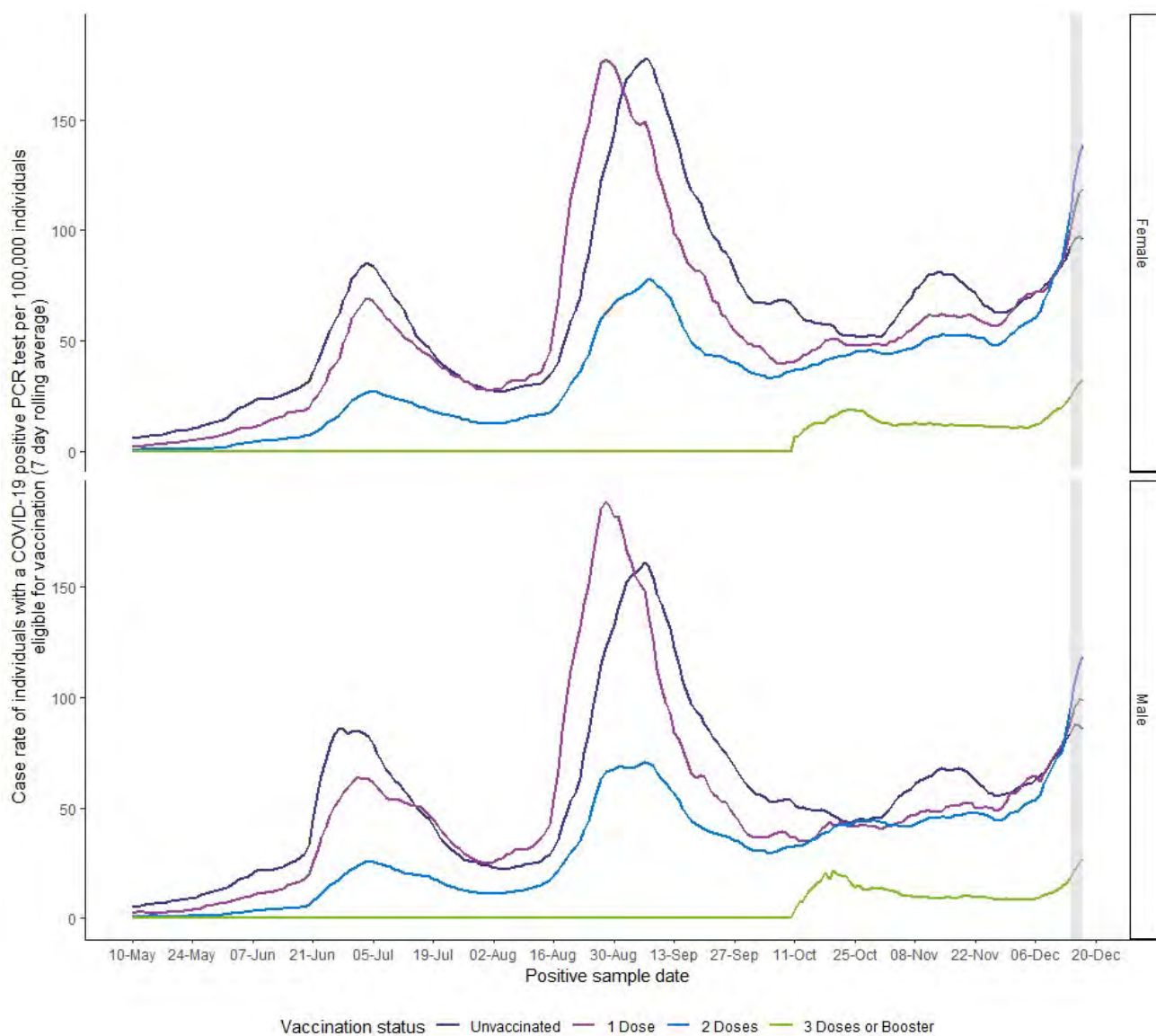
There are lower rates of cases in individuals with a booster or 3rd dose compared to individuals that are unvaccinated or have one or two doses of a COVID-19 vaccine.

Figure 14: COVID-19 case rate per 100,000 individuals by vaccination status and age group, seven-day rolling average from 10 May 2021 to 17 December 2021



Since 10 May 2021, a higher proportion of COVID-19 positive PCR cases have been in unvaccinated individuals under the age of 30 years.

Figure 15: COVID-19 case rate per 100,000 individuals by sex and vaccine status, seven-day rolling average from 10 May 2021 to 17 December 2021



COVID-19 case rates are similar between females and males.

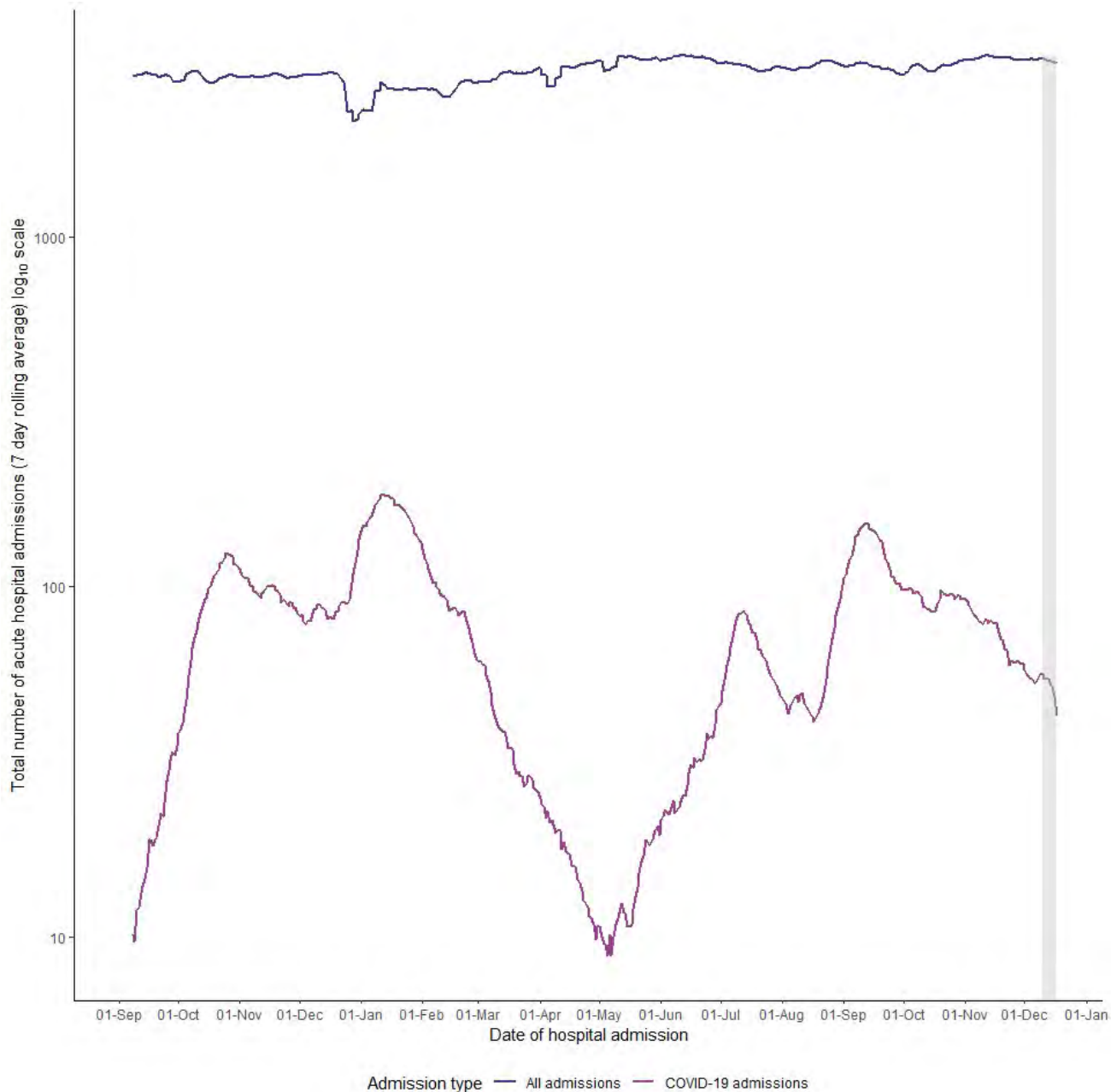
COVID-19 related acute hospital admissions by vaccine status

[A number of studies](#) have estimated vaccine effectiveness against hospitalisation and have found high levels of protection against hospitalisation with all vaccines against the Alpha variant. [A paper](#) observed effectiveness against hospitalisation of over 90% with the Delta variant with all three COVID-19 vaccines including AstraZeneca (Vaxzevria), Pfizer-BioNTech (Comirnaty), and Moderna (Spikevax). In most groups there is relatively limited waning of protection against hospitalisation over a period of at least five months after the second dose.

Please note that COVID-19 related acute hospital admissions data included in this section now only includes individuals 16 years old and over.

From 01 September 2020 to 17 December 2021, there were a total of 1,409,360 acute hospital admissions for any cause, of which 32,233 were associated with a COVID-19 PCR positive test 14 days prior, on admission, the day after admission or during their stay. Using the 90-day exclusion criteria between positive COVID-19 PCR tests associated with an acute hospital admission, 33,416 individuals were admitted to hospital, of which 103 were readmitted more than 90 days after their first admission.

Figure 16: Seven-day rolling average on a \log_{10} scale: acute hospital admissions where the individual had a COVID-19 positive PCR test 14 days prior, on admission or during their stay in hospital, compared to all acute hospital admissions, 01 September 2020 to 17 December 2021



In the last week, 11 December to 17 December 2021, the number of COVID-19 related hospital admissions have decreased. COVID-19 related hospital admissions are small relative to all acute hospitalisations.

Table 14: Age-standardised rate of acute hospital admissions where an individual had a COVID-19 positive PCR test up to 14 days prior, on admission, or during their stay in hospital, by week and vaccination status, 20 November 2021 to 17 December 2021

Week	Unvaccinated		1 Dose	
	No. hospitalised	Age Standardised hospitalisation Rate per 100,000 with 95% confidence intervals	No. hospitalised	Age Standardised hospitalisation Rate per 100,000 with 95% confidence intervals
20 November - 26 November 2021	97	38.55 (20.69 - 56.40)	22	40.46 (10.94 - 69.97)
27 November - 03 December 2021	101	37.52 (20.55 - 54.49)	16	47.02 (-1.69 - 95.73)
04 December 2021- 10 December 2021	107	42.24 (24.95 - 59.53)	16	27.69 (5.93 - 49.33)
11 December 2021- 17 December 2021	76	34.54 (17.38 - 51.69)	16	22.16 (0.88 - 43.43)
Week	2 Doses		Booster or 3rd Dose	
	No. hospitalised	Age Standardised hospitalisation Rate per 100,000 with 95% confidence intervals	No. hospitalised	Age Standardised hospitalisation Rate per 100,000 with 95% confidence intervals
20 November - 26 November 2021	234	31.04 (19.87 - 42.20)	48	5.18 (2.69 - 7.67)
27 November - 03 December 2021	172	37.22 (25.71 - 48.72)	70	6.13 (3.69 - 8.56)
04 December 2021- 10 December 2021	194	37.61 (28.01 - 47.21)	46	3.15 (2.09 - 4.21)
11 December 2021- 17 December 2021	140	29.72 (14.69 - 44.75)	49	2.77 (1.79 - 3.75)

Vaccination status is determined as at the date of positive PCR test according to the definitions described in Appendix 6. The data displayed within the greyed-out section are considered preliminary and are subject to change as more data is updated. Age-standardised hospitalisation rates are per 100,000 people per week, standardised to the 2013 European Standard Population adjusted to only include individuals 16 years old and over. (see Appendix 6).

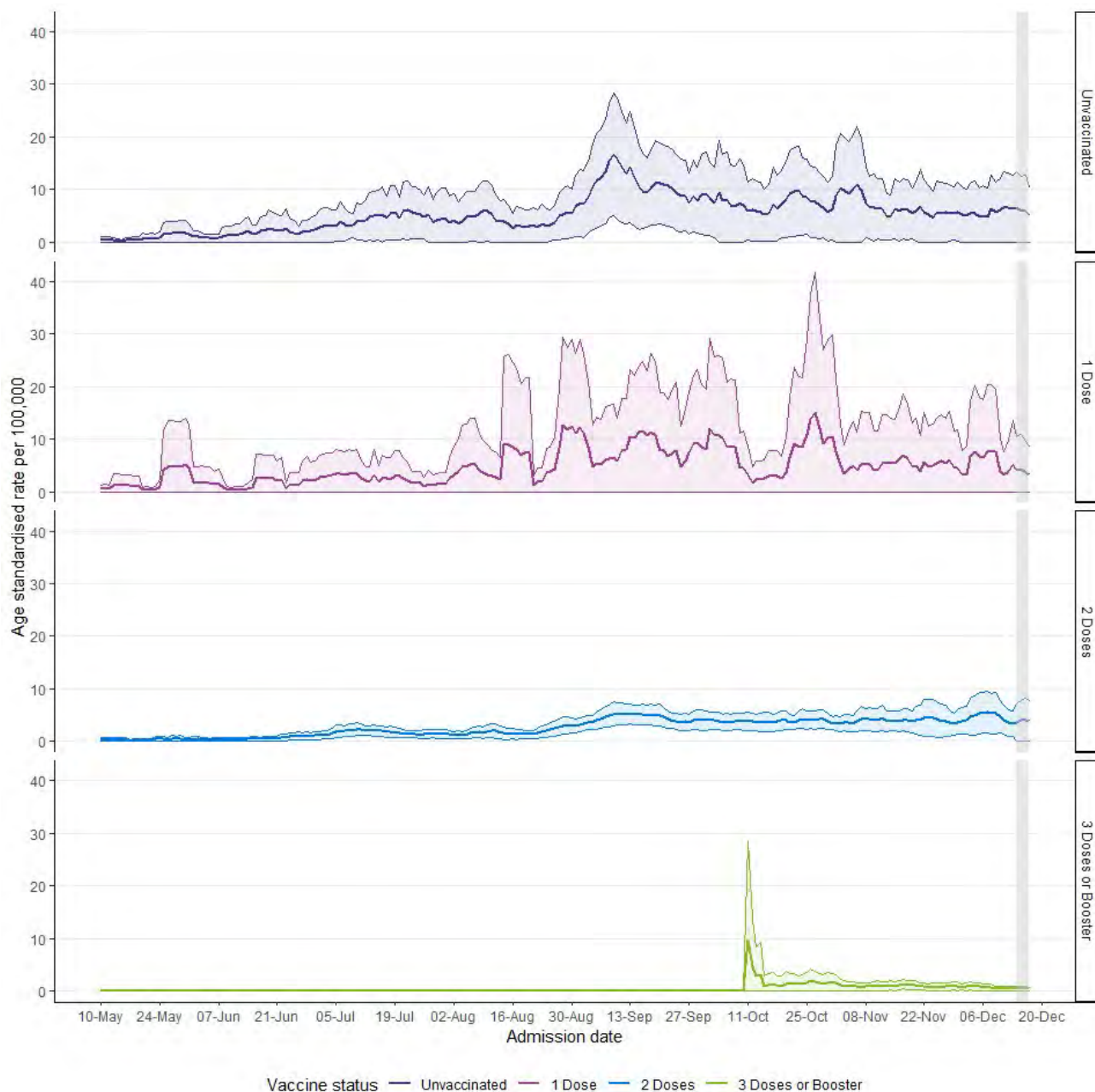
On average, unvaccinated individuals are younger than individuals with a booster or a 3rd dose of a COVID-19 vaccine. Older individuals are more likely to be hospitalised than younger individuals. To account for the different age distribution of individuals in each vaccine status, age-standardised hospitalisation rates are reported in Table 14 and Figure 17.

In the past four weeks, from 20 November 2021 to 17 December 2021, the age-standardised rate of hospital admissions per 100,000 were lower in individuals that had received a booster or 3rd dose compared to unvaccinated individuals. In the last week in an age-standardised population, individuals were 12.5 times more likely to be in hospital with COVID-19 if they were unvaccinated compared to individuals that had received a booster or 3rd dose of a COVID-19 vaccine.

Please note that these statistics do not differentiate between individuals in hospital with COVID-19 illness requiring hospitalisation compared to those in hospital for other reasons (e.g. routine operations) for whom COVID-19 was identified incidentally through testing but they are not requiring hospitalisation because of their COVID-19 symptoms.

The [PHS Weekly Statistical Report](#), published 01 December 2021, provides an updated analysis of hospital admissions 'because of' COVID-19 (where COVID-19 is the primary cause of admission) in comparison to admissions 'with' COVID-19 (where COVID-19 is not the primary reason for admission, but the individual has tested positive by PCR). This was based on aggregated data for six NHS Boards up to August 2021 and does not provide a breakdown by vaccine status. It was estimated that in August 2021, 68% of admissions were 'because of' COVID-19 and the remaining 32% were 'with' COVID.

Figure 17: Age-standardised hospitalisation rate of acute hospital admissions where an individual had a COVID-19 positive PCR test up to 14 days prior, on admission, or during their stay in hospital, per 100,000 individuals eligible for COVID-19 vaccination by vaccination status, seven-day rolling average from 10 May 2021 to 17 December 2021



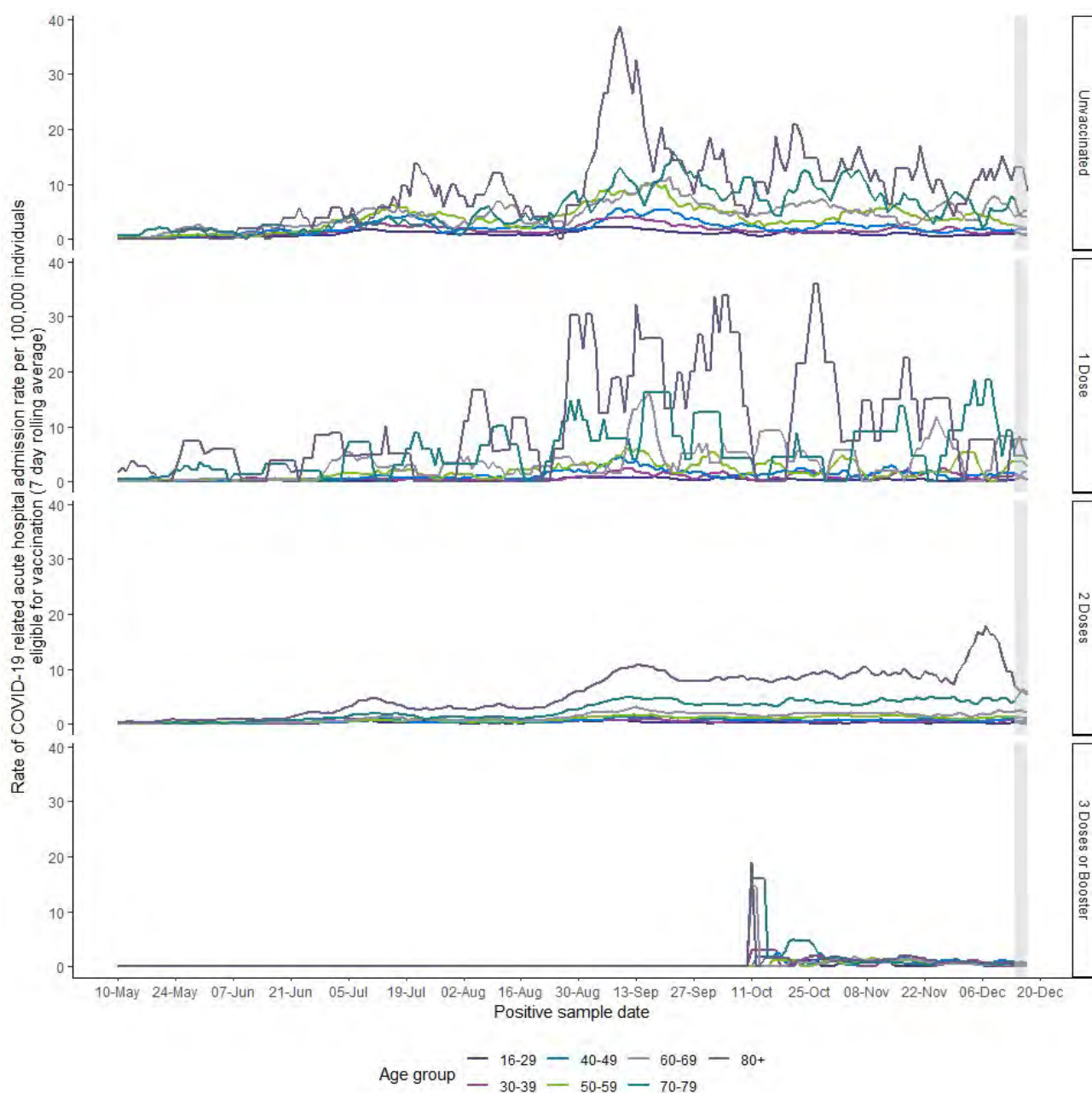
Vaccination status is determined as at the date of positive PCR test according to the definitions described in Appendix 6. The data displayed within the greyed-out section are considered preliminary and are subject to change as more data is updated. 95% confidence intervals are shown as the shaded regions. Age-standardised hospitalisation rates are per 100,000 people per week, standardised to the 2013 European Standard Population adjusted to only include individuals 16 years old and over (see Appendix 6).

Age standardised rates adjusted to only include individuals 16 years old and over, are calculated values by combining rates from different age groups relative to the European standard age distribution population. These calculations have associated 95% confidence intervals shown in the shaded areas of the figure. Smaller populations have wider associated confidence intervals (see 1 dose Age-standardised rate (ASR)) whereas larger populations have narrower associated confidence intervals (see 2 doses ASR).

The age standardised rate of acute hospital admissions for individuals that had received two doses, a booster or a 3rd dose of a COVID-19 vaccine are lower than individuals that have received one dose of a COVID-19 vaccine or are unvaccinated.

Note that the peak in the booster or 3rd dose category around 11 October 2021 is likely due to a small number of individuals vaccinated at the beginning of the booster programme and the prioritisation of the booster/3rd dose to the clinically extremely vulnerable.

Figure 18: Seven-day rolling average COVID-19 related acute hospital admissions by vaccination status and by age group, 10 May 2021 to 17 December 2021



Vaccination status is determined as at the date of positive PCR test according to the definitions described in Appendix 6. Patient age is determined as their age the date of admission. Please note that COVID-19 related acute hospital admissions data included in this figure only includes individuals 16 years old and over. The data displayed within the greyed-out section are considered preliminary and are subject to change as more data is updated.

Overall, the highest rates of acute hospital admissions were in the oldest age groups. In groups where a very large proportion of individuals have been vaccinated (such as individuals over age 80), any small changes in COVID-19 related acute hospital admissions will result in a larger change shown in the graph, for example in the over 80 partially vaccinated group. These changes tend to be more ‘step like’ and less smooth.

Note that the peak in the booster or 3rd dose category around 11 October 2021 is likely due to a small number of individuals vaccinated at the beginning of the booster programme and the prioritisation of the booster/3rd dose to the clinically extremely vulnerable.

Confirmed COVID-19 Deaths by Vaccination Status

COVID-19 vaccines are estimated to significantly reduce the risk of mortality for COVID-19, however a small number of COVID-19 deaths are still expected in vaccinated people, especially in vulnerable individuals where the vaccine or the immune response may not have been effective. Evidence has shown that vaccination is highly effective in protecting against death from coronavirus (COVID-19). [Data published by UKHSA](#) have shown high levels of protection (over 90%) against mortality with all three COVID-19 vaccines including AstraZeneca (Vaxzevria), Pfizer-BioNTech (Comirnaty), and Moderna (Spikevax), and against both the Alpha and Delta variants. [Research from Public Health Scotland, University of Edinburgh and University of Strathclyde](#) have shown two vaccine doses, whether the AstraZeneca (Vaxzevria) or the Pfizer-BioNTech (Comirnaty) vaccine, are over 90 per cent effective at preventing deaths from the Delta variant of COVID-19.

Findings from [a Scottish study](#) show that people who have received two doses of COVID-19 vaccine are far better protected against death from the virus than those who are unvaccinated. However, there are certain characteristics which can make people more vulnerable, including being aged 80 or over, having multiple underlying health conditions, and being male. [Results](#) show that adults aged 18-64 who are double vaccinated have almost four times increased protection against dying from COVID-19 compared to those who are unvaccinated. The figures are even more stark for those who are older, with double vaccinated adults aged 65-79 experiencing 15.5 times greater protection against death than their unvaccinated peers, and for adults over 80, this increased to 30 times higher.

From 29 December 2020 (21 days after the start of the vaccination programme in Scotland to account for protection to develop after the first dose) to 10 December 2021, there have been 5,592 confirmed COVID-19 related deaths with a positive PCR result and where COVID-19 was recorded as an underlying or contributory cause on the death certificate.

Of these, 64.0% (n = 3,579) were in unvaccinated individuals, 6.0% (n = 335) had received one dose of COVID-19 vaccine, 29.2% (n = 1,635) had received two doses of COVID-19 vaccine and 0.8% (n = 43) had received a booster or 3rd dose of a COVID-19 vaccine of COVID-19 vaccine. The risk of death from COVID-19 is strongly linked to age, with the most vulnerable being in the over 70s age group.

In Scotland, over 1.6 million individuals have received a booster or 3rd dose of a COVID-19 vaccine. Of these, 43 individuals (0.003%) tested positive by PCR for SARS-CoV-2 more than fourteen days after receiving their booster or 3rd dose of COVID-19 vaccine and subsequently died with COVID-19 recorded as underlying or contributory cause of death. The mean age was 77.6 years old (IQR 70 to 86.5 years old). Of the confirmed COVID-19 related deaths, 97.7% (n=42) had at least one other contributory cause of death listed alongside COVID-19 on the death certificate.

To account for differences in population size and age of the vaccination status groups over time, age-standardised mortality rates were calculated for deaths where COVID-19 was listed as an underlying or contributory cause of death on the death certificate (Table 15).

Table 15: Number of confirmed COVID-19 related deaths by vaccination status at time of test and age-standardised mortality rate per 100,000, 13 November 2021 to 10 December 2021

Week	Unvaccinated		1 Dose	
	No. of deaths	Age Standardised Mortality Rate per 100,000 with 95% confidence intervals	No. of deaths	Age Standardised Mortality Rate per 100,000 with 95% confidence intervals
13 November - 19 November 2021	13	5.15 (1.48 - 8.83)	2	5.62 (0.00 - 13.47)
20 November - 26 November 2021	20	9.88 (4.53 - 15.22)	1	2.94 (0.00 - 8.71)
27 November - 03 December 2021	15	7.95 (3.19 - 12.71)	4	8.93 (0.00 - 17.98)
04 December 2021- 10 December 2021	15	5.51 (1.94 - 9.09)	6	17.22 (3.36 - 31.09)
Week	2 Doses		Booster or 3rd Dose	
	No. of deaths	Age Standardised Mortality Rate per 100,000 with 95% confidence intervals	No. of deaths	Age Standardised Mortality Rate per 100,000 with 95% confidence intervals
13 November - 19 November 2021	75	5.18 (3.94 - 6.42)	4	0.10 (0.00 - 0.20)
20 November - 26 November 2021	65	5.44 (4.01 - 6.88)	11	0.43 (0.09 - 0.76)
27 November - 03 December 2021	56	6.46 (4.58 - 8.33)	12	0.37 (0.10 - 0.63)
04 December 2021- 10 December 2021	55	9.31 (6.67 - 11.95)	8	0.26 (0.05 - 0.46)

Vaccination status is determined as at the date of positive PCR test according to the definitions described in Appendix 6. A confirmed COVID-19 related death is defined as an individual who has tested positive by PCR for SARS-CoV-2 at any time point and has COVID-19 listed as an underlying or contributory cause of death on the death certificate. Age-standardised mortality rates per 100,000 people per week, standardised to the 2013 European Standard Population (see Appendix 6). This definition is for the purposes of evaluating the impact of the COVID-19 vaccine on confirmed COVID-19 deaths. The numbers reported in this section may differ from other published COVID-19 death data. Data are based on date of registration. In Scotland deaths must be registered within 8 days although in practice, the average time between death and registration is around 3 days. More information on days between occurrence and registration can be found on the NRS website.

Age-standardised mortality rates for COVID-19 deaths shown in Table 15 are significantly lower for people who have received a booster or 3rd dose of a COVID-19 vaccine compared to individuals that are unvaccinated or have received one or two doses of a COVID-19 vaccine.

Hospital/ Wider System Pressures

NHS services across NHS Scotland are subject to increased demand during the winter period. The information presented in this section aims to support the reader in drawing insights from a wider range of existing metrics around COVID-19 and winter pressures.

Unscheduled Care

As individuals in Scotland make contact with Unscheduled Care Services, data about who they are, where they have come from, what is wrong with them and what happens to them are collected, mainly to inform their care. This provides a good picture of the potential unscheduled care journeys that an individual may travel through.

Pressures on unscheduled care services are a familiar sight during the winter. Increased incidence of respiratory infections, alongside an increased acuity of illness and demands on primary care leads to increased demand on unscheduled care.

NHS inform is Scotland's digital health and care resource, providing the up to date standardised information on COVID-19 from a health perspective. Information is provided in a range of languages and alternative formats (www.nhsinform.scot/coronavirus).

Additional information can be found on the [wider impacts dashboard](#) and also in our [interactive dashboard](#).

NHS 24

During COVID-19 there has been a rapid reconfiguration of primary and community care services. As part of this NHS 24's 111 service has been reconfigured as an in-hours (as well as out-of-hours) route for COVID-19 triage for rapid access to care via local COVID-19 assessment hubs. In addition to this, from 1st December 2020, the national Redesign of Urgent Care Programme introduced new pathways from NHS 24 to Flow Navigation Centres, with the aim of reducing the numbers of people attending A&E and diverting to more appropriate care closer to home. This is available as part of a 24/7 service, further increasing NHS 24 in-hours activity (Monday to Friday, 8am to 6pm).

Information on COVID-19 related contacts to NHS24 and the Coronavirus Helpline are presented in our [interactive dashboard](#) which supplements this report.

Primary Care Out of Hours (OOH)

Across Scotland, NHS Boards provide Primary Care Out of Hours (OOH) services for patients' when their registered GP practice is closed. Information is available via the [Wider Impacts](#) dashboard.

Scottish Ambulance Service (SAS)

Key statistics on unscheduled care operational measures across Scotland, including trends in the number of unscheduled care incidents, responses, conveyances to hospital, response times and hospital turnaround times is available from the [Scottish Ambulance Service \(SAS\) weekly unscheduled care operational statistics release](#).

Accident & Emergency (A&E) Activity

Additional information on Accident and Emergency (A&E) performance is available via the weekly [A&E activity and Waiting Times](#) publication, which provides an update of key statistics on attendances at Accident and Emergency (A&E) services across Scotland. Accident and Emergency waiting times and activity reporting on performance against the 4 hour waiting time standard, and the target to reduce attendances at Emergency Departments.

Large decreases in attendances at A&E services in NHS Scotland were observed in spring 2020 winter 2020/21 due to the measures put in place to respond to COVID-19. Since spring 2021 attendances at A&E have been rising and are getting closer to the pre-COVID levels. However, from the summer of 2021 performance against the four hour standard has dropped below 80% and has remained at this rate for a prolonged period of time.

Emergency Admissions

The information presented in this section aims to provide a better understanding of the underlying trends in emergency admissions during this period.

Figure 19 below shows the overall weekly trend of emergency acute hospital admissions (including COVID-19) from week ending 05 January 2021 to 14 December 2021. The number of emergency admissions have generally been decreasing since week ending 09 November 2021.

Figure 19: Trend of all Emergency Acute Hospital Admissions in Scotland



Table 16 below shows a breakdown of Emergency Admissions to acute hospital across all ages and by age group for the period 17 November 2021 to 14 December 2021.

Table 16: Emergency Hospital Admissions by age as at 14 December 2021³

Age Band	17 November – 23 November	24 November – 30 November	01 December – 07 December	08 December – 14 December
Under 18	1,564	1,490	1,460	1,389
18-29	759	770	742	683
30-39	838	794	786	795
40-49	973	856	850	828
50-54	602	612	575	574
55-59	778	762	690	682
60-64	772	764	833	732
65-69	760	837	778	789
70-74	992	1,056	1,025	970
75-79	949	1,013	1,035	923
80+	2,186	2,229	2,257	2,235
Total	11,173	11,183	11,031	10,600

Source: RAPID (Rapid and Preliminary Inpatient Data)

3. Please refer to [Appendix 3 – Hospital Admissions Notes](#) for explanatory notes regarding RAPID Hospital Admissions.

In the latest week there has been a 3.9% decrease in the number of emergency admissions, with those aged 80+ years having the highest number of admissions. Also, in the latest week 53.3% of the hospital admissions related to patients aged 60+.

Waiting Times

Waiting times are important to patients and are a measure of how the NHS is responding to demands for services. Measuring and regular reporting of waiting times highlights where there are delays in the system and enables monitoring of the effectiveness of NHS performance throughout the country.

Public Health Scotland routinely publish a range of statistics on [Waiting Times](#), including: waiting times for diagnostic tests, new outpatient appointments, inpatient and day case treatments.

These statistics continue to be affected by the COVID-19 (Coronavirus) pandemic. At the start of the outbreak, many services were paused or reduced and there were fewer referrals. Boards started to resume relevant services, from June 2020. However, as a second wave of COVID-19 cases emerged through the Autumn and winter months, many Boards had to temporarily pause non-urgent diagnostic tests during the months of January and February 2021. Access to services has generally increased since then but some Boards may have been temporarily impacted by a return to high infection rates in recent months as lockdown restrictions eased.

Delayed Discharges

Timely discharge from hospital is an important indicator of quality. It is a marker for person-centred, effective, integrated and harm free care.

For most patients, following completion of health and social care assessments, the necessary care, support and accommodation arrangements are put in place in the community without any delay and the patient is appropriately discharged from hospital.

A delayed discharge occurs when a patient aged 18 years and over, clinically ready for discharge, cannot leave hospital because the other necessary care, support or accommodation for them is not readily accessible and/or funding is not available, for example to purchase a care home place.

Public Health Scotland publish monthly statistics on [Delayed Discharges](#) in Scotland. These figures provide the number of hospital bed days associated with delayed discharges and the number of discharges from hospital following a period of delay. Information is also provided on the number of people experiencing a delay in discharge from hospital at the monthly census point.

Delayed Discharge figures in NHS Scotland have been affected by measures put in place to respond to COVID-19. The marked fall in delayed discharges during 2020 is likely due to patients being moved out of hospital to increase capacity.

Wider Impact of COVID-19

The COVID-19 pandemic has direct impacts on health as a result of illness, hospitalisations and deaths due to COVID-19. However, the pandemic also has wider impacts on health, healthcare, and health inequalities. Reasons for this may include:

- Individuals being reluctant to use health services because they do not want to burden the NHS or are anxious about the risk of infection.
- The health service delaying preventative and non-urgent care such as some screening services and planned surgery.
- Other indirect effects of interventions to control COVID-19, such as changes to employment and income, changes in access to education, social isolation, family violence and abuse, changes in the accessibility and use of food, alcohol, drugs and gambling, or changes in physical activity and transport patterns.

More detailed background information on these potential impacts is provided by the Scottish Public Health Observatory in a section on [Covid-19 wider impacts](#).

The surveillance work stream of the Public Health Scotland social and systems recovery cell aims to provide information and intelligence on the wider impacts of COVID-19 on health, healthcare, and health inequalities that are not directly due to COVID-19. The [wider impact dashboard](#) can be viewed online and includes the following topics:

- Hospital and unscheduled care
- Accident and Emergency attendances
- NHS 24 completed contacts
- Out of hours cases
- Scottish Ambulance Service
- Excess deaths
- Outpatient appointments
- Healthcare for cardiovascular disease
- Healthcare for mental health
- Women booking antenatal care
- Healthcare for birth and babies
- Termination of pregnancy
- Child health
- Cancer
- Substance use
- Injuries

These analyses are based on a selected range of data sources that are available to describe changes in health service use in Scotland during the COVID-19 pandemic. More detailed information is available at NHS Board and Health and Social Care Partnership (HSCP) level.

Contact

Public Health Scotland

psh.covid19data&analytics@psh.scot

Further Information

COVID surveillance in Scotland

[Scottish Government](#)

[Daily Dashboard by Public Health Scotland](#) [National Records of Scotland](#)

UK and international COVID reports

[Public Health England](#)

[European Centre for Disease Prevention and Control](#)

[WHO](#)

Weekly National Seasonal Respiratory Report

[Weekly national seasonal respiratory report - Week 49 2021 - Weekly national seasonal respiratory report - Publications - Public Health Scotland](#)

The next release of this publication will be 07 January 2022.

Open Data

Data from this publication is available to download from the [Scottish Health and Social Care Open Data Portal](#).

Rate this publication

Let us know what you think about this publication via the link at the bottom of this [publication page](#) on the PHS website.

Early access details

Pre-Release Access

Under terms of the "Pre-Release Access to Official Statistics (Scotland) Order 2008", PHS is obliged to publish information on those receiving Pre-Release Access ("Pre-Release Access" refers to statistics in their final form prior to publication). Shown below are details of those receiving standard Pre-Release Access.

Standard Pre-Release Access:

Scottish Government Health Department
NHS Board Chief Executives
NHS Board Communication leads

Appendices

Appendix 1: Background information

In late December 2019, the People’s Republic of China reported an outbreak of pneumonia due to unknown cause in Wuhan City, Hubei Province.

In early January 2020, the cause of the outbreak was identified as a new coronavirus. While early cases were likely infected by an animal source in a ‘wet market’ in Wuhan, ongoing human-to-human transmission is now occurring.

There are a number of coronaviruses that are transmitted from human-to-human which are not of public health concern. However, COVID-19 can cause respiratory illness of varying severity.

On the 30 January 2020 the World Health Organization [declared that the outbreak constitutes a Public Health Emergency of International Concern](#).

Extensive measures have been implemented across many countries to slow the spread of COVID-19.

Further information for the public on COVID-19 can be found on [NHS Inform](#).

Appendix 2: World Health Organisation (WHO): Contact tracing in the context of COVID-19

The WHO initially produced guidance on “*enhanced criteria to adjust public health and social measures in the context of Covid-19*” in May 2020. The relevant extract from the criteria about the effectiveness of contact tracing within the context of public health surveillance at that time was:

At least 80% of new cases have their close contacts traced and in quarantine within 72 hours of case confirmation	These indicate that the capacity to conduct contact tracing is sufficient for the number of cases and contacts
---	--

Source: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1277773/retrieve>

In response to questions about whether the Scottish Government had been incorrectly comparing Scottish performance with the WHO “standard” (on the basis that counting in Scotland might start at the wrong point in the process), an assessment was undertaken at the start of 2020, and is available within Appendix 2 of the [Weekly Covid-19 Statistical report \(publication date 27 January 2021\)](#).

Please note this “standard” has subsequently been replaced with further [WHO guidance](#) issued in February 2021, reflecting the evolution of the state of the pandemic. This revised guidance now focuses on targeted approaches to contact tracing based on transmission patterns, engaging communities, and prioritising follow-up of high risk cases when it is not possible to identify, monitor and quarantine all contacts.

Appendix 3: Hospital Admissions Notes

Hospital Admissions

RAPID (Rapid and Preliminary Inpatient Data)

COVID-19 related admissions have been identified as the following: A patient's first positive PCR test for COVID up to 14 days prior to admission to hospital, on the day of their admission or during their stay in hospital. If a patient's first positive PCR test is after their date of discharge from hospital, they are not included in the analysis.

The number reported does not take into account the reason for hospitalisation. Therefore, people that were admitted for a non COVID-19 related reason (and tested positive upon admission) may be included.

RAPID is a daily submission of people who have been admitted and discharged to hospital. These data include admissions to acute hospitals only and do not include psychiatric or maternity/obstetrics specialties. Figures are subject to change as hospital records are updated. It can take 6-8 weeks or longer before a record is finalised, particularly discharge details.

In the data presented here, an admission is defined as a period of stay in a single hospital. There may be multiple admissions for a single patient if they have moved between locations during a continuous inpatient stay (CIS), or if they have been admitted to hospital on separate occasions.

Hospital Inpatients (Scottish Government Data)

Number of patients in hospital with recently confirmed COVID-19

This measure (available from 11 September 2020 and first published 15 September 2020) includes patients who first tested positive in hospital or in the 14 days before admission.

Patients stop being included after 28 days in hospital (or 28 days after first testing positive if this is after admission). Further background on this new approach is provided in [this Scottish Government blog](#).

This is based on the number of patients in beds at 8am the day prior to reporting, with the data extract taken at 8am on the day of reporting to allow 24 hours for test results to become available. Where a patient has not yet received a positive test result they will not be included in this figure. Patients who have been in hospital for more than 28 days and still being treated for COVID-19 will stop being included in this figure after 28 days.

All patients in hospital, including in intensive care, and community, mental health and long stay hospitals are included in this figure.

Appendix 4: Contact Tracing

Definitions

An **index case** is generated for each positive result with a test date on or after 28 May 2020. This includes tests derived from Scottish laboratories and from UK Government laboratories.

An **individual** is a unique person who has had a positive test. An individual can have multiple positive tests which results in multiple cases within the test and protect system. In these figures, each person is only counted once.

A **contact** may be contacted more than once if multiple positive cases list them as a contact.

Completed cases are cases which are marked as completed in the case management system, which means that all contacts have been followed up and completed. It excludes cases marked as failed, excluded, in progress or new. In the latest weeks there will be cases which are still open either because contact tracing is still underway (particularly for the latest week) or the NHS Board is still managing the case as part of an open outbreak. Weekly data presented from Monday to Sunday in order to be consistent. Figures are provisional and may change as the test and protect tool is updated by contact tracers.

Individuals unable to be contacted

This information is only available for index cases that have been recorded on the CMS. The CMS went live on 22 June 2020 with NHS Boards migrating on a phased approach with all Boards using CMS from 21 July 2020. Prior to a Board migrating to CMS, data was recorded in a Simple Tracing Tool which did not give the level of granularity required to report on these measures. These data are developmental and an extensive data quality assurance exercise is underway and data may be revised in subsequent publications. Please note the methodology has changed as of 1 November 2020, a refined method has now been applied to identify unique indexes.

Contact tracers will contact index cases by telephone, and by default all close contacts will receive an automated SMS. This approach ensures high quality calls can continue to be prioritised for index cases. Even when SMS is defaulted to, in these scenarios, a number of close contacts are still telephoned, following clinical risk assessment, particularly if they are linked to complex cases. When close contacts of index cases are contacted via SMS text message, the GOV.UK Notify Service is used which means it is known if the SMS has been received by the mobile phone, not just that it has been sent. Where the SMS is not received, a contact tracer will attempt to contact the individual through other means. The case will not be marked as complete unless someone has spoken to the individual.

Appendix 5: Lateral Flow Device Testing

UK Gov other includes any LFD result which has come through the UK Government route (NHS Digital) which has the test site code "Other". Please note the universal offer results up to 28 July 2021 are reported via this method. From 28 July 2021 onwards, universal offer results are reported separately as Universal Offer.

The Attend An Event, High Cases In Local Area, Lives With Someone Who Is Shielding, Travel Within UK and Universal Offer categories only include data from 28 July 2021 onwards. From this date these categories are now options when entering a non-work LFD result via the UK Gov portal. Please note that it is up to the user to select the Attend An Event, High Cases In Local Area, Lives With Someone Who Is Shielding or Travel Within UK category, these are not part of any defined testing programme such as Community Testing or University Testing.

University Testing Site tests are tests which took place at a university testing site, generally in the 2020/21 academic year, though there are still a small number of tests each week in this category. Tests in the university students and university staff categories are tests via the UK Gov portal for someone entering a test to attend their place of work/education, these tests are from 28th July 2021 onwards and will be for the 2021/22 academic year.

For information regarding LFD testing during term time as part of the Schools Asymptomatic Testing Programme, please visit the [COVID-19 Education Surveillance Report](#).

Please note bulk uploading functionality is not yet available so data is likely to be an undercount. Data will be update and revised in future publications.

Other is any result entered via the [gov.uk website](#) where “none of the above” has been selected. Please note anyone requesting a LFD test via the general population offer, will currently report their results via this category.

Appendix 6: Data Sources and Limitations

Due to delays in reporting, figures are subject to change as records are updated. A marker (greyed-out block) has been applied where data is preliminary and caution should be taken in their interpretation.

The definitions described below are being used for the purposes of evaluating the impact of the COVID-19 vaccine on COVID-19 cases, COVID-19 related acute hospital admissions and confirmed COVID-19 deaths. The numbers reported in this section use test data, accounting for potential reinfections, and may differ from other sections and elsewhere which only count the number of new COVID-19 cases.

COVID-19 PCR test results

All positive COVID-19 PCR test results and associated demographics of an individual are extracted from the Test and Protect database (Corporate Data Warehouse) which contains test results from ECOSS. Data included in this analysis is reported up until the Friday of the previous week. Non-Scottish residents are excluded from the dataset.

COVID-19 cases are identified as the following: An individual that has tested positive for COVID-19 by PCR. If an individual tests positive more than once, the repeat positive PCR test is only counted if the positive PCR test is more than 90 days apart. Records with missing CHI numbers are excluded as these data cannot be linked to vaccination status.

Denominators for the 16 and over population are taken from the COVID-19 vaccination database. The denominator under 16 year olds is from the NRS mid-2020 population estimates. Population data are extracted from Community Health Index (CHI) dataset representing all those currently registered with a GP practice in Scotland. These are different denominators than those in the Public Health Scotland COVID-19 Daily Dashboard and may over-estimate the population size as they will include, for example, some individuals who are no longer residents in Scotland. This is a particular issue for the denominator for the unvaccinated cohort, because for vaccinated individuals we know they were resident in Scotland at the time of their vaccination whereas for the unvaccinated cohort there will be a mixture of people who have chosen not to have the vaccine and those who are no longer

resident in Scotland. This means that the rates of COVID infection and harm for the unvaccinated groups will be underestimated, whereas the rates for the vaccinated groups will be more accurate.

Vaccination Status: Vaccination status for all individuals who test positive for COVID-19 by PCR is extracted from the data used to produce the PHS vaccine uptake/daily dashboard. Vaccine records include the number of doses and date of vaccination. Individuals are listed as unvaccinated if there is no vaccination record linked to their unique CHI identifier at the time of analysis. Vaccination status is taken at date of specimen for COVID-19 cases, acute hospital admissions, or death and assigned to number of doses according to the case definitions described below. COVID-19 vaccination status is defined as per the following:

- **Unvaccinated:** An individual that has had no doses of COVID-19 vaccine and has tested positive for COVID-19 by PCR or has had one dose of COVID-19 vaccine and has tested positive less than or equal to 21 days after their 1st dose of COVID-19 vaccine.
- **Dose 1:** An individual that has had one dose of COVID-19 vaccine and has tested positive for COVID-19 by PCR more than 21 days after their 1st dose of COVID-19 vaccine or less than or equal to 14 days after their second dose of COVID-19 vaccine.
- **Dose 2 or more:** An individual that has had at least two doses of COVID-19 vaccine and has tested positive for COVID-19 by PCR more than 14 days after their 2nd dose of COVID-19 vaccine.

COVID-19 related acute hospital admissions have been identified as the following: An individual that has tested positive for COVID-19 by PCR:

- Up to 14 days prior to hospital admission
- On the day of, or day following admission (if no discharge date is available)
- In between hospital admission and discharge (if there is a valid discharge date available)

Where an individual has more than one PCR positive test, positive results are only included for the first PCR positive test associated with a hospitalisation, or if the positive PCR test is more than 90 days after the previous PCR positive test that was eligible for inclusion. Using these criterion, all records of hospitalisation occurring within 90 days of a previous positive test are excluded. Therefore, if a positive PCR test result for an individual meets these criteria for multiple hospital stays, for example, an individual is admitted twice within a week, only the earliest hospital admission is included in the analysis.

If a patient tested positive after their date of discharge from hospital, they are not included in the analysis unless they are readmitted to hospital and meet the criteria described above.

Hospital admission data is extracted from the Rapid and Preliminary Inpatient Data (RAPID) dataset on Monday 20 December 2021.

Confirmed COVID-19 deaths Death data were extracted from the SMRA dataset on Thursday 18 November 2021. Data included in these analysis are reported up until the last date of death registration for the previous week.

A confirmed COVID-19 related death is defined as an individual who has tested positive by PCR for SARS-CoV-2 at any time point and has COVID-19 listed as an underlying or contributory cause of death on the death certificate. Vaccine status is determined at time of most recent specimen date.

Age standardised hospitalisation and mortality rates are used to allow comparisons of hospitalisation and mortality rates between populations that have different age distributions. The 2013 European Standard Population is used to standardise rates. For more information see [the ONS methods](#). Denominators used to calculate age-standardised mortality rates are the same as the cases and hospitalisations rate figures and tables described above.

Vaccine Wastage: The single source of vaccination wastage data for Scotland is through an NSS Service Now wastage form, which is populated by health board clinicians which can impact timeliness and accuracy. It is important to note, that these statistics do not include wastage of vaccines in GPs practices. Therefore, the Scotland level figures reported above may be an under estimate.



THE PREPRINT SERVER FOR HEALTH SCIENCES



[HOME](#) | [ABOUT](#) | [SUBMIT](#) | [NEWS & NOTES](#) | [ALERTS / RSS](#)



[Advanced Search](#)

[View current version of this article](#)

[Comments \(3\)](#)

Omicron outbreak at a private gathering in the Faroe Islands, infecting 21 of 33 triple-vaccinated healthcare workers

Gunnhild Helmsdal, Olga K Hansen, Lars F Møller, Debes H Christiansen, Maria Skaalum Petersen, Marnar F Kristiansen

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.22.21268021>

This article is a preprint and has not been peer-reviewed [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should *not* be used to guide clinical practice.

[Abstract](#)

[Full Text](#)

[Info/History](#)

[Metrics](#)

[Preview PDF](#)

Abstract

There are concerns that the SARS-CoV-2 Omicron variant evades immune responses due to unusually high numbers of mutations on the spike protein. Here we report a super-spreading event of Omicron infections amongst triple-vaccinated healthcare workers, infecting 21 of 33 attending a private gathering in the Faroe Islands.

Competing Interest Statement

The authors have declared no competing interest.

Funding Statement

This study did not receive any funding

Author Declarations

I confirm all relevant ethical guidelines have been followed, and any necessary IRB and/or ethics committee approvals have been obtained.

Yes

The details of the IRB/oversight body that provided approval or exemption for the research described are given below:

Jens Andreassen MD, National Hospital of the Faroe Islands Chairman of the Faroese Ethical Committee ruled on the ethics of this study, waiving the need for approval from the committee

I confirm that all necessary patient/participant consent has been obtained and the appropriate institutional forms have been archived, and that any patient/participant/sample identifiers included were not known to anyone (e.g., hospital staff, patients or participants themselves) outside the research group so cannot be used to identify individuals.

Yes

I understand that all clinical trials and any other prospective interventional studies must be registered with an ICMJE-approved registry, such as ClinicalTrials.gov. I confirm that any such study reported in the manuscript has been registered and the trial registration ID is provided (note: if posting a prospective study registered retrospectively, please provide a statement in the trial ID field explaining why the study was not registered in advance).

Yes

I have followed all appropriate research reporting guidelines and uploaded the relevant EQUATOR Network research reporting checklist(s) and other pertinent material as supplementary files, if applicable.

Yes

Paper in collection COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv

Copyright

The copyright holder for this preprint is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a [CC-BY-ND 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/).

David Libeau

Monsieur le président du Conseil
constitutionnel,
Mesdames et Messieurs les membres du
Conseil constitutionnel,
2, rue de Montpensier
75001 Paris

Objet : Contribution extérieure sur l'article 1 du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique (affaire n° 2022-835 DC)

Monsieur le président,
Mesdames et Messieurs les membres du Conseil constitutionnel,

Le 16 septembre 2021, en naviguant sur le web, je suis tombé nez à nez avec le Pass sanitaire du Premier ministre Jean Castex. Nul piratage, nul acte de malveillance, un média national avait simplement utilisé une photo d'illustration prise par un photographe professionnel lors d'un déplacement officiel. Comme le raconte le journaliste Vincent Coquaz dans son article "CheckNews

Comment le pass sanitaire de Jean Castex s'est-il retrouvé accessible en ligne ?" publié le 19 septembre 2021 sur Libération (à l'adresse https://www.liberation.fr/checknews/comment-le-pass-sanitaire-de-jean-castex-sest-il-retrouve-accessible-en-ligne-20210919_Y6UQNYUAKJEMTHHDEWEVJOV54M/), on y voyait le premier ministre tendre son téléphone à une autre personne qui procédait à une vérification de son Pass sanitaire.

Si des photographes de presse me prennent rarement en photo, beaucoup de citoyens sont personnellement inquiets de la sécurité de leurs données personnelles de santé. N'importe quelle caméra, telle une caméra de surveillance ou d'un téléphone portable, peut prendre en photo un individu qui se rend dans un restaurant, qui prend le train ou qui va au musée. Avec une simple photo, le QR Code d'un Pass sanitaire peut être dupliqué à l'infini et peut être déchiffré pour y révéler des données personnelles de santé.

Je souhaite dans cette contribution extérieure démontrer la faible sécurisation des données personnelles de santé autant d'un point de vue informatique que d'un point de vue social ainsi que le caractère disproportionné des dispositions dites anti-fraude.

1. La divulgation d'informations privées

En droit, le respect à la vie privée est garanti par l'article 2 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen de 1789.

En l'espèce, l'article 1 de ce projet de loi transforme le Pass sanitaire en Pass vaccinal et demande la présentation d'un justificatif de vaccination pour des actes de la vie quotidienne. En outre, cette disposition instaure la divulgation d'information personnelles de santé lors des actes de la vie quotidienne et même par ces actes.

Si le dispositif du Pass sanitaire prévoyait différentes modalités de validité (la présentation d'un certificat de vaccination, la présentation d'un certificat de rétablissement ou la présentation d'un test négatif), la réduction à une seule modalité rend la divulgation d'informations personnelles de santé systématique. La vérification rendue obligatoire du statut vaccinal par des citoyens non détenteurs de l'autorité publique correspond selon moi à une mesure disproportionnée.

Premièrement, le dispositif du Pass sanitaire ne protège pas suffisamment les données de ses usagers. Divers outils grand public permettent la lecture et le déchiffrement des QR code des Pass sanitaire. Ceux-ci contiennent diverses données personnelles comme le nom, le prénom, la date de naissance et la date d'injection du vaccin contre le Covid19. Si la CNIL dans sa délibération 2021-054 du 12 mai 2021 s'exprimait sur un dispositif laissant apparaître le simple résultat de conformité

(couleur verte ou rouge) sans qu'apparaisse la catégorie de preuve mobilisée, la transformation du Pass sanitaire en Pass vaccinal va dévoiler la catégorie de preuve mobilisée et va permettre à la personne en charge du contrôle d'accès de savoir si l'individu est vacciné ou non-vacciné et ce lors des actes de la vie quotidienne.

Ensuite, en dévoilant le fait qu'un individu est allé au restaurant, a pris le train ou a visité un musée, cela va divulguer son statut vaccinal avec les dispositions prévues par le premier article de ce projet de loi. Cette disposition me semble particulièrement attentatoire au respect de la vie privée des personnes. Les services de restauration, de transport ou touristiques vont pouvoir enregistrer cette donnée et ainsi déduire une information de santé individuel avec un simple fichier des clients sans pour autant que ces données ne soient qualifiées de données de santé et ainsi être sous la protection des dispositions du secret médical comme prévu par l'article L. 1110-4 du code de la santé publique.

La vaccination est une mesure de santé publique, mais elle reste pourtant encore un choix personnel avec ce projet de loi. Par conséquent, nul dispositif législatif ne devrait outrepasser de façon disproportionnée le respect de la vie privée en divulguant le statut vaccinal des individus.

En conclusion, l'article 1 du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique est contraire à l'article 1 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen de 1789 en permettant la divulgation d'information de santé lors des actes de la vie quotidienne et même par ces actes.

2. La faible sécurisation des outils informatiques

En droit, l'égalité devant la loi est garantie par l'article 1 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen de 1789.

En l'espèce, l'article 1 de ce projet de loi renforce l'utilisation de dispositions technologiques non sécurisées qui porte atteinte de façon disproportionnée à l'égalité devant la loi.

Comme le montre l'exemple du Pass sanitaire de Jean Castex, une simple photographie permet la copie d'un QR code. Or, un document copiable et lisible par toute personne pouvant prendre en photo le document ne constitue pas, selon moi, une sécurisation suffisante. Les billets de banque, les cartes d'identité ou encore les passeports possèdent des filigranes ou autres dispositifs visuels permettant de garantir leur authenticité et d'empêcher leur duplication. Ici, aucune disposition n'empêche la duplication du document.

De plus, des trous de sécurité béants sont présents dans le dispositif du Pass sanitaire. Par exemple, le Pass sanitaire de Jean Castex était sous format 2D-doc (l'ancien format français) et un service mis en place par les imprimeries nationales (IN groupe) permettait de le convertir en QR code (le format européen). Ce service de conversion normalement utilisé dans l'application mobile TousAntiCovid était accessible sans aucune authentification, présupposant que l'utilisateur était le propriétaire du Pass sanitaire. Or, comme je l'ai démontré précédemment, beaucoup de Pass sanitaires ont été publiés. d'après une analyse technique, ce service permettait la création d'une quantité infinie de Pass sanitaire avec une signature authentique et unique.

En outre, la plateforme informatique permettant aux professionnels de renseigner et consulter le statut vaccinal de tout individu est également faiblement sécurisé. Comme l'indique l'article "Gros business. Comment «Docteur House» vendait des faux Pass sanitaires 300 euros sur Snapchat" d'Emmanuel Stefan publié le 14 janvier 2022 sur Libération (à l'adresse https://www.liberation.fr/societe/police-justice/dans-la-fabrique-de-faux-pass-sanitaires-le-virus-de-largent-facile-20220114_EYHGZMNJ7JG3HEWG44M7373TZ4/), la plateforme permet l'intrusion grâce à des identifiants qui sont disponibles en données ouvertes sur le site web de l'Agence du Numérique en Santé.

Il apparaît donc que le législateur fait preuve d'incompétence négative en ne prévoyant pas de dispositions législatives permettant la sécurisation des données et des outils informatiques en œuvre dans ce projet de loi et en ne garantissant l'authenticité des documents en œuvre dans le dispositif du Pass sanitaire ou vaccinal.

En conclusion, l'article 1 du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique est contraire à l'article 1 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen de 1789, car les outils technologiques en œuvre sont manifestement attentatoires à l'égalité devant la loi en permettant un contournement très facile du dispositif.

3. Les dispositions anti-fraude

En droit, la loi ne doit établir que des peines strictement et évidemment nécessaires comme l'indique l'article 8 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen de 1789.

En l'espèce, l'article 1 de ce projet de loi prévoit une peine de trois ans d'emprisonnement et de 45 000 euros d'amende pour la simple détention frauduleuse d'un faux Pass sanitaire ou vaccinal.

Ce projet de loi ajoute des dispositions dites anti-fraude qui sont trop vastes et trop peu précises et donc qui portent une atteinte disproportionnée aux libertés individuelles et à la liberté de la presse.

Le premier article de ce projet de loi prévoit des peines pour la simple « détention frauduleuse ». Or, comme évoqué au deuxième point de cette contribution, la simple photographie du QR code permet sa duplication. Comme tout appareil photo permet d'enregistrer une photographie, toute prise de photo, même involontaire, d'un QR code d'un Pass sanitaire, valide ou faux, correspond à une détention frauduleuse comme définie par ce texte. Par exemple, une photographie avec une personne tenant en arrière-plan un faux Pass sanitaire ou une caméra de surveillance qui enregistrerait une image d'une personne montrant un faux Pass sanitaire serait alors dans l'illégalité. En sachant que les outils informatiques tel que les navigateurs web enregistrent les images sur l'ordinateur par la simple consultation d'une page web, la détention de faux documents pourrait ainsi être qualifiée pour une part importante de la population de façon très largement disproportionnée.

De plus, les chercheurs ou journalistes travaillant sur le sujet de faux Pass vaccinaux entreraient dans l'illégalité par la simple détention de faux documents. En effet, les dispositions précitées s'attachent à punir la simple détention alors même qu'aucune volonté d'utilisation n'est précisée dans le projet de loi.

Pour finir, comme je l'ai écrit dans mon article de blog « Pass Sanitaire lisibles dans la nature, l'étendu du problème » publié le 22 septembre 2021 (à l'adresse <https://blog.davidlibeau.fr/pass-sanitaire-lisibles-dans-la-nature/>), de nombreux Pass sanitaire ont été publiés dans la presse et sur les réseaux sociaux. Ce problème est connu et documenté, et pourtant ce projet de loi ne tente pas de le résoudre.

Il apparaît que ces dispositions anti-fraude prévues par l'article premier de ce projet de loi me semblent inapplicables et disproportionnées. Il apparaît également que le législateur fait preuve d'incompétence négative en ne prévoyant pas de dispositions législatives

En conclusion, l'article 1 du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique est contraire à l'article 8 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen de 1789, car il instaure des dispositions anti-fraude très largement disproportionnées.

Pour ces motifs, j'estime que l'article 1 du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique est contraire à la Constitution.

Je vous prie de croire, Monsieur le président, Mesdames et Messieurs les membres du Conseil constitutionnel, l'assurance de ma plus haute et respectueuse considération.

David Libeau

Bouguenais le 17 janvier 2022

Françoise VERCHERE,
Maire honoraire, Conseillère Générale honoraire

Daniel IBANEZ

Conseil Constitutionnel
2, rue de Montpensier
75 001 Paris
greffe@conseil-constitutionnel.fr

Objet : contribution extérieure sur la loi du 16 janvier instaurant le passe vaccinal, loi qui a suscité la saisine du Conseil Constitutionnel par plus de 60 députés et plus de 60 sénateurs

Monsieur le Président,
Mesdames et Messieurs les Membres du Conseil Constitutionnel,

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur certains points de la loi adoptée le 16 janvier 2022 par l'Assemblée Nationale dans le cadre d'une procédure accélérée engagée le 27 décembre par le gouvernement français, instaurant un passe vaccinal en remplacement du passe sanitaire. Il nous semble en effet que ses principales dispositions contreviennent aux principes fondamentaux de la République dont vous êtes les garants.

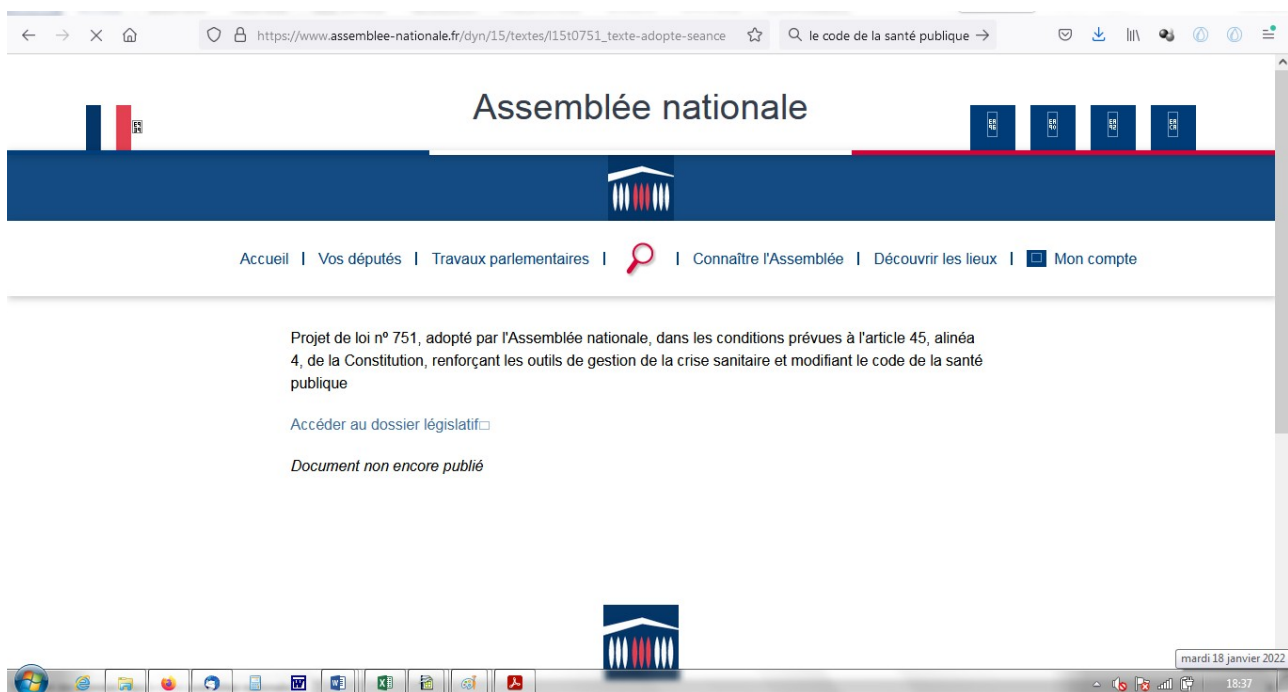
En effet, alors que le passe sanitaire prévoyait la possibilité pour les personnes non vaccinées de présenter un test négatif afin d'entrer dans certains lieux ou de voyager, le nouveau passe vaccinal le leur interdit désormais. Il en est de même pour les personnes ne présentant pas un schéma vaccinal complet, c'est à dire à ce jour trois doses.

Le but affiché de ce passe est la maîtrise de l'épidémie (« renforcer les outils de gestion de la crise sanitaire »). Or il est maintenant prouvé que le vaccin, s'il protège bien des formes graves de la maladie, n'empêche pas la personne vaccinée ni d'être malade, ni d'être contagieuse. Il y a donc un paradoxe stupéfiant à interdire à des gens qui présenteraient la preuve qu'ils ne sont pas porteurs du virus de prendre un train, d'aller au cinéma bref d'avoir une vie sociale normale alors que cela serait possible à des personnes vaccinées mais potentiellement contagieuses.

1) violation de la Déclaration des Droits de l'homme et du citoyen

La procédure accélérée engagée une nouvelle fois par le Gouvernement français méconnaît les principes fondamentaux défini à l'article 6 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen, en ce que pour un sujet qui ne pouvait être connu au moment de l'élection de leurs représentants par les électeurs (la crise sanitaire liée à la COVID), les citoyens n'ont pu exercer leur droit de concourir à la formation de la loi, ni directement du fait de la procédure accélérée retenue une nouvelle fois par le gouvernement, ni au travers de leurs représentants placés dans l'impossibilité de consulter leurs concitoyens. En outre, les dispositions du premier alinéa de l'article 3 de la Constitution sont ainsi méconnues.

Le droit pour les citoyens d'exercer un recours est également méconnu en ce que les citoyens sont dans l'incapacité de pouvoir consulter sur le site internet de l'assemblée Nationale le texte voté dans sa version définitive par les députés, le texte étant indisponible à 18h37 le 18 janvier 2022 alors que le Conseil Constitutionnel doit se prononcer le 21 janvier 2022.



Sur le fond, il est aujourd'hui reconnu que le vaccin n'offre ni une protection personnelle ni une protection des tiers absolue contre la contagion, alors qu'un test négatif prouve la non contagiosité. Le passe vaccinal en l'état de ce qui a été voté, est donc en contradiction fondamentale avec les principes de **liberté** inscrits dans la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen : articles 4 « *La liberté consiste à pouvoir faire tout ce qui ne nuit pas à autrui* » et 5 « *La loi n'a le droit de défendre que les actions nuisibles à la société.* »

Qui nuit à autrui ? Un non vacciné avec test négatif ou un vacciné trois doses peut-être contagieux sans même le savoir ? Un vacciné deux doses avec test négatif ou un vacciné trois doses peut-être contagieux sans même le savoir ?

Une personne non infectée par le virus, quel que soit son parcours vaccinal ne peut représenter une nuisance pour la société, une restriction de sa liberté de circulation méconnaît donc l'article 5 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen et le principe de proportionnalité.

2) violation des droits reconnus aux citoyens européens

L'interdiction de voyager ou de fréquenter certains lieux pour les non vaccinés trois doses est aussi en contradiction avec le principe énoncé dans l'article 21 de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne :

« Article 21

1. Est interdite, toute discrimination fondée notamment sur le sexe, la race, la couleur, les origines ethniques ou sociales, les caractéristiques génétiques, la langue, la religion **ou les convictions, les opinions politiques ou toute autre opinion**, l'appartenance à une minorité nationale, la fortune, la naissance, un handicap, l'âge ou l'orientation sexuelle. »

Le refus de la vaccination est une conviction ou une opinion pour certains de nos concitoyens, ce que reconnaît d'ailleurs le droit européen, précisément sur la Covid dans le règlement 2021/953 du Parlement et du Conseil du 14 juin 2021 :

« Attendu 36 : **Il y a lieu d'empêcher toute discrimination directe ou indirecte à l'encontre des personnes qui ne sont pas vaccinées**, par exemple pour des raisons médicales, parce qu'elles ne font pas partie du groupe cible auquel le vaccin contre la COVID-19 est actuellement administré ou pour lequel il est actuellement autorisé, comme les enfants, ou parce qu'elles n'ont pas encore eu la possibilité de se faire vacciner **ou ne souhaitent pas le faire**. Par conséquent, la possession d'un certificat de vaccination, ou la possession d'un certificat de vaccination mentionnant un vaccin contre la COVID-19, ne devrait pas constituer une condition préalable à l'exercice du droit à la libre circulation ou à l'utilisation de services de transport de voyageurs transfrontaliers tels que les avions, les trains, les autocars ou les transbordeurs ou tout autre moyen de transport. **En outre, le présent règlement ne peut être interprété comme établissant un droit ou une obligation d'être vacciné.** »

Or la discrimination est patente dans la loi sur le passe vaccinal puisque les restrictions de liberté majeures (voyager dans le pays, fréquenter certains lieux) qu'elle prévoit ne sont pas fondées sur des données scientifiques ou un risque de transmission du virus qui prouveraient l'utilité de ces restrictions mais bien sur une obligation déguisée de vaccination comme l'a reconnu lui-même le ministre de la santé, triple vacciné et malade de la Covid à ce jour...

Si le passe vaccinal devait être validé, on pourrait ainsi se trouver devant des situations discriminatoires au regard de la libre circulation des citoyens garantie par le TFUE dans son article 3 : par exemple un résident en France désirant se rendre au Luxembourg, pourrait prendre un avion avec un test pour entrer au Luxembourg (<https://covid19.public.lu/fr/voyageurs/visiter-luxembourg.html>) mais ne pourrait pas aller en train à Paris prendre cet avion...

Le TFUE adopté à Lisbonne en 2009 oblige notre pays à respecter le droit européen. Méconnaître le TFUE constitue une violation de l'article 88-1 de notre Constitution.

Dans l'espoir que vous examinerez avec attention nos observations et arguments, nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les Membres du Conseil Constitutionnel, l'assurance de notre plus haute et respectueuse considération.

Françoise Verchère, maire honoraire

Daniel Ibanez

Handwritten signature of Françoise Verchère in black ink.Handwritten signature of Daniel Ibanez in black ink, appearing as a stylized scribble.

Daniel Ibanez

Françoise VERCHERE,
Maire honoraire, Conseillère Générale honoraire

Les Mollettes le 19 janvier 2022

Conseil Constitutionnel
2, rue de Montpensier
75 001 Paris
greffe@conseil-constitutionnel.fr

Objet : Observations en contribution extérieure – saisine du Conseil Constitutionnel du
26 juillet 2021 par plus de 60 députés et plus de 60 sénateurs / Projet de loi Assemblée Nationale
N°751

CONTRIBUTION COMPLEMENTAIRE

Monsieur le Président,
Mesdames et Messieurs les Membres du Conseil Constitutionnel,

Après avoir pu prendre connaissance du texte définitif N° 751 « renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique » adopté par l'Assemblée nationale le 16 janvier 2022, nous vous prions d'enregistrer nos observations complémentaires concernant des atteintes manifestes au Traité de Fonctionnement de l'Union Européenne et notamment :

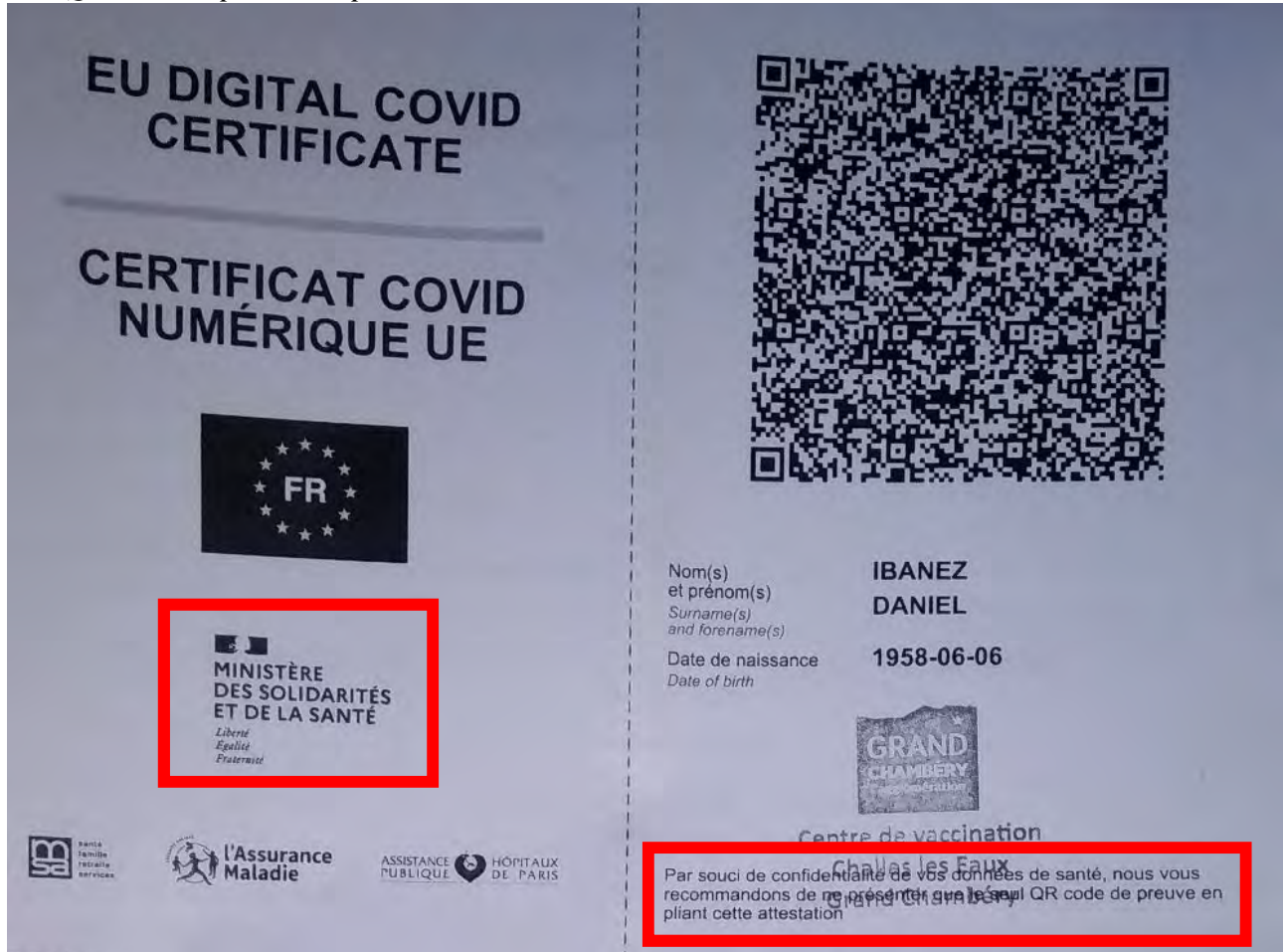
- Le a) du 2. De l'article 2 de la Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne qui oblige au « *consentement libre et éclairé* » dans le cadre de la médecine et de la biologie ;
- L'article 7 garantissant le respect de la vie privée ;
- Le 2 de l'article 8 de la Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne ;

La méconnaissance de ces dispositions conduit à considérer que les dispositions de l'article 88-1 de la Constitution sont également méconnues.

Enfin le secret médical n'est pas plus respecté par les dispositions de l'alinéa 25 de l'article 1^{er} du projet de loi qui impose que « *les personnes et services autorisés à en assurer le contrôle peuvent demander à la personne concernée de produire un document officiel comportant sa photographie afin de vérifier la concordance entre les éléments d'identité mentionnés sur ces documents.* »

Cette disposition viole le secret médical et la protection des données personnelles par des personnes qui ne sont pas assermentées et ne sont pas assujetties au respect du secret des données ou du secret médical.

Cette analyse est d'ailleurs celle de l'Etat et de ses services puisque le document « CERTIFICAT COVID NUMERIQUE EU » à l'entête du Ministère des solidarités et de la santé indique : « Par souci de confidentialité de vos données de santé, nous vous recommandons de ne présenter que le seul QR code de preuve en pliant cette attestation. »



Dans ces conditions les dispositions seront invalidées en ce qu'elles méconnaissent les dispositions des articles 7 et 8 de la Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne et par voie de conséquence l'article 88-1 de la Constitution outre les dispositions du Traité de Fonctionnement de l'Union Européenne.

L'article 7 de la Charte des droits fondamentaux est méconnu en ce que des personnes non assermentées peuvent disposer de l'identité des personnes accédant à des activités de loisirs ou de restauration. Il s'agit d'activités entrant dans le cadre de la vie privée et l'autorisation par les députés d'une vérification de l'identité porte une atteinte grave au respect de la vie privée.

Cette atteinte était d'ailleurs l'une des caractéristiques des régimes dépendant de la tutelle soviétique.

L'article 8 est également violé en ce que le texte adopté ne permet pas le consentement de la personne soumise à la vérification par une personne ne disposant du pouvoir de contrôle dévolu à la force publique.

Ces méconnaissances constituent des atteintes graves et manifestes à la liberté de circulation et à la liberté de consommer de façon anonyme.

La contrainte de présentation d'un passe vaccinal pour l'accès aux soins programmés visé au 11^{ème} alinéa du projet de loi N°751 est également contraire à la Constitution et à l'objectif constitutionnel de santé publique énoncé au 11^{ème} alinéa du Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946 en ce que l'accès à des soins programmés est limité aux personnes se soumettant d'une part à une obligation vaccinale pour accéder aux soins, et d'autre part se soumettant à une vérification de leurs documents d'identité.

Ainsi les personnes ne consentant ni à l'obligation vaccinale conformément au droit énoncé à l'article 2 de la Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne, ni à la vérification de leur identité par des personnes non soumise au secret médical ou assermentée conformément à la protection des données et le respect de la vie privée garantis par les articles 7 et 8 de la même Charte, que tente d'imposer ce projet de loi sont *de facto* victimes d'une discrimination dans l'accès aux soins et mis en danger par une impossibilité de pratiquer une médecine préventive reconnue comme outil pertinent en santé publique.

Pour toutes ces raisons ces dispositions ne peuvent être reconnues conforme à notre Constitution par méconnaissance des principes fondamentaux énoncés dans le bloc de constitutionnalité et dans le Traité de fonctionnement de l'Union Européenne ayant force de traité.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les Membres du Conseil Constitutionnel, l'assurance de notre plus haute et respectueuse considération.

Daniel Ibanez



Françoise Verchère
Maire honoraire, Conseillère Générale honoraire



BIRDIELEX

C A B I N E T D ' A V O C A T

A : Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres du Conseil constitutionnelle

De : Maître Rydian DIEYI, avocat à la Cour

Objet : Recours porte étroite, portant sur le contrôle de constitutionnalité du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique adoptée le 16 janvier 2022

Date : 18 janvier 2022

L'état d'urgence sanitaire, déclaré le 17 octobre 2020, a officiellement pris fin le 1^{er} juin 2021 et a cédé le pas à la loi n°2021-689 du 31 mai 2021. Ayant vocation à organiser un régime transitoire de sortie de crise, cette loi a « normalisé » l'état d'urgence sanitaire en instaurant un « passe sanitaire », lequel constitue un préalable obligatoire à l'accès à certains lieux publics.

Ce dispositif, étendu par la loi n°2021-1040 du 5 août 2021 à de nombreuses activités de la vie quotidienne et prolongé jusqu'au 31 juillet 2022 par la loi n°2021-1465 du 10 novembre 2021, est désormais remplacé par un « passe vaccinal » pour toute personne âgée de plus de 16 ans.

La loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire, lequel vous a été transmis le 17 janvier 2022 par au moins 60 députés pour en assurer le contrôle de sa constitutionnalité, instaure le principe du « passe vaccinal » et précise son rayonnement.

Ses articles 1 et 13 me paraissent toutefois contraire à la Constitution, pour les raisons ci-après développées.

1. Sur les atteintes aux droits et libertés découlant de l'article 1

1.1. Sur le droit à la vie privée et familiale

(i) *En droit*

Votre juridiction considère, avec constance, que le respect la vie privée constitue une liberté à valeur constitutionnelle (**Décision n°99-419 DC du 9 novembre 1999**). Il est une des composantes de la liberté individuelle, telle que reconnue par l'article 2 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen du 16 août 1789 (**DDHC**).

BIRDIELEX

C A B I N E T D ' A V O C A T

Cette notion de vie privée, tant en droit interne qu'en droit communautaire, a toujours été comprise dans son acception la plus large, incluant d'abord chaque instant de la vie intime des personnes (**Décision n°2012-248 QPC du 16 mai 2012**), puis leur permettant également de s'en prévaloir à l'égard des comportements survenant sur la sphère publique (**CEDH, 16 décembre 1992, Niemietz c. Allemagne, §29**).

S'agissant du droit à une vie familiale normale, en tant que composante du droit à la vie privée, votre jurisprudence a précisé que la possibilité pour un individu de maintenir des liens avec les membres de sa famille est une composante du droit au respect à une vie privée et familiale normale (**Décision n°2020-874/875/876/877 QPC du 21 janvier 2021**).

Cela est naturel, lorsqu'on se souvient que l'alinéa 10 du préambule de 1946 dispose que « *la nation assure à l'individu et à la famille les conditions nécessaires à leur développement* ».

Il en résulte que toute atteinte portée au droit à la vie privée et familiale, pour être jugée légitime, doit faire la preuve de sa nécessité, de son adéquation et sa proportionnalité, selon une jurisprudence constitutionnelle constante.

(ii) *En l'espèce*

Il est bien établi que l'instauration du « passe vaccinal » constitue, dans son principe et dans son étendu, une atteinte particulièrement marquée au respect de la vie privée et familiale.

Le Conseil d'Etat l'avait d'ailleurs reconnu, s'agissant de l'actuel dispositif qu'est le « passe sanitaire » :

« Le Conseil d'Etat souligne cependant qu'une telle mesure, en particulier lorsqu'elle porte sur des activités de la vie quotidienne, est susceptible de porter une atteinte particulièrement forte aux libertés des personnes concernées ainsi qu'à leur droit au respect de la vie privée et familiale. Il rappelle, ainsi qu'il l'avait relevé dans son avis n°401741 du 17 décembre 2020 sur le projet de loi relatif au régime de gestion des crises sanitaires, que le fait de subordonner certaines de ces activités à l'obligation de détenir un certificat de vaccination ou de rétablissement ou un justificatif de dépistage récent peut, dans certaines hypothèses, avoir des effets équivalents à une obligation de soins et justifie, à ce titre, un strict examen préalable de nécessité et de proportionnalité dans son principe comme dans son étendue et ses modalités de mise en œuvre, au vu des données scientifiques disponibles » (Avis CE du 19 juillet 2021, §12).

Dès lors que le principe attentatoire de la mesure est acté, votre juridiction exerce le contrôle de nécessité pour s'assurer que l'atteinte aux droits n'outrepasse pas ce qui est strictement nécessaire ou pour vérifier l'absence des mesures moins attentatoires à la liberté.

L'adéquation de la mesure suppose que le dispositif envisagé réponde à l'objectif identifié par le législateur.

Enfin, le contrôle de proportionnalité permet d'établir que les effets bénéfiques de la mesure, optée par le législateur, l'emportent sur ses effets nocifs et que les garanties encadrant sa mise en œuvre sont proportionnées à l'atteinte au droit ou à la liberté en cause.

BIRDIELEX

C A B I N E T D ' A V O C A T

L'analyse de ces trois critères montre qu'il n'en est rien, s'agissant de la loi adoptée le 16 janvier dernier.

Sur la nécessité de la mesure, compte tenu de la nature et de l'étendu des services ou des activités affectées par l'instauration du « passe vaccinal », il est aisé d'établir que le dispositif retenu n'est pas la moins attentatoire des mesures pouvant être retenues.

En effet, si, antérieurement à l'adoption du projet de loi du 16 janvier 2022, un individu âgé de plus de 16 ans pouvait, pour certains lieux ou activités, présenter un test de dépistage négatif (de moins de 72 heures, réduit à 24 heures), une preuve de vaccination ou un certificat de rétablissement suite à une contamination par le Covid-19, force est de constater que désormais il ne lui est reconnu que la possibilité de présenter soit un « passe vaccinal » soit un certificat de rétablissement au Covid-19.

Pour rappel, un certificat de rétablissement au Covid-19 n'est délivré qu'aux personnes qui ont été atteintes du Covid et qui ne sont pas encore éligibles à la vaccination.

L'aggravation des restrictions, contenue dans la loi du 16 janvier 2022, constitue ainsi, *per se*, la manifestation d'une mesure excessive.

S'agissant de l'adéquation de la mesure, il convient de souligner que tant l'adoption de la loi n° 2021-1465 du 10 novembre 2021 (article 2) que celle du 16 janvier 2022 a été faite « *aux seules fins de lutter contre la propagation de l'épidémie de covid-19 et si la situation sanitaire le justifie au regard de la circulation virale ou de ses conséquences sur le système de santé, appréciées en tenant compte des indicateurs sanitaires tels que le taux de vaccination, le taux de positivité des tests de dépistage, le taux d'incidence ou le taux de saturation des lits de réanimation* ».

Or, les données récentes de santé publique que nous disposons permettent d'établir que la vaccination n'a aucune incidence sur le taux de positivité, car elle n'empêche pas d'être détecté « cas positif », ni sur le taux d'incidence, car elle n'empêche nullement d'être malade du Covid-19.

A titre d'exemple, sur le site internet vaccination-info-service.fr, il est clairement indiqué qu'*« en l'état des connaissances, les vaccins aujourd'hui disponibles ou en cours de développement réduisent la sévérité des symptômes, mais la transmission reste possible. Une personne complètement vaccinée peut faire la maladie Covid-19 et la transmettre, mais elle est protégée contre les formes sévères. »*¹

Comme l'a d'ailleurs rappelé Monsieur Christophe LEROY, docteur en biologie moléculaire et cellulaire², « *il ne faut pas confondre cas positif et contagiosité de la maladie. La sensibilité des tests RT-qPCR est si élevée qu'après 35 à 45 cycles d'amplification, nous sommes capables de détecter des fragments génétiques 'ARN' de virus non vivants et impossibles à cultiver in vitro au laboratoire.* »

¹ <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-sur-la-vaccination-COVID2/Questions-generales-COVID/Le-vaccin-empeche-t-il-la-transmission-du-virus>

² <https://www.leparisien.fr/societe/covid-19-nous-ne-voulons-plus-etre-gouvernes-par-la-peur-la-tribune-de-chercheurs-et-de-medecins-10-09-2020-8382387.php>

BIRDIELEX

C A B I N E T D ' A V O C A T

Un article du New York Times va dans le même sens, indiquant que « *90% des personnes testées positives ne portaient pratiquement aucun virus³* », et précisant que la personne pourrait ne jamais développer de symptômes ou être contagieux.

Le critère tiré ainsi du taux de positivité n'a, en soi, aucune pertinence, et cela d'autant plus qu'il fait désormais consensus parmi la communauté scientifique que le variant Omicron, largement majoritaire en circulation au sein de la population française et européenne, est peu dangereux, en comparaison du variant Delta (ex variant indien).

Le 2 janvier dernier, France Info indiquait que « *selon une étude de l'agence sanitaire britannique, le risque de faire une forme grave avec Omicron est en effet trois fois plus faible qu'avec le variant Delta. Les durées d'hospitalisation sont également plus courtes, et les patients ont généralement besoin de moins d'oxygène* »⁴.

Sur l'indicateur du taux de saturation des lits de réanimation, il serait vain de prétendre qu'à l'heure actuelles, les salles de réanimation sont uniquement et très majoritairement occupées par les non-vaccinées :

- ✓ Avant tout, ce serait gravement faire l'impasse sur les données publiques librement consultables par tous, et notamment sur le site internet gouvernemental - <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees> -, lequel montre une forte présence des personnes vaccinées dans des salles de réanimation... ;
- ✓ Cette considération serait surtout contraire aux données empiriques provenant des acteurs qui affrontent le virus, notamment les médecins urgentistes.

Néanmoins, si « *le taux de saturation des lits de réanimation* » peut être pertinent, ne serait que pour éviter un engorgement des lits de réanimation, encore faut-il, eu égard à la gravité de l'atteinte portée à la liberté considérée, que le législateur précise ne serait-ce que le taux à partir duquel l'instauration d'un dispositif contraignant peut paraître nécessaire.

C'est à juste titre ce qu'a martelé Monsieur Pacôme RUPIN, député de La République En Marche, en déposant au demeurant un amendement en ce sens lors d'une séance de la commission des lois le 29 décembre 2021.

Monsieur RUPIN indiquait⁵ qu'il est « *essentiel que nous, législateur, puissions mettre une limite à l'utilisation du passe vaccinal. J'avais proposé un amendement qui visait à territorialiser l'utilisation du passe sanitaire, ce qui avait été refusé, et à mettre un seuil en fonction du nombre des cas de contamination.*

Or, on voit que cela n'est plus pertinent avec Omicron. Avec Omicron, nous avons énormément des cas, et parmi les vaccinés, sans que cela veuille dire que cela submergera les hôpitaux et les réanimations, d'après les premiers chiffres que nous avons en Afrique du Sud ou au Royaume-Unis.

³ https://www.nytimes.com/2020/08/29/health/coronavirus-testing.html?auth=login_email&login=emailat

⁴ https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/variant-omicron/covid-19-la-variant-omicron-moins-dangereux-que-le-variant-delta-mais-plus-contagieux_4901973.html

⁵ <https://www.youtube.com/watch?v=w1WCDyqPvSg>

BIRDIELEX

C A B I N E T D ' A V O C A T

C'est pour cela que je propose cet amendement, qui doit permettre de limiter l'utilisation du passe vaccinal en cas de circulation du virus de nature à déstabiliser le système hospitalier, mesurée par l'occupation d'un taux de lits de réanimation des hôpitaux supérieur à 50%. »

Il expliquait également que « l'utilisation du passe, d'abord sanitaire, avait un intérêt pour que les gens aillent se faire vacciner, et cela a marché l'été dernier. Mais là, on voit bien les limites de cet outil, lequel ne permet pas à un certain nombre de nos concitoyens, même s'ils sont peu nombreux, de faire un certain nombre d'activités quotidiennes. Donc, il faut l'utiliser avec parcimonie, ne pas s'y habituer, mettre un seuil. Essayons en tant que législateur de mettre un seuil », de crainte de « ne jamais cesser d'utiliser ce genre de passe à l'avenir. Personne ne peut se satisfaire de cela. Ce n'était pas notre avis il y a encore quelques mois ».

S'il est regrettable que cet amendement ait été rejeté, il est intolérable que le législateur se contente de la maigre indication du « *taux de saturation des lits de réanimation* », sans l'assortir d'aucune précision d'ordre quantitatif ou spatial.

On perçoit ainsi aisément que le Gouvernement s'octroie une marge de manœuvre considérable en jonglant sur l'un des quatre critères précités pour maintenir un dispositif politique dangereux pour les libertés, n'ayant rien de « sanitaire »⁶.

Sur la proportionnalité de la mesure, il est strictement impossible de prétendre que les effets bénéfiques découlant de l'instauration du « passe vaccinal » supplanteraient ses effets préjudiciables.

Il convient de rappeler, une fois de plus, que les données de santé publique attestent, d'elles-mêmes, de la forte présence des personnes vaccinées à l'hôpital et, en particulier, en réanimation.

Les cas de l'enclave britannique, Gibraltar, et d'Israël sont là pour nous rappeler que la vaccination, fut-ce à 80% ou 100% de la population adulte d'un territoire, ne peut suffire à éviter un retour de forte contamination et, malheureusement, d'hospitalisation^{7 8}.

Au demeurant, plusieurs ministres du Gouvernement actuel ont été testés positifs au Covid-19 en dépit de l'affichage d'un schéma vaccinal complet.

C'est d'ailleurs en partie au regard de la particularité du variant Omicron et des effets délétères sur les libertés publiques que l'Espagne et l'Italie notamment ont récemment émis le souhait d'alléger les restrictions pesant sur leurs populations, optant ainsi pour une approche de « *surveillance durable à long terme et accès sur des objectifs* »⁹, plutôt qu'user des contraintes exorbitantes au droit commun et à l'efficacité peu concluante.

S'agissant des enfants et des jeunes, il n'existe toujours pas de consensus au sein de la communauté scientifique pour procéder nécessairement à leur vaccination.

⁶ <https://twitter.com/Poulin2012/status/1478514937182003200>

⁷ <https://www.jim.fr/edocs/gibraltar-quand-la-vaccination-nempêche-pas-la-contamination-190006/document-actu-pro.pdf>

⁸ <https://francais.rt.com/international/92702-covid-malgré-population-vaccinée-99-gibraltar-annule-celebrations-noel>

⁹ <https://www.sudouest.fr/international/europe/espagne/covid-19-l-espagne-veut-apprendre-a-vivre-avec-le-virus-et-faire-comme-pour-la-grippe-7793206.php>

BIRDIELEX

C A B I N E T D ' A V O C A T

Sans verser dans l'exhaustivité, il est intéressant de garder à l'esprit certaines prises de position publique des spécialistes ayant pignon sur rue.

A titre d'exemple, le 21 décembre 2021, le Professeur Michaël PEYROMAURE, chef du service d'urologie de l'hôpital Cochin à Paris, affirmait sur Europe 1¹⁰, qu' « *un autre reproche qu'on peut faire au passe sanitaire, et bientôt au passe vaccinal, c'est qu'il y a des millions de gens qui sont vaccinés pour rien, parce qu'ils ne sont pas à risque.*

Tous les jeunes par exemple, tous les gens ayant 40/50 ans. C'est ce que beaucoup de gens plaident, et moi je suis très favorable à cela, c'est-à-dire cibler les gens à risque et laisser le virus circuler chez tous les autres, et donc chez les enfants.

S'agissant de la vaccination, je trouve que c'est une hérésie. Dans le rapport bénéfice-risque, je pense que c'est très défavorable. On sait que les enfants ne font pas des formes graves, et c'est tant mieux.

Il y a en tout et pour tout une vingtaine d'enfants qui sont morts du covid en deux ans, et encore ils sont souvent morts avec le Covid, c'est-à-dire quatre fois moins que les enfants qui sont morts de gastro-entérite ou de la grippe saisonnière banale. »

Le 14 janvier 2022, le Professeur Éric CAUMES, infectiologue à AP-HP de Paris, indiquait, toujours sur la même chaîne¹¹ que « *le passe vaccinal est une erreur. D'un point de vue épidémiologie, santé publique médicale, je pense que c'est clairement une erreur. A l'époque de Delta, cela pouvait se concevoir, à l'époque d'Omicron c'est inconcevable. On voit bien que le vaccin n'empêche pas la circulation en population générale. On en a la constatation tous les jours, sinon on n'aurait pas des centaines des milliers de cas par jour.*

Pour moi, on est dans la campagne électorale ; l'affaire des anti-vax, c'est pareil, on est dans la campagne électorale. C'est ni de la médecine, ni de la santé publique. C'est un marqueur d'affiche et de clivage surtout ».

S'agissant de la prétendue « irresponsabilité » des non-vaccinés, le docteur Alice DESBIOLES, épidémiologiste, interpellait déjà le Gouvernement sur cette question dès le 5 janvier 2022¹² : « *J'ai du mal à percevoir l'argumentaire sanitaire derrière. On sait bien que les vaccins protègent bien contre les formes graves, mais n'est pas majoritairement efficace contre la contamination et la transmission. C'est très documenté dans la littérature scientifique et chacun peut l'expérimenter sur le plan empirique. On voit bien qu'avec près de 90% de la population vaccinée, on est à plusieurs centaines des milliers de contamination depuis le début de l'année.*

Je pense qu'il faut arrêter cette stigmatisation [sur les non-vaccinés] et respecter les choix des individus. Le consentement est une notion très forte en médecine.

La vaccination de l'ensemble de la population, des rappels systématiques, aveugles et itératifs ne sont pas la stratégie recommandée notamment par l'OMS. Le Directeur de l'OMS, en fin d'année dernière l'a encore rappelé. Le plus important est de cibler la vaccination sur les personnes à risques [...].

L'utilité médicale, épidémiologique et sanitaire de ce passe vaccinal est plus que discutable à mes yeux, outre les aspects éthiques et démocratiques qui, à mon sens, devraient aussi rentrer dans la balance. »

¹⁰ <https://www.youtube.com/watch?v=CoDVIg2kYzY>

¹¹ <https://www.youtube.com/watch?v=0lWGuWHZabc>

¹² <https://www.youtube.com/watch?v=kMiqjwIOAe8>

BIRDIELEX

C A B I N E T D ' A V O C A T

Il convient également de prendre en considération :

- ✓ le nombre particulièrement élevé des effets secondaires causés ou facilités par la vaccination, lequel constitue un sujet d'inquiétude légitime auprès des individus ou des familles, surtout non à risques¹³,
- ✓ une minoration des signalements adressés à la pharmacovigilance ;
- ✓ la complexité de la mise en œuvre de la responsabilité des fabricants des vaccins sur le marché et la particulière lenteur de la procédure d'indemnisation des victimes¹⁴.

Cette inquiétude est d'autant plus légitime qu'elle porte tout de même sur des vaccins bénéficiant toujours d'une autorisation de mise sous le marché (AMM) conditionnelle.

Pourtant, en dépit de ces éléments parfaitement objectifs, non contestés et attestant du caractère surabondant des effets préjudiciables de l'instauration du « passe vaccinal », le législateur a préféré maintenir cette mesure fortement attentatoire au droit à la vie privée et familiale.

Les non-vaccinés verront ainsi leur vie sociale (amicale, amoureuse ou familiale) fortement handicapées et restreintes, tant ils seront nécessairement privés de la possibilité d'accéder notamment aux restaurants ou de prendre un train de longue distance pour rejoindre leurs proches, sauf à démontrer l'existence d'un motif impérieux d'ordre médical ou familial...

Se trouvant dans l'impossibilité de faire état d'un test de dépistage négatif de moins de 24 heures, ils pourront être privés d'un certain nombre des cérémonies privées et familiales se déroulant dans un lieu accessible au public, à savoir notamment une cérémonie de mariage dans une salle des fêtes communales par exemple.

S'agissant des plus jeunes et des enfants, alors même que plusieurs professionnels, y compris le Défenseur des droits, alertent sur la dégradation de leur santé mentale et psychique, directement causés par le caractère extrêmement anxiogène de la gestion sociale, médiatique et gouvernementale de la crise sanitaire actuelle¹⁵, l'instauration du « passe vaccinal » n'aura d'autres effets que de les plonger dans un isolement social, culturel et démocratique absolument terrifiant, du fait de l'ostracisme subi par leurs parents non vaccinés qui les affectera mécaniquement.

S'il appartient en effet au législateur d'assurer l'effectivité de l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé, les mesures prises au nom de cet objectif ne peuvent défier le sens commun et le consensus scientifique.

Or, il en va, en ce sens, de la notion même de « santé » ou de « la bonne santé ».

¹³ <https://www.youtube.com/watch?v=J0FhC5DU4fQ>

¹⁴ https://www.liberation.fr/france/2020/11/24/effets-secondaires-du-vaccin-h1n1-les-indemnisations-trainent_1806453/

¹⁵ <https://www.defenseurdesdroits.fr/fr/rapports-annuels/2021/11/rapport-annuel-enfant-sante-mentale-le-droit-au-bien-etre>

BIRDIELEX

C A B I N E T D ' A V O C A T

A cet effet, il existe un consensus autour de la définition de cette notion donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), laquelle indique que « *la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité.* »¹⁶

Compte tenu de la teneur particulièrement alarmante du rapport 2021 du Défenseur des droits portant sur la santé mentale des enfants, il est inenvisageable d'imaginer la manière dont l'instauration du « passe vaccinal », dans toute sa raideur, peut contribuer à assurer l'effectivité de l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé des enfants et des jeunes de 16 ans ou moins visés par le texte de loi en exman.

Le législateur a manifestement failli à opérer une conciliation équilibrée entre l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé et le respect de la vie privée et familiale de tous, en particulier des personnes non-vaccinés.

Il conviendra donc que vous déclariez les dispositions de l'article 1, instaurant un « passe vaccinal », contraire à la constitution.

1.2. Sur le droit à la liberté d'aller et venir

(i) *En droit*

Il est constant que la liberté d'aller et venir constitue une liberté à valeur constitutionnelle, découlant des articles 2 et 4 de la DDHC (Décision n° 99-411 DC du 16 juin 1999).

Votre jurisprudence a toujours affirmé que le respect de cette liberté fondamentale est garanti à la fois par l'autorité judiciaire et par les juridictions administratives.

Il n'est pas inutile de rappeler que la liberté d'aller et venir implique la faculté de circuler librement sur le territoire national, de le quitter et d'y revenir.

Elle peut parfaitement faire l'objet d'un certain nombre de limitations, notamment au regard de la nécessaire sauvegarde de l'ordre public.

En tout état de cause, il appartient au législateur d'assurer la conciliation entre l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé et le respect de la liberté d'aller et venir, en veillant à la nécessité et l'adéquation de la mesure, ainsi qu'à sa proportionnalité.

¹⁶ <https://www.who.int/fr/about/governance/constitution>

BIRDIELEX

C A B I N E T D ' A V O C A T

(ii) *En l'espèce*

L'article 1 de la loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire prévoit un « passe vaccinal », sauf en cas d'urgence, pour les déplacements de longue distance par transports publics interrégionaux au sein de l'hexagone, de la Corse et des collectivités d'outre-mer (TGV, Intercités, trains de nuit et avions).

Sans reprendre les éléments développés ci-avant et qui trouvent parfaitement à s'appliquer en l'espèce, il convient toute de même d'ajouter les points ci-après.

Eu égard aux données de santé publique disponibles à tous, il est illusoire de chercher à « confiner », sans le dire expressément¹⁷, les personnes non-vaccinées, en espérant que leur « disparition » sur l'espace publique ou, du moins, leur mise à l'écart, constituerait un gage de protection pour la population vaccinée et, partant, un facteur de décongestion d'une prétendue pression que ces nouveaux parias de la République font peser sur l'hôpital (dont ils demeurent pourtant les primo contribuables, au même titre que leurs concitoyens vaccinés).

S'agissant du gage que le Gouvernement chercherait vainement à donner à la population vaccinée, les chiffres lui donnent tort, tant il est avéré que les vaccinés peuvent se contaminer allégrement et peuvent, malheureusement, se retrouver en soins critiques.

Les cas du Danemark¹⁸ et d'Israël, des pays ayant un très fort taux de couverture vaccinal, sont particulièrement éloquents sur ce point.

Le 5 janvier 2022, le docteur Alice DESBIOLLES rappelait d'ailleurs un point capital ¹⁹, à savoir qu'il « *est plus qu'urgent d'arrêter de chercher des coupables dans cette crise, entre les citoyens. Au début, c'était ceux qui ne respectaient pas le confinement, puis ceux qui ne respectaient pas les gestes barrières ou qui ne portaient mal le masque, ensuite c'étaient les enfants ; maintenant, ce sont les non-vaccinés. Je pense que demain, ce seront les enfants non-vaccinés. Il faut cesser tout cela et se rappeler que les seuls coupables sont les facteurs qui ont contribué à l'émergence et à la diffusion de cet agent infectieux* ».

Le 13 janvier 2022, le docteur Gérard KIERZEK, médecin urgentiste, consultant santé de TF1 et LCI, et directeur médical de Doctissimo, rajoutait, dans un interview au magazine Valeurs Actuelles, qu'il « *n'y a aucun argument qui permette de dire que les non-vaccinés mettent en danger les autres – et quand bien même, il serait de notre devoir de les soigner. Sur la base d'éléments factuels erronés, on a glissé de l'éthique à la morale* »

Sur la pression immodérée que les non-vaccinés feraient prétendument peser sur l'hôpital, en particulier dans les services de réanimation, il convient, là encore, de laisser les acteurs du terrain nous donner leur avis.

¹⁷ A l'exception du Président de la République, Monsieur Emmanuel MACRON, qui s'est affranchi de ses obligations constitutionnelles, au sens de l'article 5 de la Constitution du 4 octobre 1958, en insultant publiquement une partie de ses concitoyens et les mettant au ban de la République.

¹⁸ <https://www.lindependant.fr/2022/01/17/covid-le-danemark-assouplit-ses-restrictions-puis-enregistre-un-nouveau-record-du-nombre-de-contaminations-quotidiennes-ce-lundi-10051728.php>

¹⁹ <https://www.youtube.com/watch?v=kMiqjwIOAe8>

BIRDIELEX

C A B I N E T D ' A V O C A T

Le docteur Gérard KIERZEK affirme, toujours dans le même interview dans Valeurs Actuelles, que « *La vision de l'hôpital submergé par les non-vaccinés est un fantasme total. L'hôpital n'est pas saturé, en tout cas pas plus que d'habitude. On impute aux non-vaccinés la responsabilité d'une crise structurelle qui dure depuis des années, pour ne pas dire des décennies.*

Nous ne traversons pas une crise du Covid mais une crise de l'hôpital due à gestion des ressources humaines et un management désastreux. L'hôpital est géré en flux tendus par des directeurs qui cherchent à le rentabiliser en maintenant un taux d'occupation de lits de 100%. Cela était établi dans un rapport dès 2017 pour les réas par exemple.

On parle des opérations déprogrammées comme si cela était la faute de non-vaccinés alors que c'est un problème de ressources humaines. Pour faire des économies, on a tiré sur la corde, surexploité le personnel, considéré les infirmières comme corvéables et négligés leurs conditions de travail. les soignants ont donc fui l'hôpital et font défaut à chaque épidémie hivernal, c'est pourquoi on sollicite le personnel du bloc opératoire...Mettre tout cela sur le dos du Covid est un moyen de se dédouaner de toute responsabilité sur la gestion de ces dernières années. »

Ses propos font d'ailleurs écho aux sons de cloche du Professeur Michaël PEYROMAURE²⁰, rappelant que « *les services de médecine et de réanimation sont toujours ou quasiment toujours saturés, chaque hiver en tout cas, à cause des autres maladies infectieuses que le Covid. C'est quelque chose que nous connaissons. La vraie question est de savoir si la montée en flèche de l'épidémie va se traduire par une saturation des patients Covid au détriment des autres.*

En France, il y a assez peu de non-vaccinés (90% des adultes en France sont vaccinés), et même s'il y a par-ci par-là des gens réfractaires aux vaccins. Je crois qu'il faut attribuer le délitement de l'hôpital à tous nos politiques, à tous nos gouvernants, successifs, de droite ou de gauche et du centre, qui n'ont rien fait pour sauver cette institution. Toutes les mesures prises ces dernières années sont allées dans le même sens : une gestion très comptable, très rigides, le pouvoir donné à l'administration, la mise au pas des soignants, la mise à l'écart de notre mission de soins. »

Ces éléments ne peuvent qu'interroger : pourquoi imposer un « passe vaccinal » à une personne non-vaccinée afin qu'elle empreinte les trains de longue distance, tout en lui laissant toute latitude pour recourir aux transports du quotidien (TER, RER, Transilien, métros et bus) sans aucun dispositif dit « sanitaire » ou « vaccinal » ? Comment justifier un tel différentiel de mesures prétendument sanitaires alors même que les données de contamination ne plaident nullement pour une telle discrimination ?

La schizophrénie du législateur, derrière lequel se cache le visage du Gouvernement, n'est due ni à une simple inconséquence, nécessairement excusable, ni à une mansuétude imméritée à l'égard de ceux à qui le Premier ministre a clairement indiqué vouloir « *faire peser le plus possible la contrainte* »²¹, mais elle est plutôt la traduction de la crainte, à juste titre, du législateur de voir l'intégralité de son texte de loi censurer par votre Conseil.

²⁰ <https://www.youtube.com/watch?v=CoDVIg2kYzY>

²¹ https://www.bfmtv.com/politique/gouvernement/covid-19-jean-castex-veut-faire-peser-le-plus-possible-la-contrainte-sur-les-non-vaccines_VN-202112270307.html

BIRDIELEX

C A B I N E T D ' A V O C A T

En tout état de cause, l'atteinte à la liberté d'aller et venir est tellement patente qu'elle a justifié aussitôt une réserve émise par le Conseil d'Etat, dans son avis du 26 décembre 2021, en indiquant :

« [Le Conseil d'Etat] souligne toutefois que l'impossibilité de faire état d'un test de dépistage négatif aura pour effet de priver les personnes non vaccinées de toute possibilité de prendre l'avion ainsi que le train ou le bus pour de longues distances. Elle est de nature à porter une atteinte substantielle à leur liberté d'aller et venir et à leur droit au respect de la vie privée et familiale.

Pour mieux garantir la proportionnalité du dispositif, le Conseil d'Etat suggère d'introduire la possibilité d'admettre la présentation du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19 en cas de déplacement pour des motifs impérieux de nature familiale ou de santé, y compris lorsque ce déplacement ne présente pas un caractère d'urgence faisant obstacle à l'obtention du justificatif de statut vaccinal ou du certificat de rétablissement. » (CE, Avis n°404.676 du 26 décembre 2021).

Votre Conseil constatera pourtant que le projet du Gouvernement, adopté benoîtement par le législateur, a opté pour une stricte exception, rendant illusoire l'équilibre initialement recherché.

Eu égard à l'ensemble de ces éléments, vous conclurez à l'inconstitutionnalité de la stricte restriction des motifs pouvant justifier l'accès à un moyen de déplacement de longue distance.

1.3. Sur l'atteinte portée à la liberté d'entreprendre

(i) *En droit*

Votre juridiction a toujours considéré que la liberté d'entreprendre, issue de l'article 4 de la DDHC, est un principe à valeur constitutionnel, la loi ne pouvant restreindre arbitrairement ou abusivement sa portée (Décision n° 81-132 DC du 16 janvier 1982).

La liberté d'entreprendre implique non seulement la liberté d'accès à une profession, mais aussi la liberté d'exercice de cette profession.

Vous avez opportunément rappelé que la liberté d'entreprendre « n'est ni générale ni absolue », qu'elle « s'exerce dans le cadre d'une réglementation instituée par la loi » et « qu'il est loisible au législateur d'y apporter des limitations exigées par l'intérêt général à la condition que celles-ci n'aient pas pour conséquence d'en dénaturer la portée » (Décision n° 81-132 DC du 16 janvier 1982).

En cas d'instauration d'une mesure attentatoire à cette liberté, votre Conseil veille alors à ce « qu'il n'en résulte pas d'atteintes disproportionnées au regard de l'objectif poursuivi » (Décision n°2012-242 QPC du 14 mai 2012).

BIRDIELEX

C A B I N E T D ' A V O C A T

(ii) *En l'espèce*

L'instauration du « passe vaccinal », par l'obligation déguisée de vaccination qu'elle impose²² et les stricts motifs autorisant la présentation d'un test négatif de dépistage virologique du Covid-19 aux fins d'accéder aux lieux ou aux services concernés par la mesure, restreint considérablement la liberté de mouvement, d'actions et d'exercice des personnes non-vaccinées.

Elle pose par ailleurs un problème à un certain nombre d'acteurs économiques, tels que des commerciaux itinérants, ainsi qu'un certain nombre d'auxiliaires de justice, notamment les avocats.

Il en résulte ainsi qu'un avocat non-vacciné ne pourra faire état d'un test négatif de dépistage virologique du Covid-19 pour recourir à un train de longue distance à des fins professionnelles.

Il en ira de même pour un huissier de justice se trouvant dans l'impossibilité de réaliser un acte non restreint à une sectorisation géographique et exigeant un déplacement, parfois urgent, via un TGV ou un avion.

S'agissant d'un avocat, le handicap porté à sa liberté d'exercice impacte un certain nombre des droits garantis, notamment le droit à l'assistance d'un défenseur, lequel trouve sa plus forte nécessité en droit pénal.

En effet, l'article 6 §3 de la Convention Européenne de Sauvegarde des Droits de l'Homme (CESDH) consacre le droit à l'assistance en matière pénale. La Cour de cassation a dès lors jugé que l'accès au juge avec l'assistance d'un défenseur constituait un droit constitutionnel (**Cass. Ass.plen, 30 juin 1995, 94-20.302, Publié au bulletin**).

Dans le droit fil de cette noble pensée, votre juridiction n'a pas hésité à déclarer contraire à la constitution l'article 708-8862 du code de procédure pénale, créé par la loi du 14 avril 2011, lequel accordait la faculté au juge de la liberté et de la détention ou au juge d'instruction de restreindre le libre choix de l'avocat dans le cadre de l'assistance lors de gardes à vue en matière de terrorisme (**Décision n° 2011-223 QPC du 17 février 2012**).

Or, l'instauration du « passe vaccinal », pour les avocats non-vaccinés notamment, reviendra, *de facto*, à territorialiser leur activité, à charge pour eux de disposer d'une voiture, au mépris des considérations écologiques pourtant chères au législateur, aux fins de s'efforcer de satisfaire à une désignation *intuitu personae*, en particulier en matière pénale.

On perçoit ainsi qu'une telle restriction serait nécessairement un facteur de discrimination injustifiable entre avocats, mais également et plus généralement entre plusieurs acteurs économiques exerçant une activité libérale.

Il existe donc une impérieuse nécessité à ce que votre juridiction examine tant la constitutionnalité du « *passé vaccinal* » que la stricte restriction des motifs pouvant autoriser la présentation d'un test négatif de dépistage virologique de Covid-19, et cela au regard de la liberté d'entreprendre.

²² Le ministre de la santé, Monsieur VERAN, l'a reconnu dans une interview à la chaîne Brut : « *Le pass vaccinal est une forme déguisée d'obligation vaccinale* » - <https://www.ladepeche.fr/2021/12/23/pass-vaccinal-le-revirement-de-macron-divise-dans-la-majorite-10009598.php>

BIRDIELEX

C A B I N E T D ' A V O C A T

2. Sur l'atteinte découlant de l'article 13

(i) *En droit*

Votre juridiction a toujours prêté une attention particulière à l'incompétence négative, laquelle est entendue comme la méconnaissance par le législateur de sa propre compétence telle que résultant de l'article 34 de la Constitution (Décision n°75-56 DC du 23 juillet 1975 ; Décision n°98-405 DC du 29 décembre 1998 ; Décision n°2008-564 DC du 19 juin 2008).

Le cas échéant, votre contrôle porte alors sur l'absence de tout risque d'arbitraire dans la marge de manœuvre octroyée par le législateur au pouvoir réglementaire ou aux autorités administratives indépendantes ou juridictionnelles (Décision n°2006-540 DC 27 juillet 2006).

(ii) *En l'espèce*

L'article 13, I, du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire adoptée le 16 janvier 2022 est ainsi rédigé :

« I. Afin de faire face aux conséquences de certaines mesures prises à l'échelle locale ou nationale pour limiter la propagation de l'épidémie de covid-19, le Gouvernement est autorisé à prendre par voie d'ordonnance, dans les conditions prévues à l'article 38 de la Constitution, dans un délai de trois mois à compter de la promulgation de la présente loi, toute mesure relevant du domaine de la loi simplifiant et adaptant les conditions dans lesquelles les assemblées et les organes dirigeants collégiaux des personnes morales de droit privé et autres entités se réunissent et délibèrent ainsi que les règles relatives aux assemblées générales et, le cas échéant, à les étendre et à les adapter aux collectivités mentionnées à l'article 72-3 de la Constitution.

Le projet d'ordonnance pris sur le fondement du présent I est dispensé de toute consultation obligatoire prévue par une disposition législative ou réglementaire.

Un projet de loi de ratification est déposé devant le Parlement dans un délai de trois mois à compter de la publication de l'ordonnance prise sur le fondement du présent I.»

Le II du même article précise le champ d'application du domaine d'intervention accordé au Gouvernement, à savoir « les personnes morales et entités dépourvues de personnalité morale de droit privé ».

Ces dispositions, par leur généralité et leur étendue (notamment les collectivités), confèrent au pouvoir réglementaire une très large marge de manœuvre d'agir sans un contrôle a priori du législateur.

BIRDIELEX

C A B I N E T D ' A V O C A T

En outre, compte tenue de la proximité de l'élection présidentielle (du 10 au 24 avril prochain) et des risques particulièrement élevés d'instrumentalisation politique qu'une telle latitude accordée à l'exécutif peuvent donner lieu, il importe d'inciter prestement le législateur de préciser les limites des mesures réglementaires pouvant être prises, surtout s'agissant « *des règles relatives [...] aux collectivités mentionnées à l'article 72-3 de la Constitution.* », et de la nécessaire réduction du délai de 3 mois, au terme duquel une reddition de compte est censé intervenir par une simple loi de ratification, à un plus bref délai.

A l'aube de la crise sanitaire, Monsieur Philippe Bas, ancien président de la commission des lois, aujourd'hui questeurs du Sénat, s'exprimait ainsi, lors du Grand atelier des avocats organisé par le Conseil national des barreaux (CNB) les 28 et 29 octobre 2020²³ : « *Si aujourd'hui nous ne refuserons pas au gouvernement les moyens d'action qu'il nous réclame* », « *nous sommes dans un contexte d'incertitude sur leur efficacité* », et c'est là « *l'enjeu le plus crucial* » : « *si nous acceptons toutes ces restrictions, encore faut-il que cela en vaille la peine* ». « *Il est essentiel de ne pas s'habituer aux dérogations* ».

Force est de reconnaître que nous ne sommes plus en 2020, où le tâtonnement pouvait encore être jugée compréhensible.

La somme de connaissances et des données disponibles actuellement, conjuguée aux vives inquiétudes de nos concitoyens sur la qualité et le fonctionnement de nos institutions publiques^{24 25} ne justifient aucunement ce curieux abandon de compétence du législateur au profit du Gouvernement, encore moins l'économie du débat démocratique que peut légitimement susciter toutes mesures réglementaires prises par ce dernier pendant le délai d'autorisation accordée.

Pour toutes ces raisons et ceux que vous relèverez d'office, l'article 13 de la loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire doit être déclaré contraire à la Constitution.

²³ Crise sanitaire : le rôle des parlementaires face aux restrictions des libertés fondamentales, Lextenso

²⁴ <https://www.ladepeche.fr/2021/12/11/presidentielle-pour-les-francais-la-democratie-fonctionne-mal-et-sest-degradee-depuis-2017-9986465.php>

²⁵ <https://www.rtl.fr/actu/politique/pourquoi-la-france-est-elle-classee-parmi-les-democraties-defaillantes-7900000356>



Observations du Conseil national des barreaux sur la loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique
Affaire 2022-835 DC

Monsieur le Président,
Mesdames et Messieurs les membres du Conseil constitutionnel,

Les 17 et 18 janvier 2022, le Conseil constitutionnel a été saisi à deux reprises de la loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique adoptée en dernière lecture par l'Assemblée nationale le 16 janvier (aff. 2022-835 DC).

Le Conseil national des barreaux a l'honneur d'intervenir devant le Conseil constitutionnel afin de présenter des observations sur le projet de loi voté le 16 janvier 2022 renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le Code de la santé publique, à la suite de la résolution adoptée lors de son assemblée générale du 14 janvier 2022 par laquelle il a formulé les réserves qu'appelle selon lui le texte qui vous est déféré (v. annexe de la présente contribution).

Le Conseil national des barreaux est un établissement d'utilité publique doté de la personnalité morale créé par la loi¹ et représentant la profession d'avocat notamment auprès des pouvoirs publics. Depuis 2004, il est à plusieurs reprises intervenu devant vous dans le cadre du contrôle a priori² ou a posteriori³ de la loi.

Par la présente contribution extérieure le Conseil national des barreaux soumet au Conseil constitutionnel les griefs suivants.

I- SUR LA DETENTION D'UN PASSE VACCINAL OBLIGATOIRE POUR LES DEPLACEMENTS INTERREGIONAUX SAUF MOTIF IMPERIEUX D'ORDRE FAMILIAL OU DE SANTE

- *Violation de la liberté fondamentale d'exercer un recours effectif devant une juridiction dans des conditions assurant un respect des droits de la défense et du droit au procès équitable, de l'article 16 de la DDHC, de l'article 13 de la CESDH et de l'article 47 de la Charte des Droits fondamentaux de l'Union Européenne*

L'alinéa 8 de l'article 1^{er} est ainsi libellé :

« Après le mot : « sauf », la fin du e du même 2^o est ainsi rédigée : « motif impérieux d'ordre familial ou de santé, sous réserve de présenter le résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19. Le présent e n'est pas applicable en cas d'urgence faisant obstacle à l'obtention du justificatif requis ; ».

Le dispositif établi par cet alinéa réduit à la seule hypothèse d'un motif impérieux d'ordre familial ou de santé la faculté dérogatoire de ne pas présenter un justificatif de statut vaccinal pour emprunter les transports de longue distance.

¹ Article 21-1 de la loi n° 71-1130 du 31 décembre 1971 modifiée portant réforme de certaines professions judiciaires et juridiques.

² Parmi les 11 contributions extérieures du Conseil national des barreaux, nous citerons par exemple celles qui vous ont été adressées dans les affaires suivantes : 2004-492 DC, 2005-520 DC, 2007-554 DC, 2010-624 DC, 2013-679 DC, 2013-685 DC, 2014-707 DC.

³ Dans le cadre du contentieux QPC, vous avez reconnu la qualité d'intervenant volontaire au Conseil national des barreaux dans les affaires suivantes : 2011-171 QPC et 2011-178/179 QPC.

Cette limitation stricte laisse hors de son champ la faculté de se rendre à la convocation d'une juridiction ou d'une autorité administrative ou chez un professionnel du droit pour un acte ou une démarche qui ne peuvent être réalisés à distance, ainsi que pour l'exercice par les professionnels du droit tels les avocats, de leur ministère concourant à l'exercice des droits de la défense. Ce silence de la loi constitue également une incompétence négative sanctionnable, outre qu'il va désorganiser le fonctionnement de la justice.

Or, le juge des référés du Conseil d'Etat a déjà eu l'occasion de juger que l'absence de dérogation à l'un des dispositifs prévus dans le cadre de la crise sanitaire qui mettait obstacle à l'exercice d'une telle liberté devait être regardé comme attentatoire à la liberté fondamentale d'exercer un recours effectif devant une juridiction dans des conditions assurant un respect effectif des droits de la défense et du droit à un procès équitable (Ord. CE du 3 mars 2021, n°449.764).

Le droit constitutionnel au recours juridictionnel effectif est fondé sur l'article 16 de la Déclaration de 1789 (Cons. const., 21 janv. 1994, n°93-335 DC, consid. 4) d'où il « ressort » (Cons. const., 17 mai 2013, n°2013-311 QPC, consid. 3. – Cons. const., 29 déc. 2013, n°2013-685 DC, consid. 123). Il constitue un droit à la garantie des droits et libertés fondamentaux (Cons. const., 13 août 1993, n°93-325 DC, consid. 3) puisqu'il est l'instrument de « *la garantie effective des droits des intéressés* » (Cons. const., 28 juill. 1989, n°89-261 DC, consid. 29), et l'une des modalités d'exercice des droits de la défense (Cons. const., 23 juill. 2010, n°2010-15/23 QPC, consid. 8. – Cons. const., 13 juill. 2011, n°2011-153 QPC, Samir A., consid. 7), évidemment invocable devant le Conseil constitutionnel (Cons. const., 30 juill. 2010, n°19/27 QPC, Épx P. et a., consid. 9).

De jurisprudence constante « *il résulte de cette disposition, qu'il ne doit pas être porté d'atteintes substantielles au droit des personnes intéressées d'exercer un recours effectif devant une juridiction* » (Cons. const., 23 juill. 1999, n°99-416 DC, consid. 38. – Cons. const., 25 nov. 2011, n°2011-198 QPC Albin R., consid. 3).

Or, tel est le cas du dispositif énoncé à l'alinéa 8 de l'article 1 du projet de loi.

Lors de la séance du 4 janvier 2022, le Ministre de la Santé a cru pouvoir indiquer pour s'opposer à un amendement visant à rétablir la liberté fondamentale d'exercer un recours effectif et le respect des droits de la défense, que : « *Les motifs impérieux seront définis par voie de circulaire et non par la loi, sinon ce qui n'y figurerait pas ne pourrait pas être considéré comme un motif impérieux. Tout ce que je peux vous indiquer, c'est que la nécessité de se rendre à une convocation judiciaire en fera partie. C'était déjà un motif de sortie pendant le confinement* »

En l'espèce, les dispositions contestées de l'article 1 de la loi déferée méconnaissent, en restreignant de manière injustifiée et disproportionnée la liberté d'aller et de venir, le droit à un recours juridictionnel effectif.

Ainsi le texte du projet de loi ne réservant que les motifs impérieux d'ordre familial ou de santé ne laisse à l'autorité réglementaire aucune latitude pour énoncer d'autres motifs impérieux qui n'en relèveraient pas. D'ailleurs, s'agissant d'une atteinte portée à l'exercice d'une liberté fondamentale, seul le législateur aurait eu compétence le cas échéant pour ce faire.

Il doit ici être souligné que c'est non pas sur l'initiative propre du Gouvernement, mais sur sa condamnation prononcée par le Conseil d'Etat le 3 mars 2021 (Ord. CE du 3 mars 2021, n°449.764) à la demande du Conseil national des barreaux et de nombreux barreaux, que le droit de se rendre sans restriction chez un professionnel du droit et notamment un avocat, pour un acte ou une démarche ne pouvant pas être réalisé à distance, a été rétabli en raison de l'atteinte grave et manifestement illégale que sa suppression portait à la liberté fondamentale d'exercer un recours effectif devant une juridiction.

Il doit encore être souligné que l'atteinte portée par l'obligation vaccinale au libre accès, par les citoyens, à l'exercice d'une activité professionnelle n'ayant fait l'objet d'aucune limitation légale, qui constitue une liberté publique, ne peut résulter que du législateur (CE Ass, 7 juillet 2004, Ministre de l'intérieur c. Benkerrou, n°255136), le pouvoir réglementaire n'ayant compétence que pour déterminer les conditions de mise en œuvre



de cette obligation et les conséquences qui en résulteraient pour les personnes qui ne la respecteraient pas (CE Ass. 12 décembre 1953, Union nationale des associations familiales, p. 545 ; Section, 16 juin 1967, Ligue nationale pour la liberté des vaccinations, p. 259 ; CE, Ass, 3 mars 2004, ALIS, n°22291).

Pour l'ensemble de ces raisons, l'alinéa 8 de l'article 1^{er} du projet de loi voté par l'Assemblée Nationale tel qu'il est déféré au Conseil constitutionnel, est contraire à la constitution.

II- SUR LA POSSIBILITE, POUR LES PERSONNES CHARGÉES DE CONTRÔLER LES PASSES VACCINAUX, DE VÉRIFIER LA CONCORDANCE DE L'IDENTITE DE LEUR DETENTEUR EN CAS DE DOUTE SUR LES DOCUMENTS PRODUITS

➤ *Violation de l'article 12 de la DDHC et de l'article 34 de la Constitution*

La loi adoptée prévoit dans le 25^{ème} alinéa de l'article 1 que les personnes et services autorisés à contrôler le passe vaccinal pourront procéder à un contrôle d'identité « *lorsqu'il existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente* ». Ils pourront ainsi demander « *à la personne concernée de produire un document officiel comportant sa photographie afin de vérifier la concordance entre les éléments d'identité mentionnés sur ces documents. Les personnes et services autorisés, dans le cadre du présent alinéa, à demander la production d'un document officiel comportant la photographie de la personne ne sont pas autorisés à conserver ou à réutiliser ce document ou les informations qu'il contient, sous peine des sanctions prévues au dernier alinéa du E du présent II* ».

Les personnes et services autorisés visés par cet alinéa sont ceux auquel renvoie le 4^{ème} alinéa du point J de l'article 1^{er} de la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021, selon lequel « *un décret détermine, après avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés, les modalités d'application du présent II, notamment les personnes, ainsi que leurs modalités d'habilitation, et services autorisés à procéder aux contrôles au titre des 1^o et 2^o du A, ainsi que les conditions dans lesquelles les systèmes d'information constitués au sein des Etats membres de l'Union européenne sont reconnus comme supports de présentation de ces documents.* »

Ces dispositions contreviennent doublement à la Constitution. D'une part, elles délèguent à des personnes privées et publiques incompétentes la possibilité de procéder à un contrôle d'identité en méconnaissance de l'article 12 de la DDHC de 1789 (A). D'autre part, elles violent l'article 34 de la Constitution en déléguant au pouvoir réglementaire la compétence appartenant au législateur pour désigner les personnes et les services autorisés à effectuer lesdits contrôles (B).

A) Permettre à des personnes privées et publiques de contrôler l'identité des détenteurs d'un passe vaccinal viole l'article 12 de la DDHC

Selon l'article 12 de la Déclaration de 1789, « *la garantie des droits de l'Homme et du Citoyen nécessite une force publique : cette force est donc instituée pour l'avantage de tous, et non pour l'utilité particulière de ceux auxquels elle est confiée* ». Il en résulte l'interdiction d'investir des personnes privées de compétences de police administrative générale inhérentes à l'exercice de la « force publique » nécessaire à la garantie des droits. Cette exigence constitue un principe inhérent à l'identité constitutionnelle de la France (décision n° 2021-940 QPC du 15 oct. 2021, § 15 ; décision n° 2011-625 DC du 10 mars 2011, cons. 18-19, 64-66). Cela signifie donc que qu'une disposition législative déléguant des fonctions régaliennes à des personnes privées n'est pas conforme à la Constitution.

En l'espèce, la disposition en cause organise la délégation à des personnes privées et publiques, y compris des entreprises, d'une compétence de police, à savoir le contrôle de l'identité des personnes.



En effet, il s'agit de permettre à des personnes privées et publiques, lorsqu'elles vérifient la validité d'un passe vaccinal et qu'elles considèrent qu'il « *existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente* », de demander « *à la personne concernée de produire un document officiel comportant sa photographie afin de vérifier la concordance entre les éléments d'identité mentionnés sur ces documents* ».

Tous les éléments d'un contrôle d'identité sont ainsi réunis (sauf un) alors que les personnes habilitées à y procéder par la loi n'en ont pas le droit aux termes de la Constitution :

- *Un motif*: vérifier qu'il n'y a pas de fraude en matière de passe vaccinal.

Cependant, il doit être observé que la sanction de la fraude appartient à l'autorité judiciaire et non aux personnes privées et est prévue par l'alinéa 34 de l'article 1 de la loi déferée.

- *La production d'un document officiel*.

L'alinéa 25 de l'article 1 de la loi déferée donne la possibilité à une personne privée de demander à voir, et donc de vérifier, un « *document officiel comportant (une) photographie* », c'est-à-dire délivré par l'Etat (carte nationale d'identité, passeport, permis de conduire), et attestant de l'identité de la personne en cause.

- *L'objet du contrôle* : vérifier l'identité d'une personne.

En l'espèce, il s'agit de savoir si l'identité mentionnée sur la passe vaccinale contrôlée par une personne privée est la même que celle figurant sur un document attestant de l'identité du détenteur du passe vaccinal.

Il sera rappelé ici que le Conseil d'Etat, dans son avis du 19 juillet 2021 sur le projet de loi relatif à l'adaptation de nos outils de gestion de la crise sanitaire (n° 403.629) devenu la loi n° 2021-1040 du 5 août 2021 relative à la gestion de la crise sanitaire, avait appelé l'attention sur le fait que la loi ne devait pas porter une atteinte disproportionnée au droit au respect de la vie privée des personnes contrôlées notamment « *en les contraignant à (...) dévoiler très fréquemment leur identité dans les activités de la vie quotidienne* ».

Quant à l'élément manquant, il relève de l'évidence : la personne privée ou publiques se livrant au contrôle d'identité prévu par la loi déferée ne dispose d'aucune compétence pour y procéder.

Pourtant, demander la production d'un « *document officiel comportant (une) photographie* », afin de vérifier une « *concordance* », revient à contrôler et à s'assurer de l'identité de la personne en cause par une personne qui n'y est pas habilitée par la loi.

A cet égard, dans votre décision n° 2021-824 DC du 5 août 2021, vous n'aviez validé les dispositions subordonnant l'accès à certains lieux, établissements, services ou événements à la présentation d'un « passe sanitaire », qu'en insistant sur le fait que « *le contrôle de la détention d'un des documents nécessaires pour accéder à un lieu, établissement, service ou événements ne peut être réalisé que par les forces de l'ordre ou par les exploitants de ces lieux, établissements, services ou événements. En outre, la présentation de ces documents est réalisée sous une forme ne permettant pas « d'en connaître la nature » et ne s'accompagne d'une présentation de documents d'identité que lorsque ceux-ci sont exigés par des agents des forces de l'ordre* » (§ 45, c'est nous qui soulignons).

Enfin, et en tout état de cause, les dispositions en cause n'organisent pas non plus une mission de surveillance de l'espace public pour laquelle le Conseil constitutionnel a admis, dans le cadre de réserves d'interprétation, que des agents agréés ou des agents de sécurité privée pouvaient assister les forces police nationale ou des officiers police judiciaire (décision n° 2017-695 QPC du 29 mars 2018, § 27 ; décision n° 2021-817 DC du 20 mai 2021).

En effet, dans le cas présent, il s'agit d'un contrôle pour l'accès à des lieux privés ou publics effectué par leurs propriétaires.



L'ensemble de ces éléments disqualifie la disposition contestée au regard de l'article 12 de la DDHC de 1789, ce qui doit conduire à sa censure.

B) La loi viole l'article 34 de la Constitution en déléguant au pouvoir réglementaire la compétence appartenant au législateur pour désigner les personnes et les services autorisés à effectuer les contrôles d'identité

Aucun décret n'a procédé à la désignation des personnes ou services visés consécutivement à la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire.

Une telle désignation par décret aurait d'ailleurs été illégale faute pour le législateur de pouvoir déléguer sa compétence sur un tel point

Par ailleurs, la compétence législative exclusive pour fixer les règles concernant la procédure pénale couvre non seulement la phase de jugement par les juridictions pénales (Cons. const., décision n° 2009-590 DC du 22 oct. 2009, cons. 13-14), mais également, en amont, la phase d'enquête et d'instruction (Cons. const., décision n° 92-172 L du 29 déc. 1992, cons. 2).

De plus, au nombre des règles concernant la procédure pénale figurent notamment la détermination des catégories de personnes compétentes pour constater les infractions aux dispositions pénalement sanctionnées, en rassembler les preuves et en rechercher les auteurs, ainsi que les modalités suivant lesquelles elles exécutent leurs missions (Cons. const., décision n° 90-281 DC du 27 déc. 1990, cons. 7. ; Cons. const., décision n° 92-172 L du 29 déc. 1992, cons. 1. ; CE, 30 déc. 2003, n° 245702, *Union nationale CGT des affaires sociales* : JurisData n° 2003-066363).

Or la désignation des personnes et services autorisés visé à l'alinéa 25 de l'article 1er constitue bien la désignation des personnes qui auraient à relever des infractions aux dispositions pénalement sanctionnées qui sont d'ailleurs développées et aggravées par le projet de loi.

Dans ces conditions, aucune délégation du législateur ne pouvait intervenir sur ce point sauf à violer l'article 34 de la Constitution.

Il résulte de l'ensemble de ces éléments que l'alinéa 25 de l'article 1er du projet de loi déféré au Conseil constitutionnel est contraire à la Constitution et doit être censuré.

III- SUR L'EXTENSION AU PREFET DE L'ACCES AUX DONNEES DE SANTE

➤ *Violation de l'article 34 de la Constitution*

L'article 16 du projet de loi est ainsi libellé :

« L'article 11 de la loi n° 2020-546 du 11 mai 2020 prorogeant l'état d'urgence sanitaire et complétant ses dispositions est ainsi modifié : 1° Après le 5° du II, il est inséré un 6° ainsi rédigé : « 6° L'adaptation, à partir des dates et résultats des examens de dépistage virologique, de la durée des mesures de mise en quarantaine ou de placement et de maintien en isolement prévues aux 3° et 4° du I de l'article L. 3131-15 du code de la santé publique et au 2° du I de l'article L. 3131-1 du même code. » ; 2° Après la deuxième phrase du premier alinéa du III, est insérée une phrase ainsi rédigée : « Les agents spécialement habilités des services préfectoraux peuvent recevoir les données strictement nécessaires à la poursuite de la finalité mentionnée au 6° du II du présent article. »



Ce dispositif a pour finalité de permettre à des « *agents spécialement habilités des services préfectoraux* », en vue de « *l'adaptation, à partir des dates et résultats des examens de dépistage virologique, de la durée des mesures de mise en quarantaine ou de placement et de maintien en isolement* », de recevoir des données issues du SI-DEP, leur permettant de remplir cette mission.

En d'autres termes, le dispositif vise à permettre à des agents de l'administration préfectorale de disposer des données de santé des citoyens pour décider de la mise en place et de la durée de leur mise en quarantaine ou de leur placement et maintien en isolement.

Il est constant que ces mesures de mise en quarantaine et de placement à l'isolement constituent des atteintes majeures au droit et libertés fondamentaux notamment à la liberté d'aller et venir, au droit au respect de la vie privée et familiale.

Or, le projet de loi ne définit d'aucune manière les modalités des désignations des « *agents spécialement habilités des services préfectoraux* » concernés et le renvoi à la notion de données « *strictement nécessaire à la poursuite de la finalité* » est d'une imprécision telle qu'elle ne garantit en aucun cas la préservation de ces libertés.

Par surcroît, il n'est en aucun cas prévu ni garanti que les données ainsi recueillies et dont le périmètre est insuffisamment déterminé, ne pourront être utilisées à d'autres fins par l'administration.

Le texte du projet de loi qui laisse à l'appréciation des « *agents spécialement habilités des services préfectoraux* » l'initiative d'établir les mesures de mise en quarantaine et de placement en isolement n'a pas fixé des conditions propres à assurer que ces mesures ne seront mises en œuvre que dans les cas où elles sont adaptées, nécessaires et proportionnées à l'état des personnes affectées ou susceptibles d'être affectées par la maladie à l'origine de la catastrophe sanitaire (Cons., Const. 11 mai 2020, n°2020-800 DC, cons. 40).

Faute par le législateur d'avoir exercé sa compétence dans tous les champs sur lesquels il lui incombait de légiférer, il a, ici encore, exposé le projet de loi au grief d'incompétence négative, violant ainsi l'article 34 de la Constitution.

Pour l'ensemble de ces raisons, l'article 16 du projet de loi voté par l'Assemblée Nationale tel qu'il est déféré au Conseil constitutionnel, est contraire à la constitution.

Fait à Paris le 19 janvier 2022,

Le Conseil national des barreaux

Annexe :

Résolution du Conseil national des barreaux adoptée lors de son assemblée générale du 14 janvier 2022

RESOLUTION DU CONSEIL NATIONAL DES BARREAUX

RÉSOLUTION RELATIVE AU PROJET DE LOI RENFORÇANT LES OUTILS DE GESTION DE LA CRISE SANITAIRE ET MODIFIANT LE CODE DE LA SANTE PUBLIQUE

Adoptée par l'Assemblée générale du 14 janvier 2022

* *

Le Conseil national des barreaux, réuni en assemblée générale le 14 janvier 2022,

CONNAISSANCE PRISE du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique, soumis à la procédure accélérée, déposé le 27 décembre 2021, à l'Assemblée nationale, et transmis au Sénat, le 6 janvier 2022 ;

REGRETTE une fois encore l'utilisation de la procédure accélérée empêchant un véritable débat et contrôle parlementaire, s'agissant d'un projet de loi mettant en jeu des libertés fondamentales dans le cadre d'une crise sanitaire qui, désormais, n'est plus un péril imminent mais hélas s'inscrit dans la durée ;

CONSTATE que les mesures proposées portent toujours plus atteinte aux droits et libertés fondamentaux et notamment à la liberté d'aller et venir, au droit au secret médical, au droit au respect de la vie privée, à la liberté d'accès au droit et à l'exercice des droits de la défense et aux droits des enfants protégées par la CIDE ;

RAPPELLE que, si la situation de crise exceptionnelle liée à la pandémie de Covid-19 suppose des mesures exceptionnelles, ces dernières doivent se conformer au principe de légalité et être strictement nécessaires, proportionnées et adaptées aux risques sanitaires encourus, que ces mesures doivent, en outre, être entourées de garanties pour assurer une protection contre les risques d'abus, d'arbitraire et de discrimination et qu'elles doivent nécessairement être strictement limitées et encadrées dans le temps et strictement répondre aux nécessités de la lutte contre l'épidémie ;

DENONCE le principe de la délégation du contrôle de concordance entre le passe vaccinal et des documents d'identité aux « exploitants des établissements concernés » en cas de doute sur la personne du porteur, lesquels exerceraient un pouvoir de contrôle d'identité réservé par principe à l'autorité publique, sans que ce contrôle n'obéisse par surcroît à des critères précis, alors qu'il détermine notamment l'exercice de la liberté fondamentale d'aller et venir, y compris à l'égard de mineurs pourtant non soumis à l'obligation de détenir un document d'identité,

S'ALARME du caractère attentatoire au droit au secret médical et au respect de la vie privée de l'accès et de l'utilisation par le préfet et non plus seulement par les autorités médicales, des données de santé contenues dans le système d'information dédié à la lutte contre la Covid 19 alors même qu'aucun argument n'est invoqué dans l'étude d'impact du projet de loi pour justifier une telle extension, qui n'est au surplus assortie d'aucune garantie ;

EXIGE que les exceptions au « *passé vaccinal* » tenant aux « *motifs impérieux d'ordre familial ou de santé* » soient complétées par le législateur afin de permettre qu'il ne soit pas obligatoire pour emprunter les transports de longue distance afin de se rendre à la convocation d'une juridiction ou d'une autorité administrative ou chez un professionnel du droit pour un acte ou une démarche qui ne peuvent être réalisés à distance, ainsi que pour l'exercice par les professionnels du droit tels les avocats, de leur ministère concourant à l'exercice des droits de la défense, une telle exception ressortissant au domaine de la loi ainsi que l'a exprimé le Conseil d'Etat (CE Avis 26/12/2021, al.16) ;



RAPPELLE que c'est non pas sur l'initiative propre du Gouvernement, mais sur sa condamnation prononcée par le Conseil d'Etat le 3 mars 2021 (n°449764) à la demande du Conseil national des barreaux et de nombreux barreaux, que le droit de se rendre sans restriction chez un professionnel du droit et notamment un avocat, pour un acte ou une démarche ne pouvant pas être réalisé à distance, a été rétabli en raison de l'atteinte grave et manifestement illégale que sa suppression portait à la liberté fondamentale d'exercer un recours effectif devant une juridiction ;

RAPPELLE à cet égard que l'atteinte portée par l'obligation vaccinale au libre accès, par les citoyens, à l'exercice d'une activité professionnelle n'ayant fait l'objet d'aucune limitation légale, qui constitue une liberté publique, ne peut résulter que du législateur (CE Ass, 7 juillet 2004, Ministre de l'intérieur c. Benkerrou, n° 255136), le pouvoir réglementaire n'ayant compétence que pour déterminer les conditions de mise en oeuvre de cette obligation et les conséquences qui en résulteraient pour les personnes qui ne la respecteraient pas (CE Ass. 12 décembre 1953, Union nationale des associations familiales, p. 545 ; Section, 16 juin 1967, Ligue nationale pour la liberté des vaccinations, p. 259 ; CE, Ass, 3 mars 2004, ALIS, n° 22291).

DECIDE qu'en cas de saisine du Conseil constitutionnel le Conseil national des barreaux formulera une contribution extérieure visant à soutenir la position exprimée dans la présente motion.

* *

Fait à Paris le 14 janvier 2022



Conseil Constitutionnel
2, rue de Montpensier
75001 PARIS

Paris le 18 janvier 2022

Par email

Objet : Contribution extérieure à la saisine 2022-835 DC concernant le projet de loi du 16 janvier 2022 renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique.

Monsieur le Président
Mesdames et messieurs les conseillers,

Au nom de l'association BON SENS.org nous avons l'honneur de vous faire parvenir une contribution extérieure dans le cadre de votre examen a priori du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique, adopté en session ordinaire le 16 janvier 2022.

L'association BON SENS.org regroupe à ce jour plus de 30000 membres et a pour objet social

La promotion mais aussi la sauvegarde de la santé au sens étendu (santé des hommes, sociétale, de l'économie et de la planète), du bon sens et des valeurs françaises, la défense des libertés. Elle veille à ce que toute activité et tout projet médical, de transition énergétique ou environnementale quels qu'ils soient tant à l'échelon local (municipal, départemental, régional) que national s'exerce dans le respect des droits des citoyens français, de la loi et les règlements français, européens et internationaux, codifiés ou non, intelligibles ou non. Elle veille à ce que toute obligation ou règle imposée au citoyen français et/ou au droit français résultant notamment de convention et/ou directive et/ou code et/ou règlement convention international respectent les droits nationaux ou internationaux du citoyen français et/ou le droit français et/ou ses principes, codifiés ou non, intelligibles ou non.

I - Article 1^{er} – Atteintes à la liberté d'aller et venir, à la liberté d'entreprendre, au principe d'égalité et à la liberté de conscience

1. L'atteinte à la liberté d'aller et venir est disproportionnée

L'article 1^{er} transmis au Conseil constitutionnel prévoit l'extension significative du dispositif de « *passé sanitaire* », déjà étendu lors de la précédente loi n° 2021-1040 du 5 août par rapport à la loi initiale n° 2021-689 du 31 mai 2021, en « *passé vaccinal* ». Par ses décisions n° 2021-819DC du 31 mai 2021, n° 2021-824 DC du 5 août 2021, n° 2021-828DC du 9 novembre 2021, le Conseil constitutionnel avait validé ces dispositions sous certaines conditions.



Dans ses précédentes décisions précitées, le Conseil constitutionnel a affirmé sa volonté de veiller à ce que le législateur assure la conciliation entre l'objectif de santé publique, à valeur constitutionnelle et le respect des droits et libertés fondamentaux reconnus par la Constitution.

Par ailleurs, par sa décision n°89-269 DC, 22 janvier 1990, le Conseil constitutionnel a également rappelé qu'«il incombe au législateur comme à l'autorité réglementaire, selon leurs compétences respectives, de déterminer dans le respect des principes posés par le onzième alinéa du Préambule, leurs modalités concrètes d'application : il leur appartient en particulier de fixer les règles appropriées tendant à la réalisation de l'objectif défini par le Préambule.»

Il en résulte que, dès lors qu'il se fixe de respecter l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé publique, le législateur supporte deux obligations. Une obligation positive, celle de mettre en œuvre des mesures adaptées, nécessaires et proportionnées aux fins qu'elles poursuivent. Une obligation négative, celle de ne pas porter une atteinte manifestement excessive aux droits et libertés reconnus par la Constitution. Dès lors, le contrôle du Conseil Constitutionnel doit pleinement s'exercer, dans les limites de l'erreur manifeste d'appréciation.

La loi présentée ici entend « Subordonner à la présentation d'un justificatif de statut vaccinal concernant la covid-19 l'accès des personnes âgées d'au moins seize ans à certains lieux... ». Or, les dispositions en vigueur lors de la précédente loi, concernant le « passe sanitaire » avaient été validées par le Conseil constitutionnel dans la mesure où « Les obligations imposées au public peuvent être satisfaites par la présentation aussi bien d'un justificatif de statut vaccinal, du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination ou d'un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination. Ainsi, ces dispositions n'instaurent, en tout état de cause, ni obligation de soin ni obligation de vaccination¹ ».

La validation de cette disposition par le Conseil constitutionnel était donc subordonnée aux différentes alternatives laissées à l'appréciation des citoyens, libres de choisir l'une ou les autres solutions.

Or, en l'espèce, seule la présentation d'un parcours vaccinal complet permettra dorénavant d'obtenir le « passe vaccinal », qui subordonne l'accès à des activités du quotidien : transports, bars, restaurants, activités associatives et sportives... Ainsi, la liberté d'aller et venir est-elle fortement contrainte et le législateur ne laisse plus qu'une seule possibilité aux citoyens de mener une vie normale : se faire vacciner.

Les sénateurs soussignés constatent que l'ampleur et l'étendue du « passe vaccinal » figurant à l'article 1^{er} de la loi, porte atteinte à la liberté d'aller et venir, en ne laissant d'autre alternative aux citoyens que d'accepter des injections successives² d'un produit qui reste expérimental et soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle. En déposant ce projet de loi en procédure accélérée, le gouvernement est allé beaucoup plus loin que lors des précédents textes, alors même que la situation ne revêt plus un caractère d'urgence et semble se pérenniser et que les pays voisins semblent entreprendre d'alléger leurs contraintes sanitaires³.

¹ Décision n° 2021-824 DC du 5 août 2021, Loi relative à la gestion de la crise sanitaire

² Le ministre M. Véran est interrogé par le site Brut le 18 décembre où il affirme : « Et bien déjà c'est trois, ce qui est déjà pas mal et puis on espère que ce sera que trois. Mais s'il y a besoin d'un quatrième ou d'une cinquième dose s'il faut des rappels dans un an ou dans six mois on le demandera aux français en responsabilité pour continuer de nous protéger. » <https://twitter.com/brutofficiel/status/1472186913406738434>

³ <https://www.touteurope.eu/societe/confinement-couvre-feu-restrictions-que-font-les-pays-europeens-face-a-la-pandemie-de-covid-19/>



Les possibilités alternatives ne sont maintenues que pour les déplacements pour « *motif impérieux d'ordre familial ou de santé* », les sorties scolaires, l'accès des accompagnants aux services et établissements de santé et « *L'accès des personnes de douze à quinze ans aux activités mentionnées au a du 2^o, lorsque celles-ci sont réalisées dans le cadre de sorties scolaires ou qu'elles relèvent d'activités périscolaires et extrascolaires* » (article 1^{er}-2^o, 3^o et 4^o).

« *Les autres activités de loisir prévues au même a ainsi que celles mentionnées aux b à f du même 2^o sont subordonnées à la présentation d'un justificatif de statut vaccinal concernant la covid-19* ».

Il est manifeste que le législateur a fait le choix de ne réaliser l'objectif de protection de la santé publique que par la seule utilisation d'un médicament, qu'il entend généraliser à l'ensemble de la population, et, ce, par la contrainte indirecte d'avoir à en faire usage sous peine d'être privé des droits les plus fondamentaux reconnus par la Constitution.

Ce faisant, le législateur qui affirme poursuivre un but de santé publique n'en a pas moins négligé les autres mesures à sa disposition, dont il n'a pas souhaité arbitrer l'efficacité alors même que la Constitution lui en fait l'obligation.

Ainsi, la loi est manifestement en contradiction avec les décisions que le Conseil Constitutionnel a pu prendre par le passé et qui créent à la charge du législateur l'obligation de prévenir l'apparition et la propagation des maladies transmissibles, celle de garantir la qualité du système de santé, sa sécurité, son efficacité et la continuité des soins (CC, 2006-504, DC 12 août 2004) mais aussi de créer et maintenir des mécanismes de protection sociale (même décision).

En effet, cette loi est non seulement exempte de mesures sur ces sujets, mais elle a potentiellement pour effet d'affaiblir le système de santé (déjà fragilisé par des décisions administratives motivées par des questions d'équilibre financier) en écartant des emplois de santé des personnels actifs et des étudiants, non porteurs d'une passe vaccinale. Les recommandations du Conseil Scientifique (Note d'alerte du 20 août 2021) n'ont pas été suivies de propositions de mesures alors même que ces mesures relèvent des compétences législatives et réglementaires.

Par ailleurs, en poursuivant l'objectif de protection de la santé publique par le seul outil du passe vaccinal, le législateur fait le choix de faire peser exclusivement sur les citoyens la responsabilité du contrôle et de la gestion de la pandémie tout en échappant à ses propres responsabilités. Ainsi, la résolution de la crise actuelle est tout entière à la charge du citoyen dont les libertés et droits reconnus par la Constitution sont conditionnés, tandis que le législateur n'envisage la mise en œuvre d'aucune autre mesure efficace en dépit de l'obligation qui lui en est faite.

La loi ne réalise pas suffisamment l'objectif de protection de santé publique.

Les mesures proposées sont, en outre, manifestement inadéquates, dans la mesure où il est avéré, de l'aveu même du gouvernement, que la vaccination COVID-19 ne prévient ni la contamination, ni la transmission du virus, ce que le ministre Véran a lui-même affirmé devant les sénateurs le 11 janvier⁴ : « *les vaccins à ARN messenger n'empêchent pas la transmission du virus mais protègent contre les formes graves et l'hospitalisation* ». Le 27 décembre 2021, le Premier ministre Jean Castex⁵ « *Si la vaccination n'empêche en effet ni d'être contaminé ni de transmettre la maladie, d'abord, elle réduit ce risque d'être contaminé et ce risque de transmettre la maladie, mais surtout, elle prémunit contre les formes graves de la Covid, et cela reste vrai pour le variant Omicron, surtout lorsque l'on a ces trois doses ou deux doses, plus la maladie* ».

L'inefficacité du passe sanitaire a été également admis par le Conseil Scientifique dans son avis du 20 août 2021 et par le Président dudit Conseil devant la Commission d'enquête sénatoriale le 8 décembre 2021.



Par ailleurs, la disparition dans la loi, de l'objectif de lutte contre la propagation de la maladie permet de s'interroger sur le fait que les mesures prévues, manifestement inadéquates ainsi qu'il a été démontré, seraient mise en œuvre aux seules fins de garantir la santé publique.

En tout état de cause, le contrôle du Conseil Constitutionnel doit s'opérer quant au caractère adapté et nécessaire des mesures envisagées. Or, elles ne sont que l'aggravation à la charge des français d'un dispositif préexistant (le passe sanitaire) qui n'a pas fait la preuve de son efficacité ; le Conseil Constitutionnel devra en effet constater que la mesure étatique décidée n'est purement et simplement pas apte à atteindre les buts poursuivis par la loi.

Il constatera également que cette mesure n'est pas nécessaire (CC n°84-181, DC 10-11 octobre 1984 considérant 48).

Tant la nature des mesures que l'absence de renforcement du système de santé et l'abandon de la lutte contre la propagation de la maladie démontrent que ces deux conditions ne sont pas remplies alors même qu'il appartient en toutes circonstances au législateur, entre plusieurs mesures permettant d'atteindre ses objectifs, de choisir celles qui porte le moins atteinte aux libertés.

En tout état de cause, en l'état du dispositif déjà attentatoire des libertés que constitue le passe sanitaire et devant son échec, la nécessité de le durcir par une atteinte plus forte aux droits et libertés doit être contrôlée étroitement.

Les restrictions ainsi apportées par l'article 1 de la loi déferée sont disproportionnées en regard de l'objectif poursuivi. Elles conditionnent de manière extrêmement restrictives l'exercice des libertés et le caractère de gravité des atteintes portées est tel que la substance même de ces droits et libertés en est dénaturée (CC 2002-461, DC 29 août 2002 considérant 67) et que pour une partie des personnes qui y sont soumises, la jouissance même de ces droits et libertés est supprimée (CC 98-403, DC 29 juillet 1998 considérant 7) alors même que les circonstances pandémiques ne peuvent plus, après deux ans, être qualifiées d'exceptionnelles.

Il est manifeste que le législateur n'a pas opéré la juste conciliation entre l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé publique et le respect des droits et libertés.

Par conséquent cette mesure, qui porte atteinte au droit fondamental de liberté d'aller et venir, n'est pas justifiée par l'objectif à valeur constitutionnelle de santé publique et s'avère disproportionnée, dans la mesure où seule la vaccination permet d'exercer cette liberté, que le contenu de cette vaccination est contingent et que dans la pratique ledit vaccin ne permet pas de prévenir la transmission et la contamination par le virus COVID-19.

2. Atteinte à la liberté d'entreprendre et au principe d'égalité

Un nouvel article 1bis A est ainsi rédigé :



« I- Par dérogation au second alinéa de l'article L. 4721-2 du code du travail, lorsque la situation dangereuse résulte d'un risque d'exposition à la covid-19 du fait du non-respect par l'employeur des principes généraux de prévention prévus aux articles L. 4121-1 à L. 4121-5 et L. 4522-1 du même code, l'autorité administrative compétente peut, sur le rapport de l'agent de contrôle de l'inspection du travail et sous réserve de l'absence de poursuites pénales, prononcer une amende à l'encontre de l'employeur si, à l'expiration du délai d'exécution de la mise en demeure prévue à l'article L. 4721-1 dudit code, l'agent de contrôle de l'inspection du travail constate que la situation dangereuse n'a pas cessé.

II. Le montant maximal de l'amende est de 1 000 euros et peut être appliqué autant de fois qu'il y a de travailleurs concernés par le manquement. Le montant total de l'amende ne peut être supérieur à 50 000 euros. »

Cette disposition est assez incompréhensible : elle renvoie aux articles du Code du travail imposant des actions de prévention de la responsabilité du chef d'entreprise, à l'égard des risques encourus par ses salariés.

Dans la mesure où ces articles du Code du travail n'ont pas été enrichis pour l'occasion, ne s'agirait-il pas une forme déguisée d'imposition du « passe vaccinal » en entreprise ?

En l'espèce, cette interprétation est soumise à l'appréciation de chaque chef d'entreprise et donnera donc lieu à des situations d'inégalité de traitement et d'arbitraire.

La mise en place du « passe vaccinal » en entreprise aurait pour effet la mise à pied des salariés refusant l'injection et par suite, une augmentation de la charge de travail et une détérioration de leurs conditions de travail pour les salariés vaccinés, situation pratique allant à l'encontre des dispositions susvisées du Code du travail. Enfin, les sanctions sont disproportionnées eu égard à l'imprécision de l'obligation qui soumet l'entrepreneur à l'arbitraire pur des autorités de contrôle.

3. Le « passe vaccinal » est constitutif d'une obligation vaccinale déguisée

Les membres du gouvernement n'ont pas hésité à affirmer devant la représentation nationale et les médias qu'il s'agissait bien là d'une obligation vaccinale déguisée. Le 17 décembre 2021⁴, le Premier ministre M. Castex déclare à la presse « faire peser la contrainte sur les non vaccinés ».

Dans son interview au site Brut le 18 décembre, le ministre de la santé, Olivier Véran n'a pas hésité à dire que : « Le passe vaccinal est une forme déguisée d'obligation vaccinale, mais c'est plus efficace qu'une obligation vaccinale⁵ » « c'est plus efficace que leur mettre une amende de 100 euros quand on les attrape dans la rue ». Gabriel Attal, porte-parole le 9 janvier sur BFM⁶ « On assume de faire peser les contraintes sur les non-vaccinés plus que sur les vaccinés. » Le ministre a réitéré ces propos le 11 janvier devant le Sénat⁷.

Dans sa déclaration du 27 décembre 2021, le Premier ministre, à propos de la stratégie gouvernementale, a indiqué : « Nous avons une stratégie dont nous essayons de préserver la cohérence tout en l'adaptant aux évolutions de la pandémie : priorité à la vaccination en la complétant de mesures adaptées et évolutives en fonction des vagues et précisément des variants ; faire peser le plus possible la contrainte sur les non vaccinés. »

⁴ https://www.lemonde.fr/planete/live/2021/12/17/covid-19-suivez-la-declaration-de-jean-castex-apres-le-conseil-de-defense-sanitaire_6106548_3244.html

⁵ <https://www.msn.com/fr-fr/actualite/monde/le-pass-vaccinal-est-une-forme-d%C3%A9guis%C3%A9e-d-obligation-vaccinale-cette-phrase-d-olivier-v%C3%A9ran-qui-cr%C3%A9e-la-controverse/ar-AARWU3P>

⁶ https://www.bfmtv.com/replay-emissions/bfm-politique/on-assume-de-faire-peser-les-contraintes-sur-les-non-vaccines-plus-que-sur-les-vaccines-gabriel-attal-09-01_VN-202201090097.html

⁷ <https://www.publicsenat.fr/article/parlementaire/passe-vaccinal-que-retenir-de-l-audition-d-olivier-veran-au-senat-191811>



Enfin, cette obligation vaccinale de fait porte gravement atteinte à la liberté de conscience, laquelle a valeur constitutionnelle (Cons. const., 23 novembre 1977, n° 77-87 DC et CE, Ass., 27 novembre 1989, avis 346.893), cette atteinte peut être justifiée par la poursuite de l'objectif ayant également valeur constitutionnelle de protection de la santé à condition d'être proportionnée compte-tenu de la crise sanitaire (CE, 26 novembre 2001, n° 222741⁸).

À la contrainte par les importantes restrictions de liberté, le Président de la République a ajouté une **pression morale** sur les personnes réticentes à la vaccination COVID, lors d'un entretien publié dans Le Parisien le 5 janvier 2022⁹, qualifiant les non-vaccinés « *d'irresponsables* » et ajoutant « *un irresponsable n'est plus un citoyen.* »

Sur la base de ces déclarations, un homme politique proche de la majorité n'a pas hésité à réclamer d'autres mesures pour « *punir les non-vaccinés.* »¹⁰

Or, l'article 5 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen de 1789 prévoit : « *La Loi n'a le droit de défendre que les actions nuisibles à la Société. Tout ce qui n'est pas défendu par la Loi ne peut être empêché, et nul ne peut être contraint à faire ce qu'elle n'ordonne pas.* »

Ainsi, si la loi n'ordonne pas explicitement l'obligation vaccinale, elle en fait une nouvelle norme sociale. De plus fort la loi déferée porte atteinte à la liberté de conscience en ce qu'elle impose sous la contrainte à des millions de citoyens une « norme morale » qui les heurtent.

4- La loi contrevient au principe d'intelligibilité de la loi et de sécurité juridique

La loi confère au pouvoir réglementaire un droit d'interprétation très étendu :

« Le décret mentionné au premier alinéa du présent A détermine, en fonction de l'appréciation de la situation sanitaire effectuée en application du même premier alinéa, les cas relevant du 2° du présent A dans lesquels l'intérêt de la santé publique nécessite d'exiger la présentation cumulée d'un justificatif de statut vaccinal et du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid19. Il prévoit également les conditions dans lesquelles, par exception, un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination par la covid19 peut se substituer au justificatif de statut vaccinal ».

⁸ « Considérant que les dispositions des articles L. 3111-1 à L. 3111-11 et des articles L. 3112-1 à L. 3112-5 rendent obligatoires un certain nombre de vaccinations ou donnent la possibilité à l'autorité administrative d'instituer par voie réglementaire de telles obligations ; que si ces dispositions ont pour effet de porter une atteinte limitée aux principes d'inviolabilité et d'intégrité du corps humain invoqués par les requérants, elles sont mises en œuvre dans le but d'assurer la protection de la santé, qui est un principe garanti par le Préambule de la Constitution de 1946 auquel se réfère le Préambule de la Constitution de 1958, et sont proportionnées à cet objectif ; que, dès lors, elles ne méconnaissent pas le principe constitutionnel de sauvegarde de la dignité de la personne humaine ; **que, pour les mêmes raisons, elles ne portent pas une atteinte illégale au principe constitutionnel de la liberté de conscience** ».

⁹ https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/un-irresponsable-n-est-plus-un-citoyen-cette-autre-phrase-de-macron-sur-les-non-vaccines-qui-choque_4905037.html

¹⁰ <https://www.lefigaro.fr/politique/christian-estrosi-favorable-a-ce-que-les-non-vaccines-n-aient-pas-acces-a-l-assurance-chomage-20220113>

<https://www.humanite.fr/politique/obligation-vaccinale/christian-estrosi-veut-couper-les-vivres-aux-chomeurs-non-vaccines>

<https://www.public.fr/News/Covid-19-l-incroyable-et-improbable-mesure-reclamee-par-le-maire-de-Nice-Christian-Estrosi-pour-punir-les-non-vaccines-1696717>



Une telle disposition contrevient à l'objectif de valeur constitutionnelle d'intelligibilité de la loi, car les changements incessants intervenant dans la réglementation sanitaire et les protocoles imposés depuis bientôt deux ans sont facteurs d'une grande insécurité juridique et par suite, de risques d'abus, d'arbitraire et de discriminations qui ne sont ni encadrés, ni limités dans le temps.

Rappelons en effet que par décision CC 2001-455 (DC 12 janvier 2002) le principe a été rappelé selon lequel ce principe s'impose au législateur "afin de prémunir les sujets de droits contre une interprétation contraire à la Constitution ou contre le risque d'arbitraire, d'adopter des dispositions suffisamment précises et des formules non équivoque".

Cet objectif implique que la loi soit précise, qu'elle ne soit pas d'une complexité inutile ou excessive au regard de l'aptitude de ses destinataires à en mesurer la portée (CC 2005-530 DC 29 décembre 2005).

En ce qu'elle s'adresse à l'ensemble des sujets de droits, la loi déferée doit tenir compte du degré de connaissance technique et juridique de ses destinataires.

En outre, la loi porte atteinte à l'exigence de sécurité juridique. Elle n'est pas conforme au principe de prévisibilité pas plus qu'au principe de qualité du droit.

En effet, la notion de « parcours vaccinal » reste très évolutive et fait l'objet de modifications permanentes par voie réglementaire (dernière modification en date, introduisant une troisième dose, par décret n° 2022-27 du 13 janvier 2022) et le plus souvent, précédées d'annonces avant même la parution des textes, ajoutant ainsi à la confusion.

Dans son interview précitée au site Brut le 18 décembre 2021, le ministre Véran affirmait, concernant le nombre de doses nécessaires au parcours vaccinal complet, avant même la parution du décret l'imposant¹³ : « *et bien déjà c'est trois, ce qui est déjà pas mal et puis on espère que ce sera que trois. Mais s'il y a besoin d'un quatrième ou d'une cinquième dose s'il faut des rappels dans un an ou dans six mois on le demandera aux français en responsabilité pour continuer de nous protéger* ». Le 27 décembre, le Premier ministre annonce que le délai de rappel vaccinal est ramené à « trois mois » après l'injection de la dernière dose à partir du 28 décembre¹⁴. Le décret¹⁵ est effectivement paru au JO du 14 janvier.

Il est ainsi très difficile pour les citoyens de se projeter pour savoir précisément ce qui est autorisé et ce qui est interdit.

PAR CES MOTIFS

L'association BON SENS.org vous demande de déclarer non conforme à la Constitution de l'article 1 de la loi déferée.

Conseil Constitutionnel
Aile Montpensier du Palais-Royal
2 rue de Montpensier 75001 Paris

CONTRIBUTION EXTÉRIEURE

POUR :

Maître Alix BEAUQUIS, Avocate au Barreau d'Aix en Provence, de nationalité française, domiciliée à l'adresse professionnelle sise 4, Rue Paul Doumer à Aix en Provence (13100),

CONTRIBUTRICE EXTERIEURE

DECISION LITIGIEUSE :

Le projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique adopté le 16 janvier 2022 (texte adopté n°751) ;

Dans le cadre de l'affaire en instance par devant le Conseil Constitutionnel enregistrée sous le numéro 2022-835 DC, suite à la saisine du 17 janvier 2022 par au moins 60 députés et celle du 18 janvier 2022 par plus de 60 sénateurs.

PLAISE AU CONSEIL CONSTITUTIONNEL

Objet : la présente contribution a pour objet la critique du caractère nécessaire, adéquat et proportionné du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique adopté le 16 janvier 2022.

Sous couvert d'un objectif général d'amélioration de la situation sanitaire, le projet de loi adopté le 16 janvier 2022 dénote, plus qu'une incitation, une véritable contrainte à la vaccination.

En substance, l'analyse des termes du projet de loi adopté le 16 janvier 2022 permet d'apprécier la privation certaine des droits et libertés des personnes ne disposant pas du pass vaccinal consacré par ce projet de loi.

A titre illustratif, il résulte notamment des termes de ce projet de loi :

- Que seules les personnes qui justifient du statut vaccinal pourront librement accéder à certains lieux, établissements, services ou évènements où sont exercés les activités de loisirs, les activités de restauration commerciale ou de débit de boissons, les foires, séminaires et salons professionnels, les déplacements longue distance par transports publics interrégionaux (sauf exceptions très restrictives) ;
- Le fait de détenir un « *faux pass* », et donc a fortiori l'utiliser, pourra être puni de trois ans de prison et 45 000 euros d'amende, outre un système de repentir permettant à la personne qui ne présente pas de passe ou qui présente un faux passe d'éviter toute peine si elle se fait vacciner dans les 30 jours suivant l'infraction ;
- Les professionnels chargés de contrôler le passe tels que les cafetiers, restaurateurs ou autres, pourront solliciter de leur client un document officiel avec photo afin de vérifier la concordance d'identité entre les documents, dès lors qu'ils auront un « *doute sérieux sur l'authenticité du passe* ».

Ce choix annoncé a été adopté, et il incombe désormais à la présente juridiction d'en apprécier le caractère constitutionnel, compte tenu de l'atteinte incontestable portée aux droits et libertés constitutionnellement garantis suivants :

- Liberté d'aller et de venir ;
- Droit au respect de la vie privée ;
- Droit d'expression collective des idées et des opinions.

La présente juridiction a eu, par décision du 5 août 2021 (**Décision n° 2021-824 DC du 5 août 2021**), l'occasion de se prononcer une première fois sur la conformité à la Constitution de dispositions concernant le « passe sanitaire » prévues par la loi relative à la gestion de la crise sanitaire (loi n°2021-1040 du 5 août 2021), s'agissant de l'atteinte portée aux droits et libertés suivants :

Une telle loi a été déclarée conforme à la Constitution dès lors que des garanties jugées suffisantes ont été prévues, et **notamment le fait que** « *les obligations imposées au public peuvent être satisfaites par la présentation aussi bien d'un justificatif de statut vaccinal, du*

résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination ou d'un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination ».

Partant, le constat est fait d'une atteinte plus importante à ces droits et libertés dans le cadre du projet de loi adopté le 16 janvier 2022, et en parallèle d'une suppression des garanties y attachées.

Or, s'il est loisible d'inciter les citoyens français à la vaccination, en revanche il ne semble pas qu'on puisse les y contraindre.

Il ne sera pas inutile de rappeler à ce sujet les termes de la résolution n°2361 édictée par le Conseil de l'Europe le 27 janvier 2021 « **Vaccins contre la covid-19: considérations éthiques, juridiques et pratiques** » :

« 7. Les scientifiques ont accompli un travail remarquable en un temps record. C'est maintenant aux gouvernements d'agir. L'Assemblée soutient la vision du Secrétaire général des Nations Unies selon laquelle un vaccin contre la covid-19 doit être un bien public mondial. La vaccination doit être accessible à toutes et tous, partout. L'Assemblée demande donc instamment aux États membres et à l'Union européenne:

7.3. pour ce qui est de garantir un niveau élevé d'acceptation des vaccins:

7.3.1. de s'assurer que les citoyens et citoyennes sont informés que la vaccination n'est pas obligatoire et que personne ne subit de pressions politiques, sociales ou autres pour se faire vacciner, s'il ou elle ne souhaite pas le faire personnellement;

7.3.2. de veiller à ce que personne ne soit victime de discrimination pour ne pas avoir été vacciné, en raison de risques potentiels pour la santé ou pour ne pas vouloir se faire vacciner »;

Partant, conformément à **l'article 34 de la Constitution** :

« La loi fixe les règles concernant :

- les droits civiques et les garanties fondamentales accordées aux citoyens pour l'exercice des libertés publiques ; la liberté, le pluralisme et l'indépendance des médias ; les sujétions imposées par la défense nationale aux citoyens en leur personne et en leurs biens [...] ;

Il convient également de rappeler les termes de **l'article 5 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen** :

« La Loi n'a le droit de défendre que les actions nuisibles à la Société. Tout ce qui n'est pas défendu par la Loi ne peut être empêché, et nul ne peut être contraint à faire ce qu'elle n'ordonne pas ».

Contraindre à la vaccination revient à considérer que le refus ou l'impossibilité de se faire vacciner en raison d'une contre-indication médicale constituent des actions nuisibles à la Société, que la loi doit défendre.

En toute logique, une telle défense consisterait donc, si les personnes qui ne disposent pas d'un statut vaccinal sont nuisibles, à confiner ces personnes sans autre liberté que celle de pouvoir de procurer des ressources nécessaires à la survie.

Pour autant, force est de constater qu'une personne qui ne dispose pas du statut vaccinal demeure libre de se rendre dans un salon de coiffure ou dans un salon de beauté, ou encore d'exercer sa liberté d'aller et de venir par l'utilisation des transports en commun au sein d'une même région, et ce sans même avoir à présenter un « pass sanitaire ».

S'il faut combattre une action « nuisible » pour la Société, la loi doit en tirer les conséquences.

Le seul combat mené par le projet de loi adopté le 16 janvier 2022, c'est la sanction des personnes ne disposant pas d'un « statut vaccinal ».

Il semblerait que les données propres à assurer le caractère nécessaire, adéquat et proportionné d'un tel projet de loi aient été omises : la connaissance médicale et scientifique, la prise en compte du pourcentage de la population vaccinée, les chiffres faisant état de l'évolution des hospitalisations avec cas graves, l'efficacité du vaccin sur la limitation de la propagation du virus COVID 19 et de ses variants, etc.

Nul besoin de s'étendre longuement sur le sujet pour caractériser le caractère inconstitutionnel d'un tel projet de loi.

A contre-courant de l'avancée scientifique et technique permettant la réalisation de tests ne concluant pas à la contamination par le COVID 19, marqueurs fiables, de telles garanties ont été supprimées dans le cadre du projet de loi adopté le 16 janvier 2022.

Si des restrictions plus attentatoires aux droits et libertés fondamentaux ont pu être adoptées au tout début de la crise sanitaire, notamment la liberté d'aller et de venir, des raisons objectives ont pu justifier de telles mesures, notamment le manque de connaissances scientifiques et techniques sur cette pandémie.

Partant, depuis le mois de mars 2020, les choses ont évolué et les restrictions aux droits et libertés constitutionnellement garantis ne sauraient être appréciées encore plus strictement.

Pour exemple, aux termes du projet de loi adopté le 16 janvier 2022, il est désormais interdit par principe à une personne qui ne dispose pas du statut vaccinal de se déplacer dans les transports publics interrégionaux.

Dans le cadre du projet de loi adopté le 16 janvier 2022, les exceptions prévues sont les suivantes :

- Possibilité d'exercer sa liberté d'aller et de venir sur présentation du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19 en cas de motif impérieux d'ordre familial ou de santé ;
- Possibilité d'exercer sa liberté d'aller et de venir sans présentation de justificatif en cas d'urgence faisant obstacle à l'obtention du justificatif requis.

En pratique, comment sera appréciée cette notion d'urgence ? Quels justificatifs devront être fournis ?

Comment justifier du motif impérieux d'ordre familial ou de santé ? La presse tente d'expliquer qu'il s'agirait par exemple de l'hypothèse d'un proche mourant. Il y a peu de

chances que cette personne établisse une attestation justifiant de son état, *faudra-il solliciter une attestation auprès d'un professionnel de santé ou d'un établissement hospitalier ?*

Mais l'objectif de cette loi n'est-il pas de soulager la pression hospitalière ?

Et QUID d'une personne qui a reçu une contre-indication au vaccin, et qui ne peut justifier d'aucun motif de dérogation à l'obligation de présenter le pass vaccinal ? Elle ne pourra simplement plus du tout exercer sa liberté d'aller et de venir, quand bien même cette personne aurait pu souhaiter s'orienter dans un schéma vaccinal.

La mise en place d'un passe vaccinal constitue une mesure totalement disproportionnée à l'objectif poursuivi de la loi visant à l'amélioration de la situation sanitaire.

Des solutions alternatives et fiables existent, et ont été simplement supprimées.

La suppression de telles garanties n'a pas seulement pour effet de sanctionner les personnes ne disposant pas du statut vaccinal, mais également les personnes en disposant.

Un salarié ne disposant pas du statut vaccinal ne pourra plus effectuer de déplacement professionnel interrégional en transport en commun, au préjudice de son entreprise.

Alors que dans un sens le nombre de personnes vaccinées a augmenté, la propagation du virus n'a pas diminué, au contraire.

Dans le même temps les chiffres ont démontré une réduction du nombre d'hospitalisations pour des cas graves.

Le vaccin n'est pas efficace pour lutter contre la propagation du virus, et l'imposer est donc par conséquent inadéquat.

A contrario, les personnes vaccinées ne sont pas sujettes à l'obligation de présenter un test ne concluant pas à la contamination, de sorte que les personnes porteuses du virus ne sont pas nécessairement en mesure d'en limiter la propagation.

Il est beaucoup plus cohérent, pour limiter la propagation du virus et améliorer la situation sanitaire, de prévoir l'obligation de présenter un test négatif de moins de 24h, qu'un statut vaccinal. Ce sont les chiffres qui parlent.

Rappelons le, les objectifs du projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire sont de faire face à la cinquième vague de Covid-19 causée par le variant Delta et à l'arrivée du variant Omicron plus contagieux.

Une telle contrainte, sans prise en compte des mesures qui existent et qui permettent d'atteindre ce résultat, n'est pas non plus nécessaire.

L'appréciation de ce projet de loi pourra également s'effectuer au regard de la situation internationale, et il y a lieu de prendre en compte la décision rendue par la Cour Suprême des Etats-Unis le 13 janvier 2022, aux termes de laquelle la Cour a suspendu la norme temporaire d'urgence aux termes de laquelle il était exigé que les employeurs privés comptant 100 employés ou plus adoptent une politique de vaccination obligatoire (**Supreme Court of the United States N°21A244 and 21A247 – January 13, 2022**).

La prise en compte du contexte international s'agissant de l'appréciation des restrictions aux droits et libertés ne pourra qu'appuyer le caractère inconstitutionnel du présent projet de loi.



Conseil constitutionnel

2, rue de Montpensier
75001 Paris

A l'attention de :

Monsieur le Président du Conseil
Mesdames et Messieurs les
membres du Conseil

Paris, le 18 janvier 2022

Par courriel

Objet : Contribution extérieure à la saisine 2022-835 DC concernant le projet de loi du 16 janvier 2022 renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique

Monsieur le Président,
Mesdames et Messieurs les membres du Conseil,

Au nom du Cercle Droit & Liberté, nous avons l'honneur de vous faire parvenir une contribution extérieure dans le cadre de votre examen *a priori* du projet de loi *renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique*, adopté en session ordinaire le 16 janvier 2022 (le « **Projet de Loi** »).

Notre association de loi 1901, regroupe plus de 500 étudiants et professionnels du droit et a pour objet la défense et la protection des libertés publiques et individuelles des citoyens français.

Ce Projet de Loi vient porter atteinte à de nombreux droits et libertés (liberté du commerce et de l'industrie, liberté du travail, liberté d'aller et venir, droit au respect de la vie privée, etc) ce que d'autres contributeurs n'ont pas manqué de relever. Souhaitant contribuer efficacement au débat, nous nous contenterons dès lors dans cette contribution d'aborder les points suivants :

- I. **L'absence d'adéquation à l'objectif à valeur constitutionnelle de protection de la santé publique**
- II. **Une obligation vaccinale non prévue par la loi**
- III. **Une rupture du principe d'égalité**

Espérant que les développements ci-dessous pourront servir votre analyse, nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres du Conseil, l'expression de notre plus haute considération.

Me Thibault Mercier

Président du Cercle Droit & Liberté
Avocat au barreau de Paris

Me Lorène Bourdin

Membre du Cercle Droit & Liberté
Avocat au barreau de Paris

M. Guillaume Leroy

Responsable du pôle affaires publiques
Doctorant en droit

I. **L'absence d'adéquation à l'objectif à valeur constitutionnelle de protection de la santé publique**

Aux termes du onzième alinéa du préambule de la Constitution de 1946, la Nation doit garantir « à tous la protection de la santé ». Le juge constitutionnel en a ainsi déduit, au fil de sa jurisprudence, un principe constitutionnel de protection de la santé publique, érigé ensuite en objectif à valeur constitutionnelle.

La normativité des objectifs à valeur constitutionnelle a fait l'objet d'intenses débats doctrinaux : véritables « *codes de conduite législatif*¹ » pour certains, leur caractère normatif fut relativisé par une partie de la doctrine, à l'instar du Professeur Ardant, qui ne voyait en ces objectifs qu'une « *orientation* » ou une simple « *technique d'interprétation*² ».

Force est de constater que la jurisprudence constitutionnelle a consacré la théorie normativiste. En effet, les objectifs à valeur constitutionnelle sont devenus des véritables « *instruments de limitation des droits fondamentaux*³ », utilisés par le Conseil constitutionnel pour assurer la conciliation des droits définis par ces objectifs avec d'autres droits et libertés constitutionnels.

Ainsi, le législateur peut limiter une liberté constitutionnelle, à condition de promouvoir, lors de l'adoption d'une loi, un des objectifs à valeur constitutionnel déterminé par le Conseil constitutionnel. L'objectif à valeur constitutionnel de protection de la santé publique a été utilisé à maintes reprises lors de l'adoption de lois de gestion de la crise sanitaire. Ainsi dans sa décision du 5 août 2021, le Conseil a confirmé la constitutionnalité de la loi du passe sanitaire, au motif que « *le législateur a poursuivi l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé*⁴ ».

Dans son Projet de Loi, le gouvernement a renouvelé sa volonté d'assurer « *la protection de la santé publique* ». En revanche, le projet de loi substitue « *la lutte contre l'épidémie de Covid-19* » à « *la lutte contre la propagation de l'épidémie de Covid-19* », comme second objectif à atteindre.

Toutefois, la simple invocation d'un tel objectif au soutien d'une loi ne peut permettre de justifier, à elle seule, l'atteinte à des libertés constitutionnelles. Le Conseil, dans sa décision du 27 novembre 2001 a dévolu, tant au législateur qu'au Gouvernement, le soin de déterminer les modalités de la mise en œuvre des mesures visant à promouvoir l'objectif à valeur constitutionnelle de protection de la santé publique⁵.

Les mesures envisagées doivent par ailleurs être appropriées à l'objectif promu par le projet de loi. Ce contrôle d'adéquation, mis en œuvre par le Conseil constitutionnel depuis 1995⁶, consiste, pour les sages, à vérifier que les dispositions du projet de loi permettent de garantir l'objectif à valeur

¹ Pierre de Montalivet, *Les objectifs à valeur constitutionnelle*, Cahier du Conseil Constitutionnel n°20 – Juin 2006

² Philippe Ardant, *Institutions politiques et droit constitutionnel*, Paris, LGDJ, coll. « Manuels », 17e éd., 2005, p. 123, § 95

³ François Luchaire, *Brèves remarques sur une création du Conseil constitutionnel : l'objectif de valeur constitutionnelle*, RFD const., n° 64, 2005, p. 678

⁴ Décision n°2021-824 DC du 5 août 2021

⁵ Décision n°2001-451 DC du 27 novembre 2001

⁶ Décision n°95-369 DC du 28 décembre 1995

constitutionnelle invoqué. Dans la décision rendue le 15 décembre 2005 relative à la loi de financement de la sécurité sociale pour 2006, le Conseil a ainsi considéré que la procédure de regroupement familial « *ne méconnaît ni le dixième alinéa du Préambule de la Constitution de 1946, ni le principe d'égalité, dès lors qu'elle fixe à cet égard des règles adéquates*⁷ ».

Les dispositions du présent projet de loi prévoient plusieurs mesures, dont le passage d'un « *passé sanitaire* » à « *un passe vaccinal* », dans tous les établissements mentionnés à l'article 1^{er} de la loi du 5 août 2021 relative à la gestion de la crise sanitaire, à l'exception des hôpitaux.

Concrètement, seules les personnes ayant suivi un schéma vaccinal complet pourront disposer d'un document leur permettant d'accéder à ces lieux. La fourniture d'un résultat de dépistage négatif au Covid-19 ne permettra donc plus aux individus non-vaccinés d'avoir accès aux activités et établissements recevant du public.

Ainsi, il sera donc possible, de l'aveu du Premier Ministre⁸, pour une personne infectée par le Covid-19 de voyager en train, dès lors que cette personne peut justifier d'un schéma vaccinal complet, alors qu'un individu non-vacciné ne peut voyager, quand bien même il pourrait présenter un dépistage du Covid-19 négatif, de moins de vingt quatre heures. Dès lors, le « *passé vaccinal* » n'empêchera pas l'épidémie de se propager, à l'instar du « *passé sanitaire* » dont la mise en œuvre n'a pas permis d'éviter que les records de contamination soient battus tous les jours depuis le 15 décembre.

Cette nouvelle mesure de lutte contre l'épidémie de Covid-19 est donc inadaptée à l'un des buts annoncés par le Ministre de la Santé lors de son audition devant la Commission des lois de l'Assemblée nationale : « *Les mailles doivent se resserrer pour garantir que les lieux qui reçoivent du public sont indemnes de gens potentiellement contagieux*⁹ ».

Olivier Véran a aussi admis, le 29 décembre 2021, que le « *passé vaccinal* » visait « *à presser les non-vaccinés indifférents [à la vaccination] plutôt qu'à convaincre les sceptiques*¹⁰ ». La vaccination étant efficace à 90% contre les formes graves de la maladie¹¹, une mesure qui pousserait à suivre un schéma vaccinal complet serait une mesure de protection de la santé des personnes à risques.

Toutefois, le Ministre de la Santé a précisé que « *les indifférents* » auxquels il faisait référence étaient le « *plus souvent les jeunes* ». Or, il convient de préciser que les populations les plus jeunes ne contractent que très peu de formes graves de la maladie (probabilité d'admission en réanimation dans la tranche d'âge 20-39 ans : 1,63/100.000¹²). L'aspiration portée par le Ministre de la Santé de

⁷ Décision n°2005-528 DC du 15 décembre 2005

⁸ Interview de Monsieur Jean Castex, Premier ministre, sur BFM TV, 6 janvier 2022

⁹ Audition de Monsieur Olivier Véran, ministre des solidarités et de la santé, sur le projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique, à l'Assemblée nationale le 29 décembre 2021

¹⁰ Ibid

¹¹ Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, *La vaccination est efficace à plus de 90% pour réduire les formes graves de Covid-19 chez les personnes de plus de 50 ans en France*, 12 octobre 2021

¹² Donnée de Santé publique France, *nombre de lits de réanimation occupés à l'hôpital pour Covid-19 par tranche d'âge*, 12 janvier 2022

presser les « *indifférents* » vers la vaccination ne permettra ni de juguler la propagation de l'épidémie, ni d'éviter la multiplication des formes graves de la maladie, d'où il ressort que le « *passé vaccinal* » ne favorise pas la protection de la santé publique.

Enfin, « *le passé vaccinal* » est présenté par le gouvernement comme un moyen de parer à la surcharge des services hospitaliers de soins critiques. En effet, Olivier Véran fait, à de multiples reprises, le lien entre les 8% des Français non-vaccinés et la saturation des services hospitaliers. Selon lui, le « *passé vaccinal* » permettra d'éviter que les services hospitaliers ne se trouvent dans l'obligation de refuser des patients en soins critiques. Là encore, une précision doit être apportée : la tension en soins critiques n'est que de 76%¹³. Sur 19.604 lits que comptent ces services¹⁴, à l'heure actuelle, 3852 patients atteints de Covid-19 sont pris en charge par les services de soins critiques¹⁵. Même à admettre que ce chiffre puisse doubler, la tension en service de soins critiques resterait inférieure à 100% sur l'intégralité du territoire. Les conséquences bénéfiques de la mise en œuvre du « *passé vaccinal* » sur l'engorgement des services de réanimation seront donc minimes, si ce n'est inexistantes puisque le pic d'admission en soins critiques est d'ores et déjà atteint, selon le Conseil Scientifique¹⁶.

Le « *passé vaccinal* » n'ayant donc vraisemblablement aucun effet que ce soit sur la propagation de l'épidémie, sur le nombre de cas graves ou sur la tension des services de réanimation, il est possible de conclure que cette mesure n'est pas adaptée à l'objectif à valeur constitutionnelle de protection de la santé publique.

Dès lors, cet objectif ne peut être utilisé par le législateur comme justification aux restrictions de libertés constitutionnelles.

II. Une obligation non prévue par la loi

La Déclaration des droits de l'homme et du citoyen, à travers son article 5, érige la loi comme seule source d'obligation : « *Tout ce qui n'est pas défendu par la Loi ne peut être empêché, et nul ne peut être contraint à faire ce qu'elle n'ordonne pas* ».

Toutefois, le *passé vaccinal* est conçu comme un moyen d'empêcher tout citoyen, ne justifiant pas d'un schéma vaccinal complet, de pouvoir mener une vie professionnelle, familiale et sociale normale. Cette contrainte se traduit par l'interdiction de pouvoir emprunter des transports en commun ou de se rendre dans des lieux de la vie quotidienne qui leur était accessible jusqu'à présent, sur présentation d'un résultat de test de dépistage négatif.

Dès lors, le *passé vaccinal* revient à rendre *de facto* obligatoire la vaccination contre la Covid-19 pour pouvoir accomplir des activités essentielles de la vie quotidienne. Le Ministre de la Santé, Olivier

¹³ Donnée de Santé publique France, *tension en soins critiques en France*, 16 janvier 2022

¹⁴ Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, *Nombre de lits de réanimation, de soins intensifs et de soins continus en France fin 2019*, 23 juin 2021

¹⁵ Donnée de Santé publique France, *nombre de lits de réanimation occupés à l'hôpital pour Covid-19*, 12 janvier 2022

¹⁶ Déclaration du Professeur Arnaud Fontanet sur BFMTV, 6 janvier 2022

Véran, a d'ailleurs officiellement reconnu l'existence d'une obligation vaccinale indirecte en concédant que « *le passe vaccinal est une forme déguisée d'obligation vaccinale*¹⁷ ».

Néanmoins, le Projet de Loi ne prévoit aucune obligation vaccinale, le passe vaccinal étant le seul nouvel outil de gestion de la crise sanitaire instauré.

Cette obligation indirecte, puisque non prescrite par la loi, est en contradiction frontale avec les dispositions de l'article 5 de la déclaration des droits de l'homme et du citoyen. La violation de ce principe constitutionnel aboutirait à priver de leurs droits fondamentaux des citoyens qui ne se sont pourtant soustraits à aucune obligation instituée par la loi.

Par ailleurs, dans sa décision du 5 août 2021¹⁸, le Conseil constitutionnel a emprunté le même raisonnement pour valider l'instauration du « *passe sanitaire* » au motif que les dispositions portant sa création « *n'instaurent, en tout état de cause, ni obligation de soin ni obligation de vaccination* ». En admettant la constitutionnalité du « *passe vaccinal* » et donc la conformité d'une obligation vaccinale indirecte, le Conseil constitutionnel irait à l'encontre de sa propre jurisprudence, ce qui nuirait à sa légitimité juridique.

Plus encore, cette contrainte à la vaccination, non prévue par la loi, est constitutive d'une violation manifeste du principe de consentement libre et éclairé à un acte médical.

Ce droit fondamental exige que le consentement du patient ne doit pas être obtenu sous la contrainte. Il est le corollaire du principe d'intégrité du corps humain et de dignité de la personne. Par décision du 27 juillet 1994 relative aux lois sur la bioéthique, le Conseil constitutionnel a lié ce principe du consentement à celui de la dignité de la personne en en faisant un principe de valeur constitutionnelle fondé sur le premier alinéa du Préambule de la Constitution de 1946¹⁹.

De rares exceptions au consentement libre sont admises : Par décision du 20 mars 2015, le Conseil constitutionnel a considéré que le législateur peut définir une politique de vaccination obligatoire et donc s'affranchir du consentement des personnes « *afin de protéger la santé individuelle et collective* » (Décision 2015-458 QPC du 20 mars 2015). Ont ainsi été reconnues conformes à la Constitution les obligations vaccinales antidiphtérique, antitétanique et antipoliomyélique, imposées aux enfants mineurs.

En dehors de l'existence d'une obligation vaccinale imposée par la Loi, le consentement libre et éclairé du patient est requis pour tout acte médical libre, en ce inclus la vaccination contre la Covid 19.

L'instauration d'un passe vaccinal viole ce principe fondamental dès lors qu'il subordonne le droit d'accomplir des activités essentielles de la vie quotidienne au fait de s'être fait inoculer un vaccin contre la Covid 19, alors que ce dernier n'est pas obligatoire.

¹⁷ Déclarations du Ministre des solidarités et de la santé sur France Inter et Brut, 18 décembre 2021

¹⁸ Décision n° 2021-824 DC du 5 août 2021, §44

¹⁹ Décision n° 94-343/344 DC du 27 juillet 1994

Le fait de conditionner l'exercice de droits et libertés fondamentales à l'accomplissement d'un acte médical remet nécessairement en cause le caractère « libre » de cet acte médical et du consentement du patient à le recevoir.

III. L'atteinte disproportionnée à la liberté d'aller et venir

Le Projet de Loi autorise les personnes non vaccinées à utiliser les transports publics interrégionaux uniquement en cas de « motifs impérieux d'ordre familial ou de santé », sans avoir prévu aucun autre motif de déplacement. Pourtant, la liberté d'aller et venir est une liberté constitutionnelle garantie textuellement²⁰ mais aussi par la jurisprudence²¹ du Conseil constitutionnel.

La liberté d'aller et venir étant la matrice d'autres droits fondamentaux constitutionnellement garantis, sa violation risque de remettre en cause les droits les plus élémentaires des personnes non vaccinées, qui ne pourront plus se rendre en certain lieu tel que :

- sur leur lieu de travail ou à un rendez-vous professionnel dans une autre région, alors même que leur emploi n'est pas soumis à l'obligation vaccinale, ce qui est constitutif d'une grave atteinte au droit de travailler²² et à la liberté d'entreprendre²³ qui ont tous deux valeur constitutionnelle.

Il est rappelé que les transports interrégionaux sont un rouage essentiel de l'économie du pays où nombre des activités sont centralisées à Paris et dans des grandes villes de province, et que nombre de travailleurs résident en dehors de ces métropoles. Une telle atteinte pourrait aboutir à la perte d'emploi de citoyens qui se trouveraient dans l'incapacité d'accomplir leur travail alors qu'ils ne sont soumis à aucune obligation vaccinale contre la Covid 19.

- aux lieux d'enseignement et de formation situés dans une autre région. La liberté de l'enseignement comprend le droit de fréquenter l'établissement de formation de son choix et « constitue l'un des Principes fondamentaux reconnus par les lois de la République, réaffirmés par le Préambule de la Constitution de 1946 et auxquels la Constitution de 1958 a conféré valeur constitutionnelle²⁴ » (Décision n° 77-87 DC du 23 novembre 1977).
- à une convocation administrative ou judiciaire. Les citoyens se trouveraient privés de la possibilité de répondre à une convocation judiciaire, ce qui constitue une grave atteinte aux droits de la défense et au droit à un procès équitable qui ont valeur constitutionnelle²⁵. Ils ne pourraient pas non plus se rendre chez un professionnel du droit pour un acte ou une démarche administrative qui ne peut être réalisé à distance.

Le caractère disproportionné de la restriction de libertés infligée aux personnes non-vaccinées est flagrant puisque celles-ci vont se voir appliquer une mesure plus sévère encore qu'un confinement

²⁰ Articles 2 et 4 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen

²¹ Décisions n° 79-107 DC du 12 juillet 1979 et n° 2033-467 DC du 13 mars 2003

²² Alinéa 5 du Préambule du 27 octobre 1944

²³ Article 4 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen

²⁴ Décision n°77-87 DC du 23 novembre 1977

²⁵ Décision n°2006-535 DC du 30 Mars 2006

strict : même en période de confinement, ces personnes avaient la possibilité d'utiliser les transports en commun « *longue distance* » pour motif professionnel, de santé, familial ou pour se rendre à une convocation judiciaire ou administrative.

La limitation des motifs de déplacements par transports inter-régionaux aux seuls « *motifs impérieux d'ordre familial ou de santé* » provoque une atteinte disproportionnée aux différentes libertés constitutionnelles susvisées, d'autant que cette mesure ne poursuit pas l'objectif de protection de la santé publique (voir *supra*).

IV. Une rupture du principe d'égalité des citoyens

L'égalité entre les citoyens est consacrée est un principe constitutionnel issu de l'article 1^{er} de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen qui prévoit que « *Les hommes naissent et demeurent libres et égaux en droits* ». Ce principe a aussi été inséré directement dans la Constitution de la Vème République, en son article 1^{er} : « *la France (...) assure l'égalité devant la loi de tous les citoyens sans distinction d'origine, de race ou de religion* ».

Au terme d'une jurisprudence audacieuse, le Conseil constitutionnel considère que le législateur a tout pouvoir pour instaurer une exception à ce principe d'égalité entre citoyens : « *le principe d'égalité ne s'oppose ni à ce que le législateur règle de façon différente des situations différentes ni à ce qu'il déroge à l'égalité pour des raisons d'intérêt général pourvu que, dans l'un et l'autre cas, la différence de traitement qui en résulte soit en rapport direct avec l'objet de la loi qui l'établit*²⁶ » .

Le législateur est toutefois tenu de fonder son appréciation « *sur des critères objectifs et rationnels en fonction des buts qu'il se propose*²⁷ ». De plus, les critères retenus doivent être en rapport direct avec l'objectif poursuivi²⁸.

Or il n'existe aucun fondement scientifique ou rationnel qui justifierait une telle différence de traitement à l'encontre des personnes non vaccinées pour atteindre cet objectif.

Il est en effet établi depuis des mois que le vaccin n'empêche ni d'être contaminé ni de contaminer les autres. M. Ugur Sahin, PDG de BioNTech – l'entreprise allemande à l'origine du vaccin à ARN messager produit avec Pfizer – a lui-même déclaré publiquement que « *le vaccin n'arrêtera pas la pandémie à lui tout seul* » et que « *même les triples vaccinés sont susceptibles de transmettre la maladie*²⁹ ».

C'est d'ailleurs pour cette raison que de nombreux pays avec une couverture vaccinale encore plus élevée que celle de la France, tels que Gibraltar et le Portugal, ont connu eux aussi une augmentation significative des cas de Covid 19.

Si l'objectif est d'instaurer une mesure limitant la propagation de l'épidémie, comment justifier qu'une personne qui rapporte la preuve d'un test de dépistage négatif serait plus dangereuse que

²⁶ Décision n° 96-375 DC du 9 avril 1996

²⁷ Décision n° 2012-662 DC du 29 décembre 2012

²⁸ Décision n° 2009-599 DC du 29 décembre 2009

²⁹ Déclaration de d'Ugur Sahin, PDG de Bio N'Tech, Le Monde, 21 décembre 2021

celle le détenteur d'un passe vaccinal susceptible d'être porteur du virus ? Force est de constater que ni le Gouvernement ni les débats parlementaires n'ont jamais fourni de réponse à cette question.

La revue scientifique médicale britannique « The Lancet » a publié un article alertant sur le fait que « *la stigmatisation des personnes non vaccinées n'est pas justifiée* », en soulignant que « *les personnes vaccinées ont un risque plus faible de maladie grave, mais sont toujours un élément important de la pandémie. Il est donc faux et dangereux de parler de pandémie de non vaccinés*³⁰ »

Le Syndicat de la Médecine Générale à lui-même alerté, par communiqué de presse du 22/12/2021 que « *limiter les droits fondamentaux et les soins aux non vacciné-e-s n'arrêtera pas la pandémie de Covid 19* » et que « *l'argument de la vaccination indispensable pour « soulager l'hôpital public » est dangereux. Les difficultés d'accès aux soins ne relèvent pas de la responsabilité des individu-e-s : ce sont les gouvernant-e-s qui dégradent les services publics*³¹ »

Enfin, cette différence de traitement à l'égard des non-vaccinés souffre d'une contradiction majeure: si le vaccin est efficace, pourquoi serait-il nécessaire de « *protéger* » les personnes vaccinées des personnes non-vaccinées ?

Les personnes non vaccinées pourvues d'un résultat de test de dépistage négatif ne présentent aucun risque de contribuer à la propagation du virus. Elles ne sont pas non plus la cause de la saturation des hôpitaux. Il n'existe donc aucun fondement objectif à la différence de traitement qui consiste à les exclure de la vie publique.

Il est manifeste que le véritable objectif du passe vaccinal n'est pas de protéger les français mais de stigmatiser ceux qui ne sont pas vaccinés, que le Président de la République a lui-même assumé vouloir « *emmerder* », jusqu'à les qualifier d' « *irresponsables* » qui ne mériteraient pas la qualité de « *citoyen* »³².

L'instrumentalisation d'un dispositif de contrôle – déjà en lui-même inédit dans notre Etat de droit – afin de discriminer et déchoir de leur « *citoyenneté* » des millions de français qui n'ont pourtant enfreint aucune loi, avec une stratégie de bouc-émissaire évidente, marque une grave dérive de nos institutions que le Conseil constitutionnel ne peut avaliser.

V. L'atteinte à l'identité constitutionnelle de la France par une vérification d'identité dévoyée

L'article 1^{er} I, B du Projet de Loi prévoit que « *lorsqu'il existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente, les personnes et services autorisés à en assurer le contrôle peuvent demander à la personne concernée de produire un document officiel comportant sa photographie afin de vérifier la concordance entre les éléments d'identité mentionnés sur ces documents* ».

³⁰ The Lancet, *Covid-19 : stigmatising the unvaccinated is not justified*, Günter Kampf, 20 novembre 2021

³¹ Communiqué de presse du Syndicat de la Médecine Générale, 22 décembre 2021

³² Déclarations d'Emmanuel Macron, Président de la République, au Parisien, 4 janvier 2022

En d'autres termes, les personnes chargées de contrôler le « *passé vaccinal* » pourront, par la même occasion, vérifier l'identité de son détenteur.

Les restaurateurs, cafetiers, le personnel de salles accueillant du public, pourront désormais exiger la présentation d'un document officiel (*passport, permis de conduire ou carte nationale d'identité*) en sus du passe qui leur sera présenté.

Au delà de l'absence de définition des « *raisons sérieuses* » - critiquable à bien des égards - qui amènent à exiger de toute personne de produire un document d'identité, il convient de se concentrer sur la nature même de cette faculté octroyée par le législateur aux personnes chargées de contrôler le « *passé vaccinal* ».

En effet, le député Yaël Braun-Pivet, Présidente de la commission des lois de l'Assemblée nationale, a présenté cette disposition comme une « *vérification de cohérence entre deux documents*³³», à savoir un document d'identité et le « *passé vaccinal* ». Toutefois, elle s'est gardée de préciser que pour que cette vérification de cohérence puisse se produire, il est nécessaire de pouvoir exiger la présentation d'un document officiel d'identité.

Ainsi, la simple « *vérification de cohérence entre deux documents*³⁴» a pour préalable l'obligation pour la personne contrôlée de justifier de son identité. Or, au terme de l'article 78-2 du Code de procédure pénale, le fait d'inviter une personne à justifier de son identité est constitutive d'un contrôle d'identité.

Selon cette même disposition, le pouvoir de procéder à un tel contrôle n'est confié qu'aux « *officiers de police judiciaire et, sur l'ordre et sous la responsabilité de ceux-ci, les agents de police judiciaire et agents de police judiciaire adjoints mentionnés aux articles 20 et 21-1*³⁵». Le contrôle d'identité étant une mesure contraignante, il est tout à fait cohérent que cet acte relève du monopole de la force légale, qui n'appartient qu'au force de l'ordre.

A ce titre, le Conseil constitutionnel, dans une décision du 15 octobre 2021, a considéré que ce monopole de la force légale était un principe inhérent à l'identité constitutionnelle de la France³⁶ et qu'il ne pouvait être délégué à une personne privée.

Cette notion de « *principe inhérent à l'identité constitutionnelle de la France* » a été dégagée par le Conseil constitutionnel afin d'édicter une exception à l'obligation constitutionnelle de transposition des directives³⁷. Toutefois, même si le « *passé vaccinal* » ne relève pas du droit communautaire, il est impensable qu'une loi, de quelque nature que ce soit, puisse ostensiblement contrevenir à un principe inhérent à l'identité constitutionnelle de la France. Dès lors, le Conseil constitutionnel n'a d'autres choix que de censurer l'article 1^{er} I, B du Projet de Loi.

³³ Déclaration de Yaël Braun-Pivet sur CNEWS, 16 janvier 2021

³⁴ Ibid.

³⁵ Article 78-2 du Code de procédure pénale

³⁶ Décision n°2021-940 QPC §15, 15 octobre 2021

³⁷ Décision n° 2006-961 DC du 1er août 2006

Jean-Michel VERGIER

DEA Droit Privé
Anc. Chargé de Cours de l'Université de Poitiers
Avocat à la Cour

Correspondants organiques
USA : Gérard.J.SOUSSAN – BEVERLY HILLS
CHINA : KUNLUN LAW FIRM BEIJING OFFICE
HONG KONG : PALAZZARI & TURRIES

483 Boulevard Pomare - BP 40733 – 98713 - Papeete
Tahiti – Polynésie Française

☎ (689) 4083 05 83 - 📠 (689) 4083 05 84 Mob (689) 87732 792

✉ secretariatvergier@mail.pf

N° TAHITI : 833566

Réf. à rappeler : Contribution
N°122999
A/
V.réf :
Affaire : 2022-835 DC

CONSEIL CONSTITUTIONNEL
Monsieur le Président
2, rue de Montpensier
75001 PARIS

greffe@conseil-constitutionnel.fr

Objet : Contribution Porte Etroite

Papeete, le 18 janvier 2022

Monsieur le Président,

Le Conseil Constitutionnel a été saisi sous la référence 2022-835 DC aux fins d'invalidation des dispositions inconstitutionnelles de la Loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique .

En son article 1er, cette Loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique, a pour objectif de modifier la Loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire, qui instaurait le système dit du « passe sanitaire », afin de le transformer en « passe vaccinal » .

Lors de votre décision du 5 août 2021 (n°2021-824 DC), concernant le « passe sanitaire », vous aviez considéré que le principe constitutionnel de droit à la santé devant primer les autres libertés et droits garantis par le bloc de constitutionnalité, en temps d'épidémie ; le « passe sanitaire » n'était pas inconstitutionnel en ce qu'il permettait, au travers de la vaccination (mais aussi de la détection et de l'immunité naturelle), d'éviter la contamination dans des lieux considérés comme étant à risques et ainsi limiter la diffusion du virus.

A l'époque, la vaccination était présumée prévenir l'infection et donc la transmission du virus (il faut être infecté, pour contaminer d'autres personnes) .

Depuis, un consensus scientifique s'est dégagé selon lequel les « vaccins » actuels n'évitent pas d'être infecté, voire ré-infecté par le virus du Covid ; pas plus qu'ils n'empêchent de transmettre le virus, après avoir été infecté, ou ré-infecté .

La meilleure preuve étant que le texte soumis à votre censure, pris en son article 1er – I – 2° -a), prévoit la suppression des mots : « la propagation de », dans la phrase « le Premier ministre peut, par décret pris sur le rapport du ministre chargé de la santé, dans l'intérêt de la santé publique et aux seules fins de lutter contre la propagation de l'épidémie de covid-19 » .

Or, si les « vaccins » ne préviennent plus l'infection et la transmission, il ne permettent pas de limiter les risques de contracter le virus, dans les lieux considérés comme étant à risques et ainsi limiter la diffusion du virus.

Dans ces conditions, réserver l'accès aux lieux considérés comme étant à risques, aux seules personnes vaccinées, tel que le prévoit le « passe vaccinal », créé par la Loi soumise à votre censure, n'est pas médicalement fondé .

Et si le « passe vaccinal » ainsi créé, par la Loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique, ne permet pas de limiter la diffusion du virus, il ne peut être considéré comme garantissant le principe constitutionnel de droit à la santé ; de sorte que l'atteinte qu'il porte aux autres libertés et droits garantis par le bloc de constitutionnalité, n'est plus justifiée .

Elle n'est pas plus justifiée, au regard du seul avantage que ces « vaccins » sont encore réputés offrir : le fait de limiter les formes graves d'infections découlant du Covid, chez les personnes présentant des facteurs de risques aujourd'hui bien connus ; puisque même si seules des personnes « vaccinées » pouvaient fréquenter les lieux considérés comme à risque, où le « passe vaccinal » serait exigé, cela n'empêcherait pas que, portant et diffusant le virus, ces « vaccinés » infectent ces personnes dites « à risques » .

Force est alors de constater que ce « passe vaccinal », instauré par l'article 1er de cette Loi, soumise à votre censure, ne saurait être considéré comme protecteur du principe constitutionnel de droit à la santé ; alors qu'il porte sans conteste atteinte à plusieurs droits et libertés protégées par le bloc de constitutionnalité, ce que le Conseil Constitutionnel ne saurait tolérer.

En conséquence, le Conseil Constitutionnel ne pourra qu'invalider les dispositions de l'article 1er de la Loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique, ainsi entachées d'inconstitutionnalité .

Veillez agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Me Jean-Michel VERGIER
Avocat à la Cour



Corentin Rizzon

Monsieur Jean Maia
Secrétaire général du Conseil Constitutionnel
Conseil Constitutionnel
2 rue Montpensier
75001 PARIS

Paris le 18 janvier 2022

Objet : contribution extérieure pour la loi relative au renforcement des outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code la santé publique

Monsieur le Secrétaire général,

J'ai l'honneur de porter à votre connaissance les observations qu'appellent de ma part la loi relative au renforcement des outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code la santé publique soumise à l'examen du Conseil constitutionnel par deux saisines de plus de soixante députés le 17 et 18 janvier 2022

Je vous serais reconnaissant de bien vouloir communiquer les observations qui suivent aux membres du Conseil Constitutionnel.

Vous remerciant vivement de l'attention que vous prêterez à cette contribution extérieure, je vous prie de croire, Monsieur le Secrétaire général, en l'assurance de ma haute considération.

Corentin Rizzon.

SUR L'INCONSTITUTIONNALITE DE LA LOI RELATIVE AU
RENFORCEMENT DES OUTILS DE GESTION DE LA CRISE
SANITAIRE ET MODIFIANT LE CODE DE LA SANTE
PUBLIQUE

La loi relative au renforcement des outils de gestion de la crise sanitaire modifiant la loi du 31 mai 2021, déjà modifiée par la loi du 5 août 2021, transforme le pass sanitaire en pass vaccinal, à l'exception des établissements de santé, sociaux, et médicaux sociaux, la possibilité pour les exploitants d'établissement recevant du public d'exercer des vérifications d'identités, ainsi que le renforcement des sanctions pénales pour personnes détentrices d'un faux pass, ou bien l'utilisation d'un pass qui ne lui appartient.

1. SUR LA TRANSFORMATION DU PASS SANITAIRE EN PASS VACCINAL

1.1. Sur la proportionnalité de la transformation du pass sanitaire en pass vaccinal.

En droit, est inconstitutionnelle une mesure sanitaire restrictive de libertés dès lors qu'une telle mesure est manifestement, soit inadéquate au regard de la situation présente, soit inappropriée à l'objectif visé par le législateur

En matière de protection de la santé, le Conseil constitutionnel, opérant un contrôle restreint, rappelle classiquement qu'il ne dispose pas d'un « *pouvoir général d'appréciation et de décision de même nature que celui du Parlement* » et qu'à ce titre il ne lui appartient pas « *de remettre en cause, au regard de l'état des connaissances scientifiques, les dispositions prises par le législateur ni de rechercher si l'objectif de protection de la santé que s'est assigné le législateur aurait pu être atteint par d'autres voies* ». Ce contrôle restreint s'exerce naturellement sous réserve d'une erreur manifeste d'appréciation : « *dès lors que les modalités retenues par la loi ne sont pas manifestement inappropriées à l'objectif visé* » (décis. n° 2015-458 QPC, 20 mars 2015, Obligation de vaccination).

Dans sa décision du 31 mai 2021, le Conseil constitutionnel a concrétisé cette exception d'inadéquation en l'appliquant aux mesures prises pour sortir de la crise sanitaire du covid-19 : l'appréciation parlementaire ne saurait être remise en cause « *dès lors qu'[elle] n'est pas, en l'état des connaissances, manifestement inadéquate au regard de la situation présente* » (décis. n° 2021-819 DC, 31 mai 2021, Loi relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire).

Pour arrêter matériellement « l'état des connaissances » et apprécier « la situation présente », le Conseil constitutionnel se fonde sur les « données scientifiques disponibles sur la situation sanitaire » et corrobore l'appréciation parlementaire par les avis du conseil scientifique (décis. n° 2021-824 DC, 5 août 2021, Loi relative à la gestion de la crise sanitaire, s'agissant de l'avis du conseil

scientifique du 16 juillet 2021, §24 ; décis. n° 2021-828 DC, 9 novembre 2021, Loi portant diverses dispositions de vigilance sanitaire, s'agissant de l'avis du conseil scientifique du 6 octobre 2021).

En l'espèce, au vu des « données scientifiques disponibles sur la situation sanitaire » et de l'avis du conseil scientifique du 24 décembre 2021, la mise en place d'un « passe vaccinal » est manifestement inadéquate dans le contexte d'un variant de faible gravité, et par conséquent inappropriée à l'objectif de lutte contre l'épidémie de covid-19.

En premier lieu, l'avis du conseil scientifique du 24 décembre 2021 insiste sur la probabilité, désormais confirmée, que **« le variant Omicron ait une gravité plus faible que les variants antérieurs »**. À ce titre, il indique qu'il « persiste encore beaucoup d'interrogations sur l'impact de cette 6e vague associée à Omicron sur le système de soins et les hospitalisations » (avis, 24 décembre 2021, p. 2). En raisonnant dans un référentiel relatif, **si le passe sanitaire a pu être jugé en adéquation avec une situation sanitaire sensiblement plus grave, la mise en place d'un « passe vaccinal », davantage attentatoire aux droits et libertés, est de toute évidence manifestement inadéquate au regard de la « situation présente », c'est-à-dire du contexte d'un variant, de l'aveu même du conseil scientifique, d'une gravité nettement plus faible.**

En second lieu, les seules sources données fiables dont dispose le Parlement sont les résultats issus des appariements SI-VIC, SI-DEP et VAC-SI fournis par la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) relevant du ministère des Solidarités et de la Santé. Ces résultats peuvent être ordonnés, soit par statut vaccinal, soit par âge. L'ensemble des données du 31 mai 2021 au 2 janvier 2022 témoignent **sans équivoque possible que le seul critère objectif discriminant les populations en hospitalisations conventionnelles, en soins critiques ou décédées est, non le statut vaccinal, mais l'âge**. Ces mêmes données ne présentent malheureusement pas de ventilation des résultats par comorbidités, mais le conseil scientifique rappelle dans son avis du 24 décembre 2021 que les personnes présentant des « facteurs à risque » sont surreprésentées dans les cas de « formes sévères ou graves » (avis précité, p. 2). Si la finalité des mesures consiste à lutter « contre l'épidémie de covid-19 » afin d'éviter une saturation du système de santé, **la mise en place d'un passe vaccinal, reposant sur un critère non pertinent, est manifestement inappropriée à l'objectif visé par le législateur**. *A contrario*, au regard des données scientifiques disponibles, un passe principalement indexé sur l'âge ou sur les comorbidités pourrait être approprié à l'objectif visé et en adéquation avec la situation actuelle, mais une telle mesure a été écartée, à bon droit, en raison de sa probable inconstitutionnalité : **puisque un passe approprié à l'objectif poursuivi est réputé inconstitutionnel, il en va nécessairement de même, a fortiori, d'un passe inapproprié à l'objectif visé par le législateur**.

1.2. Sur la rupture d'égalité résultant de la transformation du pass sanitaire en pass vaccinal.

En droit est inconstitutionnelle une loi qui crée une rupture d'égalité, sauf si les personnes se trouvent dans des situations différentes, ou que le législateur poursuit un objectif d'intérêt général en lien avec la rupture d'égalité.

En premier lieu, le Conseil constitutionnel, dans son considérant §38 de sa décision n°2021-824 DC du 5 août 2021, a considéré qu'en l'état des connaissances scientifiques dont disposait le législateur les risques de circulation du virus de la Covid-19 sont fortement réduits entre les personnes vaccinées, rétablies, ou venant de réaliser un test de dépistage dont le résultat est négatif.

Or en l'état des connaissances scientifiques la circulation du virus entre personnes vaccinées n'est pas fortement réduite, comme en témoigne la situation actuelle, mais plus encore la seule garantie d'une absence de circulation est un test dont le résultat est négatif.

En second lieu, le Conseil constitutionnel dans son considérant §52 a considéré qu'il n'y avait pas de différence de traitement à l'égard des personnes car celles-ci pouvaient bénéficier d'un certificat de rétablissement, ou d'un examen de dépistage négatif, et donc que le pass sanitaire n'obligeait pas à la présentation d'un justificatif de statut vaccinal.

Or la transformation du pass sanitaire en pass vaccinal introduit une différence de traitement. **Différence de traitement qui n'est pas justifié par un objectif d'intérêt général puisque la seule garantie de réduction de la circulation du virus, en l'état des connaissances scientifiques, est le résultat négatif d'un test de dépistage.**

En outre, la transformation du pass sanitaire en pass vaccinal introduit une rupture d'égalité devant le service public en ce qui concerne les transports aériens nationaux et les transports ferroviaires interrégionaux. **Comme l'indique le Conseil d'État dans son avis du 26 décembre, le pass vaccinal est de nature à porter atteinte de manière substantielle à la liberté d'aller et venir et à une vie privée et familiale en privant les personnes non vaccinées du train ou de l'avion. Le Conseil constitutionnel, dans une décision de n°93-325 DC du 13 août 1993, considère que le droit à une vie familiale normale possède une valeur constitutionnelle.** Cette rupture d'égalité n'est pas justifiée par un objectif d'intérêt général puisque les personnes non vaccinées dont le résultat est négatif ne transmettent pas le virus tandis que les personnes vaccinées peuvent transmettre le virus.

1.3. Sur l'incompétence négative tirée de l'absence de limitation temporelle et ou matérielle.

En droit, est inconstitutionnelle la loi qui n'exerce pas pleinement ses compétences, ou s'en décharge sur le pouvoir réglementaire. L'incompétence négative est la situation dans laquelle le législateur méconnaît sa propre compétence en ne prenant pas toutes les mesures qu'il lui revenait de prendre.

En l'espèce, en l'absence de clause de revoyure et/ou de critères permettant l'extinction du mécanisme du pass vaccinal, le législateur a méconnu sa compétence.

En premier lieu le projet de loi a modifié la loi du 31 mai 2021 de telle manière que : « *II.- A.-A compter du 2 juin 2021 et jusqu'au 31 juillet 2022 inclus, le Premier ministre peut, par décret pris sur le rapport du ministre chargé de la santé, dans l'intérêt de la santé publique, aux seules fins de lutter contre ~~la propagation de~~ l'épidémie de covid-19* ». Ainsi, il ne s'agit plus seulement de lutter contre la propagation de l'épidémie de Covid, mais contre l'épidémie de Covid en lui-même. En **l'état des connaissances scientifiques** il apparaît, non seulement impossible de lutter contre la propagation de l'épidémie de Covid, et **en l'état des connaissances scientifiques la vaccination n'empêche pas la transmission et l'infection.**

Dès lors, le fait d'attribuer au pouvoir réglementaire un pouvoir discrétionnaire aussi important touchant aux droits et libertés, sans limitation de durée au regard de la situation épidémique, est de nature à reporter sur le pouvoir réglementaire des droits et libertés dont la détermination relève du législateur.

Dans le considérant §30 de sa décision n°2021-824 DC du 5 août 2021 le Conseil constitutionnel rappelle que les mesures doivent être proportionnées aux risques sanitaires

encourus et appropriées aux circonstances de temps et de lieu. Le législateur n'avance aucun argument épidémiologique lui permettant de justifier la date du 31 juillet 2022. Il apparaît donc que la loi encourt l'inconstitutionnalité.

En second lieu le Conseil constitutionnel dans sa décision n°2021-828 DC du 9 novembre 2021 a considéré que la prorogation du régime de gestion de sortie de crise sanitaire **devait permettre la lutte contre la propagation de l'épidémie de Covid-19 au regard de la dynamique épidémique, du rythme prévisible de la campagne vaccinale, et de l'apparition de nouveaux variants. Cette appréciation devant être corroborée par les avis du comité de scientifiques prévu par l'article 3131-19 du code la santé publique.**

Même si le Conseil constitutionnel ne dispose pas d'un pouvoir général d'appréciation et de décision de même nature que le Parlement, **le Conseil constitutionnel peut apprécier, en l'état des connaissances scientifiques, le caractère inadéquat des mesures au regard de la situation présente.** Selon le gouvernement, dans son étude d'impact, la transformation du pass sanitaire en pass vaccinal est motivée par la dégradation de la situation sanitaire. Dégradation de la situation sanitaire liée à deux phénomènes : la période hivernale, et la circulation du variant Delta.

La dangerosité du variant Delta est appréciée en fonction de deux paramètres. Le paramètre de transmissibilité et le paramètre d'admission en soins critiques, donc de mortalité. **Or en l'état des connaissances scientifiques, comme l'indique l'avis du Conseil scientifique en date du 24 décembre, le variant Omicron est d'une dangerosité plus faible que le variant Delta. Il s'en déduit donc qu'il y a une inadéquation entre les motivations de la loi et la situation présente.**

SUR LES VERIFICATIONS D'IDENTITE DES EXPLOITANTS D'ERP

2.1. Interdiction de déléguer des compétences de police administrative générale inhérent à l'exercice de la force publique à des personnes privées.

En droit est inconstitutionnelle la délégation des compétences de police administrative générale inhérent à l'exercice de la force publique à des personnes privées, c'est un élément de l'identité constitutionnelle de la France (n°2021-940 QPC du 15 octobre 2021).

Dans son considérant §54 de la décision n°2021-824 DC du 5 août 2021 le Conseil constitutionnel rappelle que : « *le contrôle de la détention d'un des documents nécessaires pour accéder aux lieux, établissements, services ou événements ne peut être réalisé que par les forces de l'ordre ou les exploitants de ces lieux, établissements, services ou événements. Sa mise en œuvre ne saurait s'opérer qu'en se fondant sur des critères excluant toute discrimination de quelque nature que ce soit entre les personnes* ».

Dès lors, l'introduction d'une possibilité de vérification d'identité est de nature à déléguer une compétence de police administrative générale inhérent à l'exercice de la force publique à des personnes privées en ce qu'elle **habilite des personnes privées à exercer une vérification d'identité qui peut, éventuellement, déboucher sur une contravention en cas de détention frauduleuse du pass.**

En outre, **la vérification d'identité ne peut se faire que sur des critères discriminatoires que sont l'âge, le sexe, la consonance ethnique ou religieuse de l'identité, l'apparence physique. Or un contrôle d'identité dans le cadre de la police administrative doit être motivé par la prévention d'une atteinte à l'ordre public, notamment à la sécurité**

des personnes ou des biens. L'introduction d'une vérification par les personnes privées est de nature à encourager les contrôles au faciès, donc sur des motifs discriminatoires.



Monsieur Laurent Fabius
Président
Conseil constitutionnel
2, rue Montpensier
75001 Paris

Paris, le 19 janvier 2022

Monsieur le Président,

Nous avons l'honneur de vous faire parvenir une contribution complémentaire au recours de plus de 60 députés qui vous a été déféré conformément au second alinéa de l'article 61 de la Constitution, et duquel nous sommes signataires, sur le projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Président, à l'assurance de notre haute considération.

Charles de Courson
Député de la Marne

Ugo Bernalicis
Député du Nord

Paris, le 19 janvier 2022

Contribution complémentaire au recours au Conseil constitutionnel sur le projet de loi renforçant les outils de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique

Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres du Conseil constitutionnel, nous avons l'honneur de vous faire parvenir cette contribution complémentaire relative à l'article 1^{er} bis A (nouvel article 2) du projet de loi « *renforçant les outils de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique* » tel qu'adopté par l'Assemblée nationale le 16 janvier 2022. Cette contribution se veut un complément au recours dont vous avez fait l'objet sur le même projet de loi par plus de 60 députés en application du second alinéa de l'article 61 de la Constitution. Les députés auteurs de la présente contribution complémentaire et signataires du recours sur le projet de loi déféré, estiment que les conditions d'adoption et les dispositions de cet article 1^{er} bis A sont contraires à plusieurs droits et libertés que la Constitution garantit parmi lesquels le droit au travail et la liberté d'entreprendre, le principe de proportionnalité des peines, le principe de légalité des délits et des peines et le principe de proportionnalité.

Sur l'article 1^{er} bis A (nouvel article 2)

L'article 1^{er} bis A, introduit par voie d'amendement gouvernemental lors de l'examen du projet de loi en première lecture en séance publique à l'Assemblée nationale, prévoit l'instauration d'un régime de sanction administrative applicable aux employeurs qui ne respecteraient pas les principes de prévention des risques d'exposition de leurs salariés au covid-19. Il crée ainsi un régime de sanction dérogatoire destiné à renforcer les moyens de l'inspection du travail pour le respect de la prévention de ce risque afin de compléter les outils déjà existants pour limiter la transmission du virus en entreprise.

Sur la recevabilité de l'amendement n°680 (rect.) gouvernemental à l'origine de cet article

Depuis la révision de la Constitution par la loi constitutionnelle du 23 juillet 2008, il est expressément précisé par le premier alinéa de l'article 45 que « *tout amendement est recevable en première lecture dès lors qu'il présente un lien, même indirect, avec le texte déposé ou transmis* ». Selon votre Conseil, « *l'ajout de cette mention était en réalité au plus près de ce qu'énonçait déjà la jurisprudence constitutionnelle, à savoir la prohibition des cas où l'amendement est dépourvu de tout lien avec le texte initial* »¹. Or, cet amendement n°680 (rect.) du Gouvernement portant article additionnel après l'article premier, vise à modifier, dans le code du travail, le régime de sanction applicable aux employeurs pour manquement à la législation en matière de santé et de sécurité des salariés face à des situations de danger, cette

¹ *Les Cahiers du Conseil constitutionnel*, N°4 avril 2020, La vie du Conseil constitutionnel : *Le contrôle des cavaliers législatifs, entre continuité et innovations* <https://www.conseil-constitutionnel.fr/publications/titre-vii/le-controle-des-cavaliers-legislatifs-entre-continuite-et-innovations>

disposition ne présentant pas de lien avec les dispositions initialement contenues dans le projet de loi n°4 857 déposé sur le bureau de l'Assemblée nationale le 27 décembre 2021. Ce projet de loi initial était en effet constitué de trois articles. L'article 1er portait sur quatre mesures : transformation du « passe sanitaire » en « passe vaccinal » ; renforcement des modalités de contrôle des passes ; renforcement de la lutte contre la fraude à ces documents ; et enfin prorogation de l'état d'urgence sanitaire dans les collectivités d'outre-mer. L'article 2 étendait quant à lui les finalités des systèmes d'information mis en œuvre pour le suivi et le contrôle du respect des mesures de mise en quarantaine ou de placement à l'isolement. L'article 3 était relatif au contrôle des mesures d'isolement et de contention.

Votre jurisprudence constante énonce que « *ce contrôle s'exerce au regard du contenu du texte déposé sur le bureau de la première assemblée saisie, - l'exposé des motifs, le titre du projet ou l'intitulé de ses parties ne venant éventuellement que conforter ce contenu sans être décisifs pour son appréciation.* »² Or, comme énoncé plus haut, le contenu du texte initial ne prévoyait aucune mesure relative aux relations de travail entre employeurs et employés, et plus généralement au droit du travail. C'était donc en toute logique qu'aucune disposition initiale du projet de loi ne venait modifier le code du travail, ce qu'opère pourtant l'amendement gouvernemental précité et dont les députés requérants s'étonnent qu'il ait pu passer le filtre des « cavaliers législatifs » effectué par l'Assemblée nationale. Cette disposition nouvelle, par ailleurs non soumise à l'avis du Conseil d'Etat et dénuée d'étude d'impact, était tellement éloignée du périmètre du texte original, que le Sénat a délégué l'examen de l'article 1^{er} bis A qui en est résulté, à sa commission des Affaires sociales, cette dernière étant chargée d'examiner les questions relatives au droit du travail. Tous les articles du projet de loi initial tel que déposé sur le bureau de l'Assemblée nationale, avaient quant à eux été examinés par la commission des lois de cette chambre.

Pour les raisons précitées, la procédure d'adoption de l'article 1^{er} bis A est contraire aux exigences de l'article 45 de la Constitution et appelle votre censure.

Si les dispositions quant à la procédure de recevabilité de l'amendement à l'origine de l'article contesté n'ont pas été respectées, le fond de cet article comporte en lui-même des dispositions contraires à plusieurs droits et libertés que la Constitution garantit.

Sur l'incompétence négative

Le principe de légalité des délits et des peines implique que les éléments constitutifs des infractions soient définis de manière claire et précise. Ce principe est à l'origine de la jurisprudence des « incompétences négatives » puisque la matière pénale exige que le législateur fasse preuve d'autant de clarté que de précision. En effet, si le législateur a fait le choix dans cet article d'ajouter à la sanction pénale déjà existante une possibilité de sanction administrative pour les situations dangereuses résultant d'un risque d'exposition à la covid-19, ces deux mesures ne doivent pas échapper aux garanties constitutionnelles qui encadrent les sanctions pénales, a fortiori puisqu'elles concernent les mêmes infractions. Ainsi, selon votre

² Ibid.

jurisprudence, cette obligation de clarté implique que la formulation relative aux éléments constitutifs d'une infraction ne soit ni obscure ni ambiguë ou que ces éléments soient définis de façon précise et complète (notamment vos décisions n° 82-145 DC et n° 2010-604 DC). Si le présent article est applicable « aux situations dangereuses résultant d'un risque d'exposition à la covid-19 du fait du non-respect par l'employeur des principes généraux de prévention prévus aux articles L.4121-1 à L. 4121-5 et L. 4522-1 du code du travail », ces « situations dangereuses » seront constatées par les agents de contrôle de l'inspection du travail et sanctionnées également, à la demande du Gouvernement, par les directeurs régionaux de l'économie, de l'emploi, du travail et des solidarités (DREETS) au regard du « protocole national pour assurer la santé et la sécurité des salariés en entreprise face à l'épidémie de covid-19 », mis à jour le 3 janvier 2022. Or, ce protocole n'est nullement mentionné dans le projet de loi.

En l'absence d'inscription dans la loi, bien que formulées de manière prescriptive par le Gouvernement, qui par la voix du Premier ministre a publiquement annoncé qu'une mesure telle que « *le recours au télétravail sera rendu obligatoire dans toutes les entreprises et pour tous les salariés pour lequel il est possible à raison de 3 jours minimum par semaine et si possible de 4 jours* »³, les mesures contenues dans ce protocole et ses précédentes versions, ont valeur de simples recommandations pour guider l'employeur dans les actions qu'il doit engager pour assurer la santé et la sécurité de ses salariés. La valeur juridique du protocole national a en effet été précisée par le juge des référés du Conseil d'État à l'occasion d'une décision du 17 décembre 2020. S'agissant de la version du protocole actualisée au 13 novembre 2020, cette décision énonce que « *si certains termes du protocole sont formulés en termes impératifs, [...] le protocole a pour seul objet d'accompagner les employeurs dans leurs obligations d'assurer la sécurité et la santé de leurs salariés au vue des connaissances scientifiques sur les modes de transmission du SARS-CoV-2 et n'a pas vocation à se substituer à l'employeur dans l'évaluation des risques et la mise en place des mesures de prévention adéquate dans l'entreprise.* »

Comme le rappelait la sénatrice Chantal Deseyne, dans son rapport pour avis n° 331 (2021-2022) au nom de la commission des affaires sociales de la Chambre haute : « *en s'appuyant sur le non-respect par l'employeur d'un ensemble de mesures destinées à prévenir les risques d'exposition à la covid-19, le dispositif proposé pourrait donner un large pouvoir d'appréciation à l'inspection du travail sur l'organisation de l'entreprise. Alors que le Gouvernement présente les recommandations en matière de télétravail comme des obligations incombant aux employeurs, les services de l'inspection du travail pourraient se fonder sur ces lignes directrices pour évaluer la situation des entreprises et s'immiscer dans leurs modes d'organisation. En ce sens, le dispositif proposé n'apparaît pas souhaitable pour le fonctionnement des entreprises qui doivent rester pleinement responsables de l'évaluation des risques professionnels et de l'édiction des mesures de prévention et de protection des salariés.* »

Cette ambiguïté juridique sur le caractère obligatoire des mesures à mettre en œuvre dans les entreprises, savamment entretenue par le Gouvernement, ouvrirait la voie à des interprétations

³ <https://video.lefigaro.fr/figaro/video/covid-19-le-teletravail-sera-obligatoire-3-a-4-jours-par-semaine-a-partir-de-la-rentree-dans-les-entreprises/>

diverses et potentiellement arbitraires de la part des autorités administratives chargées d'appliquer la loi et d'en sanctionner les manquements sur la base d'un protocole sans base légale.

Or, en application de l'article 34 de la Constitution fixant le domaine de la loi, votre conseil est attentif à ce que le législateur ne reporte pas sur une autorité administrative, sur le pouvoir réglementaire ou sur une autorité juridictionnelle, le soin de fixer des règles ou des principes dont la détermination lui a été confiée par le constituant.

Le deuxième alinéa de l'article 34 énonce que le législateur a compétence pour fixer les règles concernant « [...] *les garanties fondamentales accordées aux citoyens pour l'exercice des libertés publiques* [...] », telle que la liberté d'entreprendre, dont votre conseil a reconnu une valeur constitutionnelle (décision n°81-132 DC).

Le dix-septième alinéa de ce même article 34 énonce que la loi détermine les principes fondamentaux « *du droit du travail* [...] ». Or, il est difficilement contestable que nombre de mesures contenues dans le protocole national pour assurer la santé et la sécurité des salariés en entreprise face à l'épidémie de covid-19, notamment celles relatives aux conditions d'exercice du travail à distance (horaires, lieux d'exercice, responsabilité civile et pénale en cas d'accident etc.), relèvent de ces principes fondamentaux du droit du travail.

Il incombait dès lors au législateur d'exercer pleinement la compétence que lui confie la Constitution, en particulier par cet article 34, ce qui n'a manifestement pas été le cas dans l'article 1^{er} bis A.

Vous avez estimé que le grief tiré de « l'incompétence négative » du législateur, mentionné pour la première fois dans votre décision n° 67-31 DC, et constamment rappelée depuis, notamment dans votre décision récente n° 2016-738 DC, pouvait être invoqué à l'appui d'un recours dès lors que le législateur n'avait pas épuisé sa compétence en matière d'exercice des droits et libertés fondamentaux, matière que la Constitution lui réserve exclusivement. En effet, cette compétence, inconstitutionnellement déléguée par le législateur aux autorités chargées d'appliquer la loi, ici en regard de la liberté d'entreprendre et du droit du travail, pourrait être source d'arbitraire.

Et cela d'autant plus que cet article, par l'instauration d'une nouvelle amende administrative par le directeur régional de l'économie, de l'emploi, du travail et des solidarités (DREETS), viendrait dévoyer les sanctions judiciaires déjà existantes et, du même coup, dévoyer le rôle du juge dans ces litiges.

Cet article, entaché d'incompétence négative, appelle donc votre censure.

Sur l'atteinte manifeste au principe de proportionnalité

S'il est fort opportunément admis que les libertés publiques soient limitées pour des considérations impérieuses de protection de la santé, selon votre jurisprudence constante, « *toute mesure restreignant un droit fondamental doit, pour être proportionnée, satisfaire à une*

triple exigence d'adéquation, de nécessité et de proportionnalité au sens strict. Plus précisément : Une telle mesure doit être adéquate, c'est-à-dire appropriée, ce qui suppose qu'elle soit a priori susceptible de permettre ou de faciliter la réalisation du but recherché par son auteur ; Elle doit être nécessaire : elle ne doit pas excéder – par sa nature ou ses modalités – ce qu'exige la réalisation du but poursuivi, d'autres moyens appropriés, mais qui affecteraient de façon moins préjudiciable les personnes concernées ou la collectivité, ne devant pas être à la disposition de son auteur ; Elle doit enfin être proportionnée au sens strict : elle ne doit pas, par les charges qu'elle crée, être hors de proportion avec le résultat recherché. ⁴»

Or, aucun des trois critères ne sont respectés par l'instauration, dans cet article 1^{er} bis A, d'un régime de sanction administrative applicable aux employeurs qui ne respecteraient pas les principes de prévention des risques d'exposition de leurs salariés au covid-19.

Premièrement, cette mesure est non appropriée. L'effectivité de ce dispositif risquerait en effet de se heurter aux moyens contraints des services de l'inspection du travail. Par ailleurs, comment ces derniers seraient-ils amenés à définir, en regard de l'imprécision du protocole national susmentionné, que le Gouvernement présente pourtant comme obligatoire sous peine de sanction, ce qu'est un emploi pouvant être effectué à distance et selon quel degré ?

Deuxièmement, cette mesure n'est pas nécessaire. Cette nouvelle amende administrative est en effet superflue car les actions de contrôles renforcés de l'inspection du travail, pouvant déjà déboucher sur des sanctions pénales, ont montré leur utilité dans la gestion des risques sanitaires en entreprises. Comme l'indique ainsi l'exposé de l'amendement du Gouvernement dont est issu le présent article, « *la grande majorité des entreprises mettent en œuvre de manière efficace les moyens de lutter contre la contamination par le virus. Il a, en effet, été estimé que, sur plus de 500 mises en demeure notifiées par les DIRECCTE puis les DREETS depuis mars 2020, plus de 90% ont été suivies d'effet.* » Selon des chiffres affinés communiqués ultérieurement par Madame la ministre de l'Emploi, du Travail et de l'Insertion à la Rapporteuse pour avis du Sénat, Madame Chantal Deseyne, « *à la suite des 30 000 contrôles qui ont été effectués jusqu'à la fin du mois de novembre 2021, 110 mises en demeure ont été prononcées, soit 0,37 % des contrôles* »⁵. Compte tenu des effets déjà constatés des recommandations et des contrôles, le dispositif proposé ne concernerait donc qu'un nombre très limité d'employeurs et excéderait ce qu'exige la réalisation du but poursuivi, d'autres moyens appropriés, mais qui affecteraient de façon moins préjudiciable les personnes concernées ou la collectivité, étant par ailleurs à disposition grâce à l'amende pénale déjà existante dans la législation.

Troisièmement, cette mesure n'est pas proportionnée. Cette amende administrative de 500€ par emploi concerné, dans un plafond global de 50 000€ par employeur, paraît largement disproportionnée en regard de la sanction pénale que le juge a quant à lui la possibilité de prononcer aux termes de l'article L. 4741-3 du code du travail. Cette sanction pénale peut revêtir la forme d'une amende totale de 3 750€ si l'employeur ne s'est pas conformé aux mesures prises par l'autorité administrative. Comment expliquer qu'une amende administrative, 50 000€,

⁴ Cahier du Conseil constitutionnel n° 22 (Dossier : Le réalisme en droit constitutionnel) - juin 2007

⁵ <http://www.senat.fr/seances/s202201/s20220112/s20220112017.html>

puisse être si démesurément supérieure à une amende prononcée par une autorité judiciaire, 3 750€, pour la même infraction ? Le principe de proportionnalité des peines est ici manifestement altéré.

Pour toutes les raisons précitées, cet article n'apparaît ni approprié, ni nécessaire, ni proportionné au regard des effets qu'il pourrait apporter pour lutter plus efficacement contre l'épidémie de covid-19, et appelle donc votre censure.

Par ces motifs et tous autres à déduire ou suppléer même d'office, les auteurs de cette contribution complémentaire vous demandent de bien vouloir invalider les dispositions ainsi entachées d'inconstitutionnalité. Nous vous prions de croire, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres du Conseil constitutionnel, en l'expression de notre haute considération.

Paris, le 19 janvier 2022

Objet : Contribution extérieure dans le cadre de l'examen de la loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire

Monsieur le Président du Conseil Constitutionnel

Mesdames et Messieurs les membres du Conseil Constitutionnel,

Nous, Syndicat de la magistrature, vous adressons ce jour notre contribution (dite « porte étroite ») dans le cadre de la saisine 2022-835 DC en date des 17 et 18 janvier 2021, par 60 députés et 60 sénateurs concernant plusieurs points de la loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique (ci-après le « **Projet de loi** »)

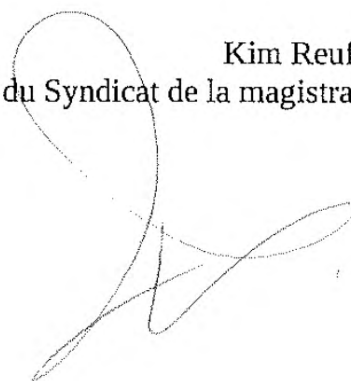
Depuis le début de la crise sanitaire, le Syndicat de la magistrature a pu alerter les politiques comme les citoyens sur les risques créés par le développement d'une nouvelle législation d'exception propre à la crise sanitaire que nous traversons, le risque principal étant notamment celui, à terme, d'une pérennisation de cette législation d'exception par un glissement vers le droit commun, comme cela a déjà pu être le cas récemment pour d'autres régimes d'exception.

En complément de cette démarche, et sans minimiser les conséquences de la crise sanitaire actuelle, nous faisons le constat que plusieurs dispositions de la loi qui vous est déférée portent atteinte à plusieurs normes de référence, et paraissent donc non conformes à la Constitution.

En raison du très court délai qui est imparti à votre juridiction pour statuer sur la présente loi, nous avons fait le choix de nous centrer sur quelques dispositions particulièrement problématiques intéressant tout particulièrement l'autorité judiciaire. Nous nous associons à cet égard aux arguments qui ont par ailleurs pu être portés par d'autres organisations syndicales et associations vous ayant également adressé une contribution extérieure, à savoir la Ligue des droits de l'Homme, le Syndicat des avocats de France, l'union syndicale Solidaires et la Confédération générale du travail.

C'est l'objet des observations que nous vous transmettons par la présente.

Kim Reufflet,
Présidente du Syndicat de la magistrature



Au travers de cette loi, le passe sanitaire, qui correspond soit à un justificatif d'un schéma complet de vaccination, soit à un certificat de rétablissement de moins de six mois, soit encore à un test d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19, est transformé en passe vaccinal exigeant un parcours de vaccination complet pour pouvoir accéder à certains loisirs, à certains transports ou encore pour travailler dans certains secteurs d'activité.

A titre liminaire, nous observerons ici que le législateur a fait le choix de ne pas rendre la vaccination obligatoire.

Or votre Conseil avait validé le passe sanitaire, par décision du 5 août 2021, **au motif qu'il n'instaurerait pas d'obligation vaccinale, comme indiqué ci-après :**

« les dispositions contestées prévoient que les obligations imposées au public peuvent être satisfaites par la présentation aussi bien d'un justificatif de statut vaccinal, du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination ou d'un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination. Ainsi, ces dispositions n'instaurent, en tout état de cause, ni obligation de soin ni obligation de vaccination. »

Il nous apparaît donc qu'il convient pour votre Conseil d'être extrêmement vigilant, dès lors que le Gouvernement revendique dans son étude d'impact l'objectif d' *"incitation à la vaccination, y compris avec rappel pour les personnes qui y sont éligibles, à travers la transformation du passe sanitaire en passe vaccinal"* (étude d'impact , point 10 de l'avis du Conseil d'État).

La Commission des lois de l'Assemblée nationale souligne également que *"la transformation du passe sanitaire en passe vaccinal poursuit l'ambition de favoriser la vaccination et donc l'objectif de préservation de la santé publique"* (rapport p.12)

Or, toute limitation ou restriction de liberté doit être rigoureusement justifiée et proportionnée et ne pas être adoptée à la seule fin d'inciter à la vaccination – dès lors qu'elle n'a pas en l'état été rendue obligatoire - mais bien à celle de lutter contre l'épidémie, conformément à l'article 5 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789 aux termes duquel *"Tout ce qui n'est pas défendu par la Loi ne peut être empêché, et nul ne peut être contraint à faire ce qu'elle n'ordonne pas"*.

En ce sens, notre syndicat conteste l'avis du Conseil d'Etat sur ce projet de loi qui indique lui aussi que *"l'objectif indirect d'incitation à la vaccination"* est de nature à justifier certaines restrictions de liberté pour les raisons précitées.

D'ailleurs, le Conseil d'Etat avait adopté une position différente dans son avis du n° 403.629 du 19 juillet 2021 sur le passe sanitaire où il a considéré que : *« le fait de subordonner certaines de ces activités à l'obligation de détenir un certificat de vaccination ou de rétablissement ou un justificatif de dépistage récent peut, dans certaines hypothèses, avoir des effets équivalents à une obligation de soins et justifie, à ce titre, un strict examen préalable de nécessité et de proportionnalité, dans son principe comme dans son étendue et ses modalités de mise en œuvre, au vu des données scientifiques disponibles »* (para. 12).

Par conséquent, votre Conseil devra effectuer ce contrôle de proportionnalité des mesures inscrites dans cette loi puisqu'elles portent atteinte à un certain nombre de droits fondamentaux. Il s'agira notamment de contrôler :

- l'adéquation de la mesure qui doit permettre ou faciliter le but recherché,
- la nécessité de la mesure qui ne doit pas excéder ce qu'exige la réalisation du but poursuivi,
- la proportionnalité au sens strict : elle ne doit pas, par les charges qu'elle crée, être hors de proportion avec le résultat recherché.

L'exposé des motifs du Projet de loi permet de déterminer le but recherché : "*L'incidence, mesurée sur sept jours consécutifs, a constamment augmenté depuis octobre et dépasse désormais 700 cas pour 100 000 habitants, soit un niveau jamais mesuré depuis le début de l'épidémie. Le nombre de lits de soins intensifs occupés par des patients atteints de la covid-19 est quant à lui supérieur à 3 300. Bien que la vaccination et le passe sanitaire aient jusqu'à présent permis de limiter très significativement les conséquences de l'épidémie sur le système de soins, celui-ci reste en forte tension, alors que des interventions qui avaient dû être reportées lors des précédentes vagues doivent par ailleurs être reprogrammées et que d'autres virus circulent activement à la faveur de la période hivernale.*"

Il s'agit par conséquent de limiter les conséquences de l'épidémie et le terme de "propagation" n'est plus employé.

A cet égard, au regard des dernières données scientifiques récentes laissant penser que le pic de contaminations de la 5^e vague est en train d'être atteint, ou à tout le moins de se stabiliser, il est possible de s'interroger sur le fait que le passe vaccinal entrera en application alors même que les contaminations sont sur le point de commencer à baisser.

En outre, rien ne permet de démontrer que le passe vaccinal, en comparaison avec le passe sanitaire, permettra de limiter davantage les conséquences de l'épidémie. En tout état de cause, ces données, si elles existent, n'ont pas été communiquées par le gouvernement à l'appui du présent projet de loi.

Dans le cadre de son rapport fait au nom de la Commission des lois constitutionnelles, de la législation et de l'administration générale de la République, après engagement de la procédure accélérée, Monsieur Jean-Pierre PONT précise :

"Le passe sanitaire a fait ses preuves au cours de l'été 2021 afin de permettre la reprise puis le maintient opportun qu'il devienne, dès le 15 janvier prochain, plus restrictif : il n'est en effet pas anormal que la liberté préservée des personnes non vaccinées soit assortie de contreparties puisque ce sont elles qui font peser une contrainte excessive sur les capacités hospitalières. Il n'est donc pas disproportionné de limiter, uniquement dans la sphère publique et sans empêcher l'accès aux biens et services publics ou de première nécessité ou urgents, leurs interactions sociales dont on sait qu'elles favorisent la propagation du virus".

Les objectifs évoqués par le législateur partent du constat selon lequel le passe vaccinal permettrait de limiter la propagation du virus, alors que le passe sanitaire permettait déjà de limiter, notamment, l'accès aux transports interrégionaux aux personnes justifiant d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19, d'autant que ce dispositif a été durci depuis le 29 novembre 2021, avec la limitation de la durée de validité de ce dépistage à 24h (au lieu de 72h précédemment).

Or il n'existe aucune étude ou analyse qui viendrait justifier le passage du sanitaire, au passe vaccinal. Seul l'objectif de contraindre les non-vaccinés à se vacciner justifie ce changement. Pour autant, et dès lors qu'encore une fois il n'a pas été instauré d'obligation vaccinale, cela apparaît disproportionné par rapport aux droits et libertés garanties par la Constitution.

En effet, nos organisations relèvent que la mise en œuvre concrète du passe vaccinal et de son contrôle dans le projet de loi qui vous est soumis comportent plusieurs atteintes à des principes constitutionnellement garantis que nous développerons ci-après. Ces atteintes sont disproportionnées par rapport au but recherché.

Nous développerons plus particulièrement nos questionnements sur la constitutionnalité :

- des dispositions modifiant l'article 1, II, A, 2°, e) de la loi n°2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de la crise sanitaire, en ce que les dérogations possibles à la présentation du passe vaccinal apparaissent trop restrictives et insuffisamment définies ;
- des dispositions modifiant l'article 1, II, B relatives à la production d'un document officiel permettant de s'assurer de l'identité de la personne présentant un passe vaccinal.
- des dispositions modifiant l'article 1, D de la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire qui viennent heurter le principe de stricte nécessité des délits et des peines ;

A - Sur la modification de l'article 1, II, A, 2° de la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire

L'article 1er du Projet de loi modifie l'article 1, II, 2° pour substituer au passe sanitaire un passe vaccinal, subordonnant ainsi à la vaccination complète l'accès :

- aux activités de loisirs,
- aux services de restauration commerciale ou de débit de boissons, à l'exception de la restauration collective, de la vente à emporter de plats préparés et de la restauration professionnelle routière et ferroviaire,
- aux foires, séminaires et salons professionnels,
- aux déplacements de longue distance par transports publics interrégionaux, « *sauf motif impérieux d'ordre familial ou de santé* »,
- sur décision motivée du représentant de l'Etat dans le département, lorsque leurs caractéristiques et la gravité des risques de contamination le justifient, aux grands magasins et centres commerciaux, au-delà d'un seuil défini par décret, et dans des conditions garantissant l'accès des personnes aux biens et services de première nécessité ainsi, le cas échéant, qu'aux moyens de transport.

La seule motivation avancée par l'étude d'impact dont l'indigence, notamment en matière de données médicales, doit être soulignée, est l'incitation faite à la vaccination (étude d'impact p.28).

Le législateur n'ayant pas entendu avoir recours à la généralisation de l'obligation vaccinale, il en résulte, ainsi que des développements précédents que, pour souhaitable que puisse paraître au législateur l'extension de la couverture vaccinale, il n'est pas admissible de décider de restrictions ou limitations de liberté dans un seul but incitatif.

Dès lors, seules les restrictions justifiées par un risque strictement sanitaire lié à l'accès des personnes non-vaccinées pourraient être de nature à justifier de telles restrictions.

Votre conseil pourra constater qu'en l'espèce, aucune donnée sur la possible réduction du risque sanitaire qui résulterait du passage du passe sanitaire au passe vaccinal n'est communiquée, données qui par leur contenu pourraient justifier les modifications législatives adoptées.

De fait, rien ne permet de supposer qu'une personne non-vaccinée titulaire d'un résultat de test antigénique de moins de 24h présente un danger de contamination supérieur à une personne vaccinée, sans test.

Par ailleurs, les aménagements à cette exigence de passe vaccinal apparaissent trop restrictives et insuffisamment définies pour permettre de garantir que les restrictions aux libertés ainsi créées soient strictement proportionnées au but de lutter contre l'épidémie..

Ainsi, s'agissant des déplacements interrégionaux, le e) est modifié pour limiter la dérogation au pass vaccinal à l'existence d'un "*motif impérieux d'ordre familial ou de santé, sous réserve de présenter le résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19*".

Il convient tout d'abord de relever que la notion de « *motif impérieux d'ordre familial ou de santé* » apparaît bien trop floue et imprécise et porte donc atteinte à l'objectif de valeur constitutionnelle d'intelligibilité et d'accessibilité de la loi, qui découle des articles 4, 5, 6 et 16 de la Déclaration de 1789.

En outre, le terme "*motif impérieux d'ordre familial ou de santé*" est beaucoup trop imprécis, laissant la place à une appréciation arbitraire, et ce d'autant plus que cette appréciation sera laissée aux personnes privées à qui le contrôle du passe vaccinal est délégué.

En tout état de cause, un tel motif est bien trop restrictif pour permettre le respect de l'ensemble des droits et libertés constitutionnellement garantis : droit de mener une vie familiale normale, droits de la défense et à un recours juridictionnel effectif pour se présenter devant une juridiction ou se rendre à un rendez-vous chez un professionnel du droit, droit de vote pour se rendre dans un bureau de vote éloigné, un lieu de résidence temporaire, liberté de réunion ou manifestation, liberté syndicale, etc.

Dès lors, le passage du passe sanitaire au passe vaccinal créera une rupture d'égalité entre les vaccinés et non vaccinés qui n'apparaît pas justifiée par des motifs sanitaires puisque l'ensemble des activités visées étaient précédemment soumises, pour les non-vaccinés, à la présentation d'un examen de dépistage de moins de 24h ne concluant pas à une contamination par la covid-19.

Ce d'autant qu'aucune donnée n'est communiquée quant à l'existence d'un risque accru de contamination dans des transports interrégionaux (le plus souvent à réservation de place) par rapport à des transports en commun (régulièrement congestionnés). Il existera donc une différence de traitement entre les personnes qui se déplaceront en métro ou en RER et les personnes qui sont contraintes de se

déplacer en empruntant les trains interrégionaux, sans que cette distinction n'apparaisse justifiée par une différence de situation entre ces personnes, ce qui crée de fait une atteinte au principe d'égalité devant la loi.

Il est donc porté une atteinte disproportionnée et non nécessaire à plusieurs libertés, dont la liberté d'aller et de venir.

Votre Conseil a pourtant rappelé, dans la décision 2021-819 DC du 31 mai 2021, que « *Il appartient au législateur d'assurer la conciliation entre cet objectif de valeur constitutionnelle et le respect des droits et libertés constitutionnellement garantis. Parmi ces droits et libertés figurent la liberté d'aller et de venir, composante de la liberté personnelle protégée par les articles 2 et 4 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen de 1789* ».

Pour l'ensemble de ces raisons, ces dispositions doivent donc être censurées.

B. Sur la modification de l'article 1, II, B de la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire, au regard du droit du travail

Il est ajouté cet alinéa à la suite de la présentation nécessaire du passe vaccinal :

« Toutefois, lorsqu'il existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente, les personnes et services autorisés à en assurer le contrôle peuvent demander à la personne concernée de produire un document officiel comportant sa photographie afin de vérifier la concordance entre les éléments d'identité mentionnés sur ces documents. Les personnes et services autorisés, dans le cadre du présent alinéa, à demander la production d'un document officiel comportant la photographie de la personne ne sont pas autorisés à conserver ou à réutiliser ce document ou les informations qu'il contient, sous peine des sanctions prévues au dernier alinéa du E du présent II. ».

Il convient de s'interroger tout d'abord sur la qualification juridique de l'opération prévue par ce texte avant de soulever des moyens tirés de violations constitutionnelles.

1°) Sur la qualification du contrôle

Le terme "contrôle d'identité" n'est évidemment pas indiqué mais seulement la possibilité d'exiger la production d'un "document officiel comportant sa photographie afin de vérifier la concordance entre les éléments d'identité mentionnés sur ces documents".

Cela revient à se demander ce qu'est l'identité d'une personne.

G. CORNU dans son « *Vocabulaire juridique* » (PUF 2007) la définit comme « *l'ensemble des éléments qui, aux termes de la loi, concourent à l'identification d'une personne physique (dans la société, au regard de l'état civil) : nom, prénom, date de naissance, filiation, etc...* ».

Ici, la correspondance entre :

- le nom apposé sur le document officiel et celui du passe d'une part,
- la photographie sur ce même document officiel et la personne contrôlée d'autre part,

renvoie en réalité à l'opération d'identification d'une personne physique par son nom, prénom et date de naissance (puisqu'elle est également indiquée sur le passe).

Le législateur distingue ensuite entre le "relevé d'identité" (*article 78-6 CPP*) qui n'est qu'une invitation à décliner son identité pour la rédaction d'un procès-verbal, lorsque l'agent verbalisateur n'a pas la compétence requise pour effectuer un véritable "contrôle d'identité", qui est "*une injonction ou une sommation adressée par les forces de l'ordre à un citoyen qui est "interpellé" et contraint de rester sur place pour révéler son identité*" (*Rép. droit pénal et procédure pénale, Carole GIRAULT, V° "Contrôles et vérifications d'identité", n°3, janvier 2017*).

Dans la mesure où les personnes ne sont pas contraintes de rester sur place pendant le temps du contrôle, la qualification de relevé d'identité semble mieux correspondre au cas d'espèce.

Ce pouvoir ne peut pas être rapproché de l'obligation prévue par l'article L.131-15 du Code monétaire et financier de "*justifier de son identité au moyen d'un document officiel portant sa photographie*" à l'occasion de la remise d'un chèque. En effet, le chèque est un instrument de paiement que le commerçant n'est jamais tenu d'accepter. En l'occurrence, ce n'est pas un pouvoir d'exigibilité d'une pièce d'identité qui est reconnu à une personne privée commerçante, mais une obligation pour le client de présenter certains documents pour pouvoir utiliser le chèque qui est un instrument de paiement particulier. Cela ne restreint aucunement ni la liberté d'aller et de venir, ni la liberté du commerce puisque le client est libre de régler notamment en espèces, ce que le commerçant n'a pas le droit de refuser.

Quant à l'exigence pesant sur les tenanciers de débits de boisson par l'article L.3342-1 du Code de la santé publique, de vérification de la preuve de la majorité du client, elle ne se limite pas à un document officiel mais par tous moyens. Le cafetier commet un délit s'il délivre de l'alcool à un mineur : il faut donc lui donner les moyens de ne pas le commettre. En revanche, en l'espèce, l'absence de contrôle de l'identité n'entraîne aucun risque de commission d'une infraction. C'est un pouvoir octroyé à des personnes privées, pour se substituer aux forces de police, qui ne peut pas procéder à autant de contrôle, aux fins de constatation de l'infraction d'usage de faux. Il s'agit donc bien d'un relevé d'identité.

Il convient en effet de rappeler que la production d'un faux passe vaccinal correspond à la qualification pénale¹, de sorte que la demande ciblée de présentation d'un document officiel correspond bien à la recherche de preuve à l'égard d'un suspect, contre lequel il existe des "*raisons sérieuses de penser*" qu'il commet cette infraction.

¹ "*Le faux commis dans un document attestant du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19, un justificatif de statut vaccinal concernant la covid-19 ou un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination par la covid-19 est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende. L'usage, la procuration ou la proposition de procuration du faux mentionné au présent alinéa est puni des mêmes peines*" (Etude d'impact, p. 16).

2°) Sur la violation du droit au respect de la vie privée (article 2 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789) : l'exigence de détention d'un document officiel comportant une photographie

En droit français, il n'existe aucune obligation de détenir une carte d'identité, ni un passeport ni un permis de conduire. Les personnes ne sont pas nécessairement étudiantes et ne se déplacent pas obligatoirement avec un abonnement pour des transports en commun. Autrement dit, il est tout à fait envisageable qu'une personne ne dispose pas de document officiel comportant une photographie.

D'ailleurs, les personnes subissant un contrôle d'identité peuvent justifier de leur identité "par tout moyen" (article 78-2 CPP).

Le Projet de loi va donc plus loin que le droit existant puisqu'il fait obligation de détenir un "document officiel comportant la photographie de la personne" visée. Or, votre Conseil a jugé : "aux termes de l'article 2 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen : « Le but de toute association politique est la conservation des droits naturels et imprescriptibles de l'Homme. Ces droits sont la liberté, la propriété, la sûreté, et la résistance à l'oppression. » ; que la liberté proclamée par cet article implique le respect de la vie privée" (CC 99-416 DC 23 juillet 1999, cons. 45).

Vous avez ensuite précisé : "Par suite, la collecte, l'enregistrement, la conservation, la consultation et la communication de données à caractère personnel doivent être justifiés par un motif d'intérêt général et mis en œuvre de manière adéquate et proportionnée à cet objectif. (2012-652 DC, 22 mars 2012, cons. 8, Journal officiel du 28 mars 2012, page 5607, texte n° 6, Rec. p. 158)" (CC 2012-652 DC 22 mars 2012, cons.8).

Il est évident que la consultation de données personnelles par des personnes privées est tout à fait attentatoire à la vie privée, sans que le but d'éviter des fraudes puisse justifier une telle atteinte, disproportionnée.

Cette atteinte est d'autant plus grave qu'il est exigé un document officiel ainsi qu'on l'a vu précédemment.

C'est ainsi également qu'une personne trans dont le genre du prénom peut être différent de son genre apparent sera amenée à devoir en justifier devant un simple particulier, ce qui est une atteinte manifeste et disproportionnée à sa vie privée.

3°) Sur l'atteinte à l'article 66 de la Constitution : les pouvoirs dévolus à de simples particuliers

L'article 66 de la Constitution prévoit que "L'autorité judiciaire, gardienne de la liberté individuelle, assure le respect de ce principe dans les conditions prévues par la loi".

Votre Conseil a ainsi censuré la possibilité pour des policiers municipaux notamment de pratiquer des contrôles d'identité car :

"il résulte de l'article 66 de la Constitution que la police judiciaire doit être placée sous la direction et

le contrôle de l'autorité judiciaire ; qu'à cette fin, le code de procédure pénale, notamment en ses articles 16 à 19-1, assure le contrôle direct et effectif de l'autorité judiciaire sur les officiers de police judiciaire chargés d'exercer les pouvoirs d'enquête judiciaire et de mettre en œuvre les mesures de contrainte nécessaires à leur réalisation ; que l'article 20 du code de procédure pénale fixe la liste des agents de police judiciaire chargés « de seconder, dans l'exercice de leurs fonctions, les officiers de police judiciaire ; de constater les crimes, délits ou contraventions et d'en dresser procès-verbal ; de recevoir par procès-verbal les déclarations qui leur sont faites par toutes personnes susceptibles de leur fournir des indices, preuves et renseignements sur les auteurs et complices de ces infractions » ; que l'exigence de direction et de contrôle de l'autorité judiciaire sur la police judiciaire ne serait pas respectée si des pouvoirs généraux d'enquête criminelle ou délictuelle étaient confiés à des agents qui, relevant des autorités communales, ne sont pas mis à la disposition des officiers de police judiciaire" (CC 2011-625 DC 10 mars 2011, Loi d'orientation et de programmation pour la sécurité intérieure, cons.59).

En l'occurrence, les personnes privées qui vont être amenées à demander aux personnes ciblées de présenter un document officiel avec photographie, participent en réalité, ainsi qu'il a été vu précédemment, à une recherche de preuve du délit d'usage de faux et de son auteur. L'étude d'impact donne d'ailleurs pour objectif *"la lutte contre la fraude au passe sanitaire et vaccinal"* (p.29).

Ainsi, elles participent à l'exercice de pouvoir d'enquête judiciaire car il ne s'agit pas seulement de regarder quelle est l'identité de la personne en cause mais bien de vérifier la conformité de son identité prétendue avec son identité réelle, donc de rechercher la commission d'un délit.

Votre Conseil a réitéré cette analyse concernant des relevés d'identité pour des délits par des agents de police municipale ou des gardes champêtres ainsi que la possibilité de saisir les objets ayant servi à la commission de l'infraction pour le délit de vente à la sauvette et d'usage de produits stupéfiants commis sur la voie publique :

"le législateur n'a pas assuré un contrôle direct et effectif du procureur de la République sur les directeurs de police municipale et chefs de service de police municipale. Notamment, contrairement à ce que le code de procédure pénale prévoit pour les officiers de police judiciaire et nonobstant son pouvoir de direction sur les directeurs et chefs de service de police municipale, ne sont pas prévues la possibilité pour le procureur de la République d'adresser des instructions à ces derniers, l'obligation pour ceux-ci de le tenir informé sans délai des infractions dont ils ont connaissance, l'association de l'autorité judiciaire aux enquêtes administratives relatives à leur comportement, ainsi que leur notation par le procureur général." (CC 2021-817 DC 20 mai 2021, Loi pour une sécurité globale préservant les libertés, §10).

Vous avez ajouté une exigence supplémentaire concernant la formation des agents :

" si les directeurs et les chefs de service de police municipale doivent, pour être habilités à exercer leurs missions de police judiciaire, suivre une formation et satisfaire à un examen technique selon des modalités déterminées par décret en Conseil d'État, il n'est pas prévu qu'ils présentent des garanties équivalentes à celles exigées pour avoir la qualité d'officier de police judiciaire." (ibid §11).

Ce sont donc ces deux critères de rattachement à l'autorité judiciaire et de présentation de garanties équivalentes à celles exigées pour avoir la qualité d'officier de police judiciaire, qui vous ont amené à

déclarer l'article contesté contraire à l'article 66 de la Constitution.

Evidemment, de simples particuliers ne sont sous l'autorité d'aucune force publique, et encore moins de l'autorité judiciaire. Ils ne présentent aucune garantie et, à l'exception des agents privés de sécurité, ne justifient d'aucune homologation ni d'aucun suivi de formation.

Il en résulte une violation patente de l'article 66 de la Constitution.

4°) Violation de l'article 1er de la Constitution, des articles 1er et 6 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789 : le risque de discrimination interdite

Ainsi qu'il vient d'être dit, les personnes qui pratiqueront les contrôles n'auront reçu aucune formation.

Il est régulièrement reproché aux policiers de pratiquer des contrôles au faciès. La Cour de cassation a d'ailleurs jugé que la responsabilité de l'Etat pouvait être engagée pour faute lourde, résultant d'une déficience caractérisée par un fait ou une série de faits traduisant l'inaptitude du service public de la justice à remplir la mission dont il est investi, au sens de l'article L.141-1 du code de l'organisation judiciaire, en raison de contrôles d'identité présentant un caractère discriminatoire, réalisés selon des critères tirés de caractéristiques physiques associés à une origine réelle ou supposée, sans aucune justification objective préalable (*Civ. 1ère 9 novembre 2016, n°15-25.873, au Bull.*).

Une requête est actuellement pendante devant la Cour européenne des droits de l'Homme concernant d'autres cas d'allégations de contrôles discriminatoires.

Les forces de l'ordre doivent respecter, outre le principe d'égalité inscrit dans différents textes constitutionnels, le code de déontologie de la police et de la gendarmerie.

A titre d'exemple, l'article R.434-11 du code de la sécurité intérieure dispose :

"Le policier et le gendarme accomplissent leurs missions en toute impartialité. Ils accordent la même attention et le même respect à toute personne et n'établissent aucune distinction dans leurs actes et leurs propos de nature à constituer l'une des discriminations énoncées à l'article 225-1 du code pénal".

Et selon l'article R.434-16 du même code :

"Lorsque la loi l'autorise à procéder à un contrôle d'identité, le policier ou le gendarme ne se fonde sur aucune caractéristique physique ou aucun signe distinctif pour déterminer les personnes à contrôler, sauf s'il dispose d'un signalement précis motivant le contrôle".

Les simples particuliers n'ont à respecter aucun code. Même lorsque l'article 1er de la Constitution promeut l'égalité entre les citoyens, il s'agit du respect par l'Etat de ce principe : *"La France est une République indivisible, laïque, démocratique et sociale. Elle assure l'égalité devant la loi de tous les citoyens sans distinction d'origine, de race ou de religion".*

De même l'article 6 de la DDHC concerne l'égalité devant la loi.

Les particuliers ne commettent de délit de discrimination que s'ils commettent les éléments constitutifs de l'article 225-2 du code pénal, c'est-à-dire lorsqu'elle consiste en l'exercice de certains actes. Or, le fait de pratiquer des contrôles discriminatoires fondés par exemple sur l'origine raciale réelle ou supposée n'est pas prévu dans cet article. Ce n'est donc pas une infraction.

Il en résulte qu'il n'existe aucune garantie permettant d'encadrer le pouvoir discrétionnaire de cibler telle ou telle personne pour vérifier la conformité de son identité prétendue lors de la présentation du passe avec son identité réelle.

Ce constat rejoint celui déjà effectué sur la violation de l'article 66 de la Constitution : il n'y a aucune garantie de prévue concernant la formation et la compétence pour pratiquer ces actes.

D'ailleurs, si ce contrôle révèle l'existence d'un faux et que la personne est poursuivie, aucune nullité ne pourrait en résulter puisqu'il est de jurisprudence constante que *"aucune disposition légale ne permet aux juges répressifs d'écarter les moyens de preuve produits par les parties au seul motif qu'ils auraient été obtenus de façon illicite ou déloyale ; qu'il leur appartient seulement, en application de l'article 427 du Code de procédure pénale, d'en apprécier la valeur probante"* (Crim. 15 juin 1993, n°92-82.509, Bull. crim. n°210) , y compris lorsque la preuve est apportée par un tiers à la procédure (Crim. 31 janvier 2012, n°11-85.464, Bull. crim. n°27) ou qu'elle ait été obtenue de façon déloyale, car il suffit qu'elle soit discutée contradictoirement (Crim. 30 mars 1999, n°97-83.464, Bull. crim. n°59).

En conséquence, le Projet de loi donnerait un pouvoir exorbitant à des personnes privées, sans qu'il en résulte aucune conséquence procédurale, en dépit d'une éventualité de contrôle discriminatoire, par exemple.

L'absence de garantie aboutit à une violation du principe d'égalité, tel que visé par les textes énumérés au moyen.

La censure doit intervenir.

5°) Violation de l'article 16 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789 : la garantie des droits

Selon l'article 16 DDHC proclame : *« Toute société dans laquelle la garantie des droits n'est pas assurée, ni la séparation des pouvoirs déterminée, n'a point de constitution ».*

La violation s'exerce tant sous l'angle du contrôle des pouvoirs exceptionnels créés par le législateur que sous celui du droit à un recours effectif.

a) L'encadrement des pouvoirs exceptionnels

Ici, le caractère exceptionnel des pouvoirs nouvellement créés résulte de ce qu'ils sont confiés à de simples particuliers.

Votre Conseil a jugé qu' *« il résulte des articles 6, 7, 8, 9 et 16 de la Déclaration de 1789 ainsi que de*

l'article 66 de la Constitution que, si le législateur peut prévoir des mesures d'investigation spéciales en vue de constater des crimes et délits d'une gravité et d'une complexité particulières, d'en rassembler les preuves et d'en rechercher les auteurs, c'est sous réserve que ces mesures soient conduites dans le respect des prérogatives de l'autorité judiciaire, gardienne de la liberté individuelle, et que les restrictions qu'elles apportent aux droits constitutionnellement garantis soient nécessaires à la manifestation de la vérité, proportionnées à la gravité et à la complexité des infractions commises et n'introduisent pas de discriminations injustifiées. Il appartient à l'autorité judiciaire de veiller au respect de ces principes, rappelés à l'article préliminaire du code de procédure pénale, dans l'application des règles de procédure pénale spéciales instituées par la loi. Réserve. (CC 2004-492 DC 2 mars 2004, cons. 6).

Il a déjà été démontré que le principe de « *l'autorité judiciaire gardienne de la liberté individuelle* » (*article 66 de la Constitution*) était violé, ainsi que le principe d'égalité.

La garantie des droits et la séparation des pouvoirs le sont tout autant, par une disposition qui ne permet aucun contrôle d'un magistrat de l'ordre judiciaire, et sans aucune garantie.

b) Le non-respect du droit à un recours effectif

Vous avez jugé « *qu'est garanti par cette disposition [l'article 16 DDHC] le droit des personnes intéressées à exercer un recours juridictionnel effectif* » (CC 2011-138 QPC 17 juin 2011, cons.4).

A titre d'exemple, vous avez censuré un dispositif où le non-respect des modalités d'exercice de l'obligation d'enregistrement sonore des débats de cour d'assises n'était pas prévu à peine de nullité alors même que le principe d'interdiction des enregistrements était pénalement répréhensible : « *En interdisant toute forme de recours en annulation en cas d'inobservation de cette formalité, les dispositions contestées méconnaissent les exigences de l'article 16 de la Déclaration de 1789* » (CC 2015-499 QPC 20 novembre 2015, cons. 1 à 4).

Or, aucun recours n'est prévu ni contre un contrôle discriminatoire, ni pour vérifier l'existence de « *raisons sérieuses de douter* » de l'attribution du passe vaccinal à la personne concernée, conditionnant l'accès à des lieux (donc l'exercice d'une liberté), même en cas de poursuites concernant l'infraction commise.

Il en résulte que le droit à un recours juridictionnel effectif est bafoué.

6°) Violation de la liberté d'aller et de venir : contrôles discrétionnaires

Votre Conseil rappelle que "*la pratique de contrôles d'identité généralisés et discrétionnaires serait incompatible avec le respect de la liberté personnelle, en particulier avec la liberté d'aller et de venir* » (CC 2016-606/607 QPC 24 janvier 2017, §20, reprenant la jurisprudence CC 93-323 DC 5 août 1993, loi relative aux contrôles d'identité).

Il en est de plus fort ainsi des relevés d'identité qui ne peuvent être pratiqués que pour établir une verbalisation.

En l'occurrence, dès lors que les critères posés pour pratiquer ces contrôles ("*raisons sérieuses de*

penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente")) sont peu encadrants, toute latitude discrétionnaire est laissée à la personne qui les pratique.

En outre, aucune sanction ne peut en résulter. Il s'agit donc bien là d'une violation de la liberté d'aller et de venir, puisqu'il est possible de pratiquer des contrôles généralisés et discrétionnaires, sans avoir à en justifier ou à être censuré.

Ce risque de contrôle discrétionnaire apparaît d'autant plus grand que, par ailleurs, les personnes privées ainsi visées sont passibles d'une sanction pénale si elles ne pratiquent pas le contrôle du passe vaccinal (article 1, II, D de la loi n°2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de la crise sanitaire tel que modifié par le présent projet de loi). Si ces sanctions pénales se rapportent au contrôle du passe vaccinal et non à la vérification d'identité qui y serait éventuellement associée, il n'en demeure pas moins que les deux seront intimement liés en pratique. Dans de telles conditions, il apparaît peu probable que le contrôle d'identité ainsi opéré se cantonne aux cas dans lesquels *"il existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente"* et qu'il devienne systématique.

7°) Violation de l'article 12 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789

"La garantie des droits de l'Homme et du Citoyen nécessite une force publique : cette force est donc instituée pour l'avantage de tous, et non pour l'utilité particulière de ceux auxquels elle est confiée."

Il résulte de ces dispositions une interdiction de déléguer à des personnes privées des compétences de police administrative générale inhérentes à l'exercice de la « *force publique* » nécessaire à la garantie des droits, comme le Conseil d'État l'a formulé depuis longtemps dans son arrêt d'Assemblée Ville de Castelnaudray du 17 juin 1932 et rappelé constamment par le juge administratif : « *l'Etat du droit interdit à toute personne publique détentrice d'un pouvoir de police de déléguer son exercice à une personne de droit privé* ». C'est ainsi qu'a été jugé illégale la délégation à une entreprise privée de la tâche de constater les infractions aux règlements de police relatifs aux stationnements (*CE, 1er avril 1994, Commune de Menton, Rec. Lebon, p. 175*).

La surveillance de la voie publique est dévolue à la force publique : il est interdit à une commune de déléguer à une société de sécurité privée « *une mission de surveillance des voies publiques de l'ensemble de la commune* » (*CE, 29 décembre 1997, n° 170.606, Cne d'Ostricourt, Rec. Lebon T*).

Pour contrôler la conformité de dispositions législatives à la Constitution, votre Conseil s'attache à examiner la nature de la mission déléguée à des opérateurs privés.

S'il s'agit par exemple d'une mission de police administrative générale, les dispositions peuvent être déclarées contraires à la Constitution : c'est ainsi qu'examinant la conformité à la constitution des dispositions de la loi dite LOPPSI, et notamment celles qui prévoyaient que : « *Après information du maire de la commune concernée, les autres personnes morales peuvent mettre en œuvre sur la voie publique un système de vidéo-protection aux fins d'assurer la protection des abords de leurs bâtiments et installations, dans les lieux susceptibles d'être exposés à des actes de terrorisme ou particulièrement exposés à des risques d'agression ou de vol* », le Conseil constitutionnel a jugé « *qu'en autorisant toute personne morale à mettre en œuvre des dispositifs de surveillance au-delà des abords « immédiats » de ses bâtiments et installations et en confiant à des opérateurs privés le soin d'exploiter des systèmes de*

vidéo-protection sur la voie publique et de visionner les images pour le compte de personnes publiques, les dispositions contestées permettent d'investir des personnes privées de missions de surveillance générale de la voie publique ; que chacune de ces dispositions rend ainsi possible la délégation à une personne privée des compétences de police administrative générale inhérentes à l'exercice de la « force publique » nécessaire à la garantie des droits ; que, par suite, doivent être déclarés contraires à la Constitution le douzième alinéa du 1° ainsi que les b) et c) du 2° de l'article 18 ; que, par voie de conséquence, le premier alinéa du 1° de l'article 18 de la loi déferée doit conduire à remplacer le seul premier alinéa du II de l'article 10 de la loi du 21 janvier 1995 par les dix alinéas prévus par ce 1° » (CC, 10 mars 2011, n°2011-625 DC).

On a rappelé à propos de la recherche de la qualification du pouvoir de contrôle prévu par la loi objet de votre saisine, qu'il s'agissait d'une sorte de relevé d'identité. Cela signifie que la loi organise la substitution par une personne privée à la force publique. Cela correspond aux diverses tentatives du gouvernement d'instaurer une surveillance généralisée de la population en enrôlant des particuliers devenus supplétifs de la police nationale.

Ce transfert de pouvoirs régaliens à de simples particuliers constitue une violation de l'article 12 de la DDHC.

La Défenseure des droits s'est également inquiétée : *"si l'objectif des dispositions est de lutter contre la fraude, d'une part, la Défenseure des droits n'est pas convaincue qu'un tel dispositif confié au libre arbitre de personnes privées non formées à cette fin permette de le poursuivre et soit efficace, d'autre part, elle est d'avis que ce contrôle devrait relever de la responsabilité des autorités publiques, notamment des forces de sécurité, compte tenu de l'objectif poursuivi et des risques inhérents à l'exercice d'une telle prérogative" (avis n°22-01 p.7).*

La recherche d'infractions et de leurs auteurs est du ressort de la police judiciaire et doit le rester.

Votre Conseil avait d'ailleurs retenu que le dispositif du contrôle du passe sanitaire ne portait pas d'atteinte disproportionnée aux principes constitutionnels invoqués notamment au motif que :

“ (...) le contrôle de la détention d'un des documents nécessaires pour accéder à un lieu, établissement, service ou événements (...) ne s'accompagne d'une présentation de documents d'identité que lorsque ceux-ci sont exigés par des agents des forces de l'ordre²”.

Il en serait ainsi totalement différemment du passe vaccinal, ce qui porte une atteinte disproportionnée à l'ensemble des principes constitutionnels précédemment évoqués.

La censure doit donc intervenir.

C. Sur la modification de l'article 1, II, Dbis de la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire par ajout d'un alinéa

Le Projet de loi modifie l'article 1 D de la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 pour modifier les sanctions

² Décision 2021-824 DC du 5 août 2021, §45.

applicables en cas de détention d'un passe falsifié pour augmenter les sanctions attachées à cette infraction.

Un cas d'exonération de responsabilité est prévu en cas de vaccination dans un délai de 30 jours à compter de l'infraction ou de l'entrée en vigueur de la loi.

Une telle cause d'exonération est manifestement sans rapport avec l'infraction constatée.

En effet, l'obligation de présentation d'un passe est supposée être justifiée par la protection de la santé des tiers et, plus marginalement, de son détenteur. Le dommage est ainsi intégralement réalisé par l'utilisation d'un passe falsifié.

Faire d'une vaccination postérieure un motif exonératoire de responsabilité pénale traduit, en réalité la volonté d'utiliser le droit pénal pour sanctionner une absence de vaccination, pourtant non obligatoire.

En effet, c'est au parquet de faire le choix des poursuites et au juge du siège de décider d'une éventuelle condamnation. Soumettre la condamnation ou la poursuite pénale à une présentation d'un document de première vaccination postérieure nous apparaît ainsi contraire à l'article 12 de la déclaration des droits de l'Homme et du citoyen et au principe de nécessité des infractions pénales, ainsi qu'à l'article 66 de la Constitution qui prévoit que *"L'autorité judiciaire, gardienne de la liberté individuelle, assure le respect de ce principe dans les conditions prévues par la loi"*.

Cette disposition doit donc également être censurée.

Samuel FRANÇOIS

Agrégé des facultés de droit

Professeur à l'université de Rennes 1

Laura VITALE

Agrégée des facultés de droit

Professeur à l'université de Lille

Transmission au Conseil constitutionnel d'une contribution extérieure tendant à défendre l'inconstitutionnalité de la loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique (affaire n° 2021-824 DC)

Monsieur le Président,

Mesdames et Messieurs les membres du Conseil,

Nous avons l'honneur de vous faire parvenir une contribution extérieure dans le cadre de votre examen de la loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique.

A la suite de l'adoption définitive de cette loi le 16 janvier 2022, vous avez été saisis par soixante députés et plus de soixante sénateurs dans le cadre d'un contrôle de constitutionnalité *a priori*.

Cette loi a pour objet premier de transformer le « passe sanitaire » en « passe vaccinal ». L'instauration de ce passe vaccinal nous apparaît manifestement contraire à la Constitution. En effet, elle porte notamment atteinte à :

- L'article 1^{er} de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen (**I**)
- L'article 5 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen (**II**)

I. Sur l'atteinte à l'article 1^{er} de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen

En vertu de l'article 1^{er} de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen,

« Les hommes naissent et demeurent libres et égaux en droits. Les distinctions sociales ne peuvent être fondées que sur l'utilité commune ».

Or le passe vaccinal porte manifestement atteinte au principe d'égalité – qui fonde la prohibition de toute forme de non-discrimination –, principe fondateur de toute société authentiquement démocratique.

En méconnaissance absolue des garanties progressivement acquises en termes de non-discrimination, la loi qui vous est déférée érige le statut vaccinal au rang de critère de distinction entre deux catégories de personnes, et ce, en vue de priver l'une d'elles de nombreux droits et libertés fondamentaux parmi lesquels figure la liberté de circulation garantie par l'article 13 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen.

En effet, les personnes dépourvues de passe vaccinal se verront refuser l'accès aux activités de loisirs, aux restaurants et débits de boisson, aux foires, aux séminaires et salons professionnels ou encore aux transports interrégionaux.

Cette dernière interdiction fait d'ailleurs naître une double discrimination au regard de la liberté de circulation. Car, parmi les personnes non-vaccinées, et de ce fait interdites d'accès aux trains interrégionaux, seules celles jouissant des ressources financières pour envisager un mode de transport alternatif (voiture individuelle, chauffeur privé...) pourront se déplacer hors de leur région. Quant aux personnes non-vaccinées ne bénéficiant pas de telles ressources financières et/ou matérielles, elles ne disposeront d'aucun moyen pour circuler hors de leur région d'origine.

En somme, le passe vaccinal crée une discrimination patente entre les citoyens.

Or, en application d'une jurisprudence constante, s'il est loisible au législateur de procéder par discrimination, c'est à la condition impérieuse que la distinction opérée soit sous-tendue par une justification objective.

Force est de constater que la distinction entre deux catégories de personnes induite par le passe vaccinal en est tout à fait dépourvue puisqu'elle n'est justifiée par aucune donnée scientifique.

En effet, selon l'étude d'impact relative au projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique, l'objectif poursuivi par le passe vaccinal est le suivant :

*« Face [au] rebond épidémique de grande ampleur [dû au variant Omicron], la vaccination demeure, avec le respect des gestes barrières, le principal instrument pour lutter contre la propagation du virus et éviter la saturation des capacités hospitalières, sans recourir à des mesures générales de restriction telles que le confinement. Les nombreuses études menées depuis le déploiement de la vaccination ont démontré le haut niveau de protection conféré par les vaccins contre les risques de forme grave, qui s'établit autour de 95 % y compris contre le variant Delta, ainsi que **leur efficacité pour réduire le risque de contamination** »¹.*

La conversion du passe sanitaire en passe vaccinal viserait donc principalement à limiter la propagation de l'épidémie.

Pourtant, la communauté scientifique s'accorde aujourd'hui à considérer que le vaccin, s'il réduit fortement les formes graves chez les personnes vaccinées, ne prémunit aucunement contre la contagiosité du virus et n'enraye donc en rien sa circulation. En conséquence de quoi, les lieux dont l'accès sera soumis au passe sanitaire accueilleront – tout autant que sous l'empire du passe sanitaire – des personnes porteuses du virus et donc potentiellement contagieuses. La transformation du passe sanitaire en passe vaccinal ne saura contenir ni freiner les contaminations dans les lieux qui seront devenus injustement inaccessibles aux personnes non-vaccinées.

Il y a là un paradoxe inacceptable : une personne non vaccinée mais prouvant sa non-contagiosité au moyen d'un test se verra pourtant refuser l'accès aux lieux précédemment mentionnés en raison de son statut vaccinal.

¹ Étude d'impact relative au projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique, p. 24.

Pis encore : au lieu de protéger les individus, le passe vaccinal porte atteinte à la santé physique et psychique des personnes non-vaccinées, privées de l'accès à de nombreuses d'activités sociales, sportives, culturelles...

De surcroît, le passe vaccinal ne pourvoit pas à l'objectif de protection du système de santé. Non seulement parce qu'il ne protège pas des contaminations mais aussi parce qu'il est déjà observé – avant même son entrée en vigueur – une décorrélation entre l'augmentation des cas et les hospitalisations en soins critiques².

« *C'est grâce à la science et à la médecine que nous vaincrons le virus* »³ : telle était l'ambition affichée par le Président de la République. Il convient de le prendre au mot. La discrimination créée par le passe vaccinal à l'égard des personnes non vaccinées n'a rien de rationnel en ce qu'elle ne repose sur aucun fondement scientifique sérieux. Dès lors, la discrimination induite n'apparaît pas justifiée.

C'est pourquoi la loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique est donc manifestement contraire à l'article 1^{er} de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen.

II. Sur l'atteinte à l'article 5 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen

Aux termes de l'article 5 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen,

*« La loi n'a le droit de défendre que les actions nuisibles à la société. Tout ce qui n'est pas défendu par la loi ne peut être empêché, et **nul ne peut être contraint à faire ce qu'elle n'ordonne pas** ».*

Or le passe vaccinal porte manifestement atteinte à ce principe essentiel à toute démocratie libérale.

L'atteinte est d'une ampleur inédite sous le régime de la V^e République : pour la première fois, le législateur impose aux citoyens d'adopter un comportement (la vaccination contre le Covid-19) en sanctionnant le comportement contraire par une contrainte extrême (l'exclusion de la plupart des

² Rapport de la DREES, 14 janv. 2022 (<<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-01/2022-01-14%20-%20Appariements%20sivic-sidep-vacsi%20Drees%20-%20note%205.pdf>>).

³ Emmanuel Macron, « Médecins, chercheurs et scientifiques mobilisés contre le COVID-19 », 24 mars 2020 (www.elysee.fr).

lieux de socialisation, de culture ainsi que l'interdiction de circuler sur le territoire français à bord des trains interrégionaux), sans toutefois que ne soit posée la moindre obligation vaccinale.

Or à défaut d'obligation légale, c'est le principe du consentement qui doit prévaloir en matière d'acte de soin. Et la liberté de consentir n'a de sens que si elle va de pair avec une entière liberté de ne pas consentir.

Refuser la vaccination relève ainsi de la libre décision des citoyens. Quoi que l'on puisse en penser sur le plan éthique, refuser la vaccination reste un droit, c'est-à-dire, pour reprendre les mots de HOBBS,

« une liberté que me laisse la loi de faire tout ce que la loi n'interdit pas, et de ne pas faire tout ce que la loi n'ordonne pas »⁴.

Et pourtant, sous le régime du passe vaccinal, les citoyens ayant choisi d'user de leur liberté de ne pas consentir à la vaccination se verront frappés par une sanction particulièrement lourde : leur sera interdit l'accès aux restaurants, aux bars, aux cafés (leurs terrasses comprises), aux établissements sportifs, aux musées, aux théâtres, aux cinémas, aux discothèques, et même, le cas échéant, aux grands centres commerciaux...

À l'évidence, ces interdictions d'accès massives ainsi que ces entraves générales à la liberté de circuler ne sauraient être justifiées par une quelconque nécessité d'ordre sanitaire puisque toutes les études ont aujourd'hui démontré que les vaccins mis sur le marché n'empêchent pas les contaminations de se produire. De surcroît, le législateur n'a prévu aucune limite temporelle au passe vaccinal et il n'a pas indexé son usage à l'évolution de l'épidémie. Potentiellement permanentes, les restrictions aux libertés infligées aux personnes non-vaccinées ne sont donc motivées que par une logique de sanction.

De l'aveu même du gouvernement, il s'agit de « *mettre la pression* »⁵ sur les non-vaccinés, pour reprendre les termes exacts de Nathalie Élimas, Secrétaire d'État auprès du ministre de l'Éducation nationale, de la Jeunesse et des Sports, chargée de l'Éducation prioritaire. Tour à tour, les membres du gouvernement se sont relayés dans les médias pour menacer ceux qui ont fait le choix de ne pas

⁴ T. HOBBS, *Dialogue des Common Laws*, trad. L. Borrot, Section II, p. 54.

⁵ *Europe 1*, 30 déc. 2021

se faire vacciner : « *les non-vaccinés vont vivre en quasi-confinement !* »⁶ prévenait Gabriel Attal, Ministre porte-parole du gouvernement. Mais c'est assurément le Président de la République qui a dévoilé avec la plus grande sincérité la véritable *ratio legis* du passe vaccinal : « *Eh bien, là, les non-vaccinés, j'ai très envie de les emmerder. Et donc, on va continuer de le faire, jusqu'au bout. C'est ça, la stratégie.* »⁷. Une stratégie qui semble guidée par des considérations autres que purement sanitaires...

Au demeurant, l'article 5 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen doit être lu à la lumière l'article 8 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen : « La Loi ne doit établir que des peines strictement et évidemment nécessaires, et nul ne peut être puni qu'en vertu d'une Loi établie et promulguée antérieurement au délit, et légalement appliquée ».

Dans votre décision n° 2013-329 QPC rendue le 28 juin 2013, vous avez jugé :

« Considérant qu'aux termes de l'article 8 de la Déclaration de 1789 : « La loi ne doit établir que des peines strictement et évidemment nécessaires, et nul ne peut être puni qu'en vertu d'une loi établie et promulguée antérieurement au délit, et légalement appliquée » ; que le principe d'individualisation des peines qui découle de cet article implique que la mesure de publication de la sanction administrative ne puisse être appliquée que si l'administration, sous le contrôle du juge, l'a expressément prononcée, en tenant compte des circonstances propres à chaque espèce ».

L'objectif poursuivi par le passe vaccinal a donc été affirmé clairement : il s'agit bien de contraindre les citoyens à la vaccination, alors même que la loi n'ordonne pas une telle vaccination.

Dans votre décision du 5 août 2021⁸, vous aviez jugé à propos du passe sanitaire : « *les dispositions contestées prévoient que les obligations imposées au public peuvent être satisfaites par la présentation aussi bien d'un justificatif de statut vaccinal, du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination ou d'un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination. Ainsi, ces dispositions n'instaurent, en tout état de cause, ni obligation de soin ni obligation de vaccination.* ».

⁶ LCI, 19 déc. 2021

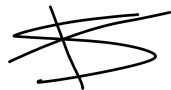
⁷ *Le Parisien*, 4 janv. 2022

⁸ Conseil constitutionnel, 5 août 2021, n° 2021-824, Loi relative à la gestion de la crise sanitaire.

Qu'en serait-il désormais avec le passe sanitaire ? Certes, la vaccination n'est toujours pas obligatoire mais elle apparaît de plus en plus contrainte.

En définitive, le passe vaccinal n'est rien d'autre qu'un dispositif servant à forcer les consentements des citoyens, sous la menace d'une exclusion sociale – d'une mort sociale pourrait-on dire. La contrainte étatique n'est légitime et fondée que si elle sanctionne la violation d'une obligation légale. Ici, le passe vaccinal instaure une contrainte pure qui n'est le corollaire d'aucune obligation.

C'est pourquoi la loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique doit être déclaré contraire à l'article 5 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen.



Samuel François



Laura Vitale

**Contribution extérieure (dite « porte étroite ») auprès du CONSEIL CONSTITUTIONNEL sur
la saisine N° 2022-835 DC des 17 et 18 janvier 2022**

A l'intention de :

**Monsieur le Secrétaire Général du Conseil Constitutionnel, 2 Rue de Montpensier,
75001 Paris, France**

Produite par :

**L'association L'AVENIR POUR TOUS (LAVT), 9, rue du Docteur Finlay, 75015 PARIS,
créée le 10 octobre 2013, RNA W751221567**

Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs les membres du Conseil,

Le 16 janvier 2022, l'Assemblée Nationale a adopté, dans les conditions prévues par l'article 45 alinéa 4 de la Constitution le Projet de loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique.

Les 17 et 18 janvier 2022, le Conseil constitutionnel a été saisi de recours par plus de 60 députés et plus de 60 sénateurs.

Le texte avait été présenté au Conseil des ministres du 27 décembre 2021 par Jean Castex, Premier ministre, engageant la procédure accélérée.

Selon sa modalité principale, le passe sanitaire, instauré par la loi du 31 mai 2021, étendu par la loi du 5 août 2021 à de nombreuses activités de la vie quotidienne et prolongé jusqu'au 31 juillet 2022 par la loi du 10 novembre 2021, est remplacé par un passe vaccinal pour les plus de 16 ans et les adultes.

Le nouveau passe vaccinal sera exigé dans presque tous les lieux où le passe sanitaire était nécessaire : accès aux bars et restaurants, aux activités de loisirs (cinémas, musées, théâtres, enceintes sportives, salles de sport et de spectacle...), aux foires et salons professionnels, aux grands centres commerciaux sur décision des préfets et aux transports interrégionaux (avions, trains, bus).

Concrètement seules les personnes vaccinées, âgées de plus de 16 ans, pourront accéder à ces endroits, événements et services.

Un test négatif au Covid-19 (PCR ou antigénique) ne suffira plus.

Les professionnels travaillant dans ces lieux et services sont aussi concernés et auront donc l'obligation de se vacciner.

Dans certains cas toutefois, un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination pourra être présenté à la place du certificat de vaccination.

Le décret mettant en œuvre le passe vaccinal précisera cette exception.

Il pourra notamment exiger un double passe cumulant un certificat de vaccination avec un test négatif pour certains lieux et activités.

Il prévoira, par ailleurs, pour les personnes, public comme professionnels, qui n'ont pas un schéma vaccinal complet et qui s'engagent dans cette démarche, la possibilité de disposer d'un passe vaccinal transitoire.

Dans l'attente, ces personnes devront présenter un test négatif.

Le projet de loi élargit également les possibilités de vérification du passe sous la forme d'une prétendue vérification de concordance d'identité.

Par la présente contribution extérieure, selon les modalités définies par vos communiqués de presse du 23 février 2017 et du 24 mai 2019, les contributeurs entendent faire valoir les observations suivantes, notamment en ce qui concerne l'article 1^{er} de ce texte de loi, en démontrant au premier chef qu'il est contraire à votre jurisprudence antérieure, telle que déjà exprimée à l'occasion de votre examen du précédent texte.

Il appartient au législateur d'assurer la conciliation entre l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé et le respect des droits et libertés constitutionnellement garantis. Parmi ces droits et libertés figurent la liberté d'aller et de venir, composante de la liberté personnelle protégée par les articles 2 et 4 de la Déclaration de 1789, le droit au respect de la vie privée garanti par cet article 2, ainsi que le droit d'expression collective des idées et des opinions résultant de l'article 11 de cette déclaration.

Votre Conseil a déjà eu l'occasion de juger que les dispositions moins fortes du dispositif de passe sanitaire portaient atteinte à la liberté d'aller et de venir et, en ce qu'elles sont de nature à restreindre la liberté de se réunir, au droit d'expression collective des idées et des opinions.

Vous les avez validées au regard de cinq critères :

- l'état des connaissances scientifiques en vigueur au regard de l'objectif de valeur constitutionnelle de protection de la santé ;
- la limitation des mesures concernées à une période durant laquelle un risque important de propagation de l'épidémie existait ;
- la limitation de leur application à des lieux dans lesquels l'activité exercée présente, par sa nature même, un risque particulier de diffusion du virus ;
- la possibilité de présenter aussi bien un justificatif de statut vaccinal, un résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination ou un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination – n'entraînant donc ni obligation de soin ni obligation de vaccination ;

- en réservant le contrôle de la détention d'un des documents nécessaires pour accéder à un lieu, établissement, service ou événement aux seules forces de l'ordre ou aux exploitants de ces lieux, établissements, services ou événements – pour autant que la présentation de ces documents soit réalisée sous une forme ne permettant pas de connaître « la nature du document détenu » et ne s'accompagne d'une présentation de documents d'identité que lorsque ceux-ci sont exigés par des agents des forces de l'ordre.

Or le texte qui vous est présenté revient sur l'ensemble de ces points qui avaient été pourtant constitutifs de votre validation passée.

Il présente également de nouvelles difficultés.

Vous ne sauriez donc l'accepter

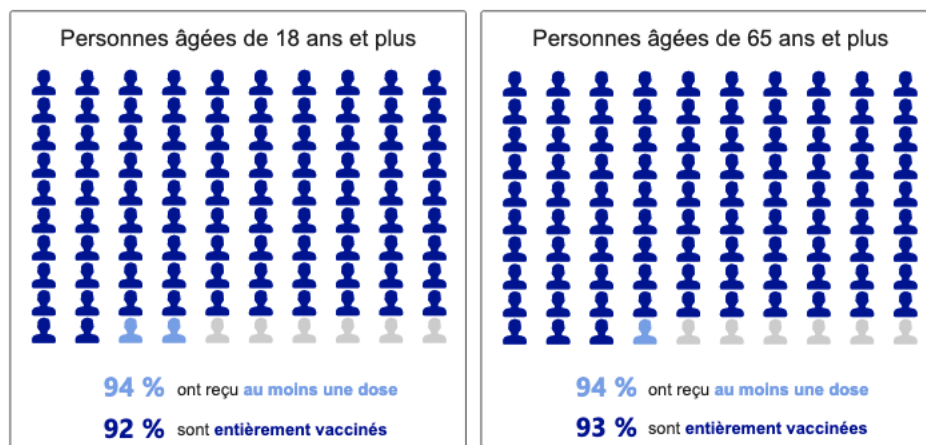
1. **Sur l'absence de démonstration d'un éventuel avantage du passe vaccinal sur le passe sanitaire, ainsi que sur l'immunité collective et la vaccination généralisée**

La loi qui vous est déférée n'est ni nécessaire, ni strictement proportionnée à la lutte contre la propagation du covid-19 – ou même plus largement à la lutte contre le covid-19.

Pour tout dire, la loi qui vous est déférée est même parfaitement inutile.

D'abord parce que le passe sanitaire reste en vigueur à ce jour et que le taux de vaccination de la population française est aujourd'hui déjà extrêmement élevé.

C'est sous ce régime qu'ont été atteint les taux de vaccination suivants¹ :



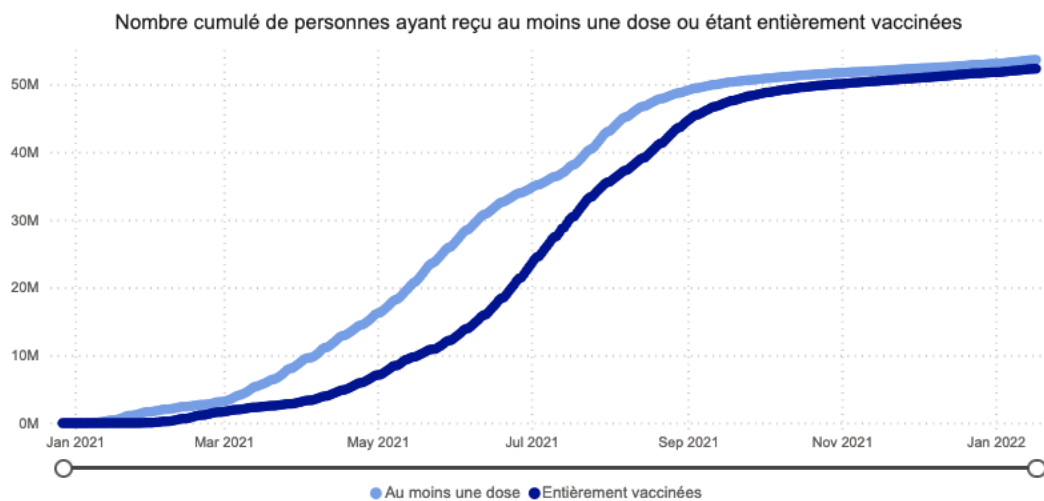
[Source 1](#) - [Source 2](#) - [Description des données](#)

Données en France du 17/01/2022, mises en ligne le 18/01/2022 après 17h30

Rien ne permet de justifier que le passage d'un régime de passe sanitaire à un régime de passe vaccinal permettrait d'augmenter significativement le pourcentage de la population vaccinée.

¹ <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/le-tableau-de-bord-de-la-vaccination>

Qui plus est, l'effort de vaccination de la population a été largement fait entre le mois de mai et celui de novembre².



[Source - Description des données](#)

Données en France du 17/01/2022, mises en ligne le 18/01/2022 après 17h30

Ainsi, on peine à comprendre comment le régime du passe vaccinal permettrait de toucher les 6% à 8% de citoyens qui restent à devoir se vacciner à ce jour, aucune étude ne faisant état des raisons de leur non-vaccination – populations hors d'accès, opinions religieuses, politiques ou philosophiques, contre-indications, etc.

Et ce alors que le passe vaccinal est un renforcement lourd du régime du passe sanitaire, touchant encore plus l'équilibre entre le droit à la santé et le droit à la liberté d'aller et venir.

Imposer le passe vaccinal à toute force aux quelques personnes ayant résisté jusqu'à présent à l'utilisation du vaccin pourrait se révéler d'une grande violence à leur encontre, de même nature que la violence qui pourrait leur être faite dans le cas d'une atteinte à leur liberté d'opinion ou à leurs convictions religieuses.

A ceci s'ajoute le fait qu'une large partie de la population a déjà eu affaire au virus, que ce soit par le biais d'une période de maladie et de l'immunité qui s'ensuit – laquelle devient rapidement collective, ou que ce soit par le biais de la vaccination.

Autrement dit, non seulement le texte déféré est plus dangereux que le texte précédent au regard des libertés, mais il se présente dans un contexte qui n'affiche plus le même niveau d'urgence au regard de l'importance de la population désormais protégée du virus.

Par ailleurs, il apparaît de plus en plus évident que le vaccin ne ralentit nullement le virus.

En effet, de nombreuses personnes vaccinées contaminent et sont contaminées, y compris après 2 voire 3 doses.

² <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/le-tableau-de-bord-de-la-vaccination>

A l'instar du passe sanitaire, la production d'une preuve de non-contagiosité telle qu'un test récent ou un certificat de rétablissement offrent de toute évidence des garanties bien supérieures.

C'est là une simple question de bon sens.

De la sorte, l'insistance sur le passe vaccinal plutôt que sur le passe sanitaire pourrait même se révéler contreproductive, imposant un schéma vaccinal inefficace pour ce qui relève de la contagiosité.

Enfin, les services hospitaliers ne sont pas saturés à ce jour, ni en hospitalisation, ni en soins critiques.

Aucune modélisation actuelle n'indique qu'ils risqueraient de l'être, et ce alors que le pic devrait être atteint le 20 janvier 2022 selon l'Institut Pasteur.

2. **Sur la durée excessive des mesures adoptées par le législateur**

Ce régime reste un nouvel état d'exception qui porte une atteinte majeure au libre consentement aux soins.

Nous ne disposons pas aujourd'hui d'éléments objectifs permettant d'anticiper la situation sanitaire de la France dans 6 mois, ni même dans 3 mois.

Et ce encore moins alors que la couverture vaccinale est désormais entre 92% et 93% de la population.

Le texte déferé prévoit de maintenir le dispositif jusqu'au 31 juillet 2022.

Alors que rien ne permet de le justifier, la mise en place de ce dispositif jusqu'à une date si éloignée est manifestement disproportionnée.

Si d'aventure l'épidémie se poursuivait, y compris sous la forme d'un nouveau variant, il suffirait au Gouvernement de revenir devant le Parlement pour solliciter la prorogation du régime.

Cette durée inédite de 7 mois ne fait aucun sens.

En outre, une telle continuité de l'état d'exception serait de nature à priver le Parlement de ses droits les plus élémentaires en période de crise.

En l'état, il faut bien comprendre que si la situation sanitaire, la couverture vaccinale et l'immunité collective devaient s'améliorer – ce qui semble être déjà le cas, **il ne serait pas possible de renoncer au régime du passe vaccinal avant le 31 juillet 2022 autrement que par la volonté du gouvernement.**

Est-il de plus opportun de conserver un tel outil alors que les prochaines étapes de l'épidémie pourront être très différentes de celles que nous avons connues jusqu'à présent ?

3. **Sur l'absence d'exception pour motifs impérieux de nature professionnelle**

Le texte déféré impose le passe vaccinal pour l'accès aux transports publics interrégionaux.

Comme l'a déjà relevé le Conseil d'Etat dans son avis cette mesure porte une atteinte particulièrement forte à la liberté d'aller et de venir et au droit au respect de la vie privée et familiale des personnes non vaccinées.

Le texte prévoit bien des exceptions en cas de déplacement pour des motifs impérieux de nature familiale ou de santé.

Il a cependant totalement omis de prévoir des exceptions en cas de déplacement pour des motifs impérieux de nature professionnelle.

De ce fait, il porte une atteinte grave et disproportionnée au droit, reconnu par le préambule de la Constitution de 1946, d'exercer ou de rechercher une activité professionnelle, ce qui peut évidemment nécessiter des déplacements interrégionaux.

4. **Sur l'âge de 16 ans retenu pour l'obligation du passe vaccinal**

Les mineurs de moins de 18 ans se trouvent dans une situation particulière qui justifie leur exclusion du passe vaccinal pour au moins deux raisons.

En premier lieu, les jeunes – et bien sûr au premier chef les mineurs, sont moins affectés par les formes sévères du virus.

De ce fait, le texte déféré n'a aucun intérêt en ce qui les concerne puisqu'ils ne représentent pas une population à risque, et qu'ils ne font donc aucune pression sur le système hospitalier.

En second lieu, le texte porte une atteinte majeure au droit au respect de la vie privée et familiale.

En effet, soucieux de pouvoir toucher à tout prix les mineurs, les auteurs du texte ont tenu à prévoir que les mineurs de 16 ans puissent être vaccinés sans l'accord de leurs parents.

Il s'agit d'une atteinte majeure exercée par l'Etat à l'exercice de l'autorité parentale.

En effet, le risque est évident de voir surgir des conflits familiaux autour de ce sujet, notamment dès lors que se posera la question du maintien des liens de l'enfant avec l'un ou les parent(s) non vaccinés, une personne de sa famille ou une personne référente pour lui également non vaccinée.

Le tout pour régler un problème qui n'existe pas en ce qui concerne cette population.

5. **En conclusion**

Pour l'ensemble de ces raisons, le texte déféré échoue à concilier les nécessités du droit à la protection de la santé avec, notamment, la liberté d'aller et venir, le libre consentement aux soins et le droit au respect de la vie privée et familiale.

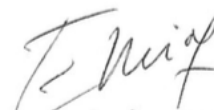
Il encourt donc votre censure.

Fait à Paris le 19 janvier 2022,

Arnaut Menonville
Président



Chritiane Lelièvre
Secrétaire



Virginie Tellenne
Déléguée générale





Paris, le 19 janvier 2022

**CONTRIBUTION EXTERIEURE SUR LA LOI
RENFORÇANT LES OUTILS DE GESTION DE LA CRISE SANITAIRE
ET MODIFIANT LE CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Monsieur le Président du Conseil Constitutionnel

Mesdames et Messieurs les membres du Conseil Constitutionnel,

Nous avons l'honneur de vous présenter une contribution extérieure pour le compte des organisations suivantes : le Syndicat des avocats de France (SAF), la Ligue des droits de l'Homme (LDH), la Confédération générale du travail (CGT), Solidaires, concernant plusieurs dispositions de la loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique (ci-après « *la loi adoptée* »).

Au travers de cette loi, le passe sanitaire :

- qui correspond soit à un justificatif d'un schéma complet de vaccination, soit à un certificat de rétablissement de moins de six mois, soit encore à un test d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19 ;
- est transformé en passe vaccinal exigeant un parcours de vaccination complet pour pouvoir accéder à certains loisirs, à certains transports ou encore pour travailler dans certains secteurs d'activité.

Toutefois, le législateur a fait le choix de ne pas rendre la vaccination obligatoire.

Votre Conseil avait validé le passe sanitaire, par décision du 5 août 2021, **en le distinguant d'une obligation vaccinale**, comme indiqué ci-après :

« les dispositions contestées prévoient que les obligations imposées au public peuvent être satisfaites par la présentation aussi bien d'un justificatif de statut vaccinal, du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination ou d'un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination. Ainsi, ces dispositions n'instaurent, en tout état de cause, ni obligation de soin ni obligation de vaccination. »

Si une obligation vaccinale avait été décidée, des critères posés tant par votre jurisprudence que par la Cour européenne des droits de l'Homme auraient dû être précisés ainsi que toutes les garanties notamment juridiques qui en découlent (responsabilité sans faute

notamment). Il en résulte qu'une obligation vaccinale indirecte ou par voie détournée n'est pas admissible, ce que poursuit pourtant ce dispositif de passe vaccinal.

Il convient donc pour votre Conseil d'être extrêmement vigilant, dès lors que le Gouvernement revendique dans son étude d'impact l'objectif d'« *incitation à la vaccination, y compris avec rappel pour les personnes qui y sont éligibles, à travers la transformation du passe sanitaire en passe vaccinal* » (étude d'impact, point 10 de l'avis n°404.676 du 19 juillet 2021 du Conseil d'État).

La Commission des lois de l'Assemblée nationale souligne également que « *la transformation du passe sanitaire en passe vaccinal poursuit l'ambition de favoriser la vaccination et donc l'objectif de préservation de la santé publique* » (rapport p.12)

Les auteurs de la présente porte étroite s'inscrivent en faux contre l'avis du Conseil d'Etat sur ce projet de loi qui indique lui aussi que "*l'objectif indirect d'incitation à la vaccination*" est de nature à justifier certaines restrictions de liberté pour les raisons précitées.

Or, toute limitation ou restriction de liberté doit être rigoureusement justifiée et proportionnée et ne pas être adoptée à la seule fin d'y inciter, conformément à l'article 5 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789 aux termes duquel « *Tout ce qui n'est pas défendu par la Loi ne peut être empêché, et nul ne peut être contraint à faire ce qu'elle n'ordonne pas* ».

Par ailleurs, le Conseil d'Etat dans son avis n° 403.629 du 19 juillet 2021 sur le passe sanitaire a considéré que :« *le fait de subordonner certaines de ces activités à l'obligation de détenir un certificat de vaccination ou de rétablissement ou un justificatif de dépistage récent peut, dans certaines hypothèses, avoir des effets équivalents à une obligation de soins et justifie, à ce titre, un strict examen préalable de nécessité et de proportionnalité, dans son principe comme dans son étendue et ses modalités de mise en œuvre, au vu des données scientifiques disponibles* » (para. 12).

Par conséquent, votre Conseil devra effectuer ce contrôle de proportionnalité des mesures inscrites dans cette loi puisqu'elles portent atteinte à un certain nombre de droits fondamentaux.

Il contrôlera :

- l'adéquation de la mesure qui doit permettre ou faciliter le but recherché,
- la nécessité de la mesure qui ne doit pas excéder ce qu'exige la réalisation du but poursuivi,

- la proportionnalité au sens strict : elle ne doit pas, par les charges qu'elle crée, être hors de proportion avec le résultat recherché.

L'exposé des motifs du projet de loi permet de déterminer le but recherché :

« L'incidence, mesurée sur sept jours consécutifs, a constamment augmenté depuis octobre et dépasse désormais 700 cas pour 100 000 habitants, soit un niveau jamais mesuré depuis le début de l'épidémie. Le nombre de lits de soins intensifs occupés par des patients atteints de la covid-19 est quant à lui supérieur à 3 300. Bien que la vaccination et le passe sanitaire aient jusqu'à présent permis de limiter très significativement les conséquences de l'épidémie sur le système de soins, celui-ci reste en forte tension, alors que des interventions qui avaient dû être reportées lors des précédentes vagues doivent par ailleurs être reprogrammées et que d'autres virus circulent activement à la faveur de la période hivernale. »

Il ne s'agit plus que de limiter les conséquences de l'épidémie : la finalité de lutte contre la « propagation de l'épidémie » est supprimée par cette loi adoptée¹ : il est patent qu'il n'est plus temps d'endiguer les contagions mais seulement de limiter ses effets et la pesée des critères de nécessité et de proportionnalité doit être effectuée au regard de cette nouvelle finalité, moins contraignante

En outre, rien ne permet de démontrer que le passe vaccinal, en comparaison avec le passe sanitaire, permettra de limiter davantage les conséquences de l'épidémie.

Dans le cadre de son rapport fait au nom de la Commission des lois constitutionnelles, de la législation et de l'administration générale de la République, après engagement de la procédure accélérée, Monsieur Jean-Pierre PONT précise :

« Le passe sanitaire a fait ses preuves au cours de l'été 2021 afin de permettre la reprise puis le maintien opportun qu'il devienne, dès le 15 janvier prochain, plus restrictif : il n'est en effet pas anormal que la liberté préservée des personnes non vaccinées soit assortie de contreparties puisque ce sont elles qui font peser une contrainte excessive sur les capacités hospitalières. Il n'est donc pas disproportionné de limiter, uniquement dans la sphère publique et sans empêcher l'accès aux biens et services publics ou de première nécessité ou urgents, leurs interactions sociales dont on sait qu'elles favorisent la propagation du virus ».

Les objectifs évoqués par le législateur partent du constat selon lequel le passe vaccinal permettrait de limiter la propagation du virus, alors que le passe sanitaire permettait déjà de limiter, notamment, l'accès aux transports interrégionaux aux personnes justifiant d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19, d'autant que ce dispositif a été durci depuis le 29 novembre 2021, avec la limitation de la durée de validité de ce dépistage à 24h (au lieu de 72h précédemment).

¹ Le mot « propagation » est supprimé des lois de gestion de la crise sanitaire en vigueur (loi n°2021-689 du 31 mai 2021 et loi n°2021-1040 du 5 août 2021, modifiées par l'article 1^{er} de la présente loi)

Il n'existe aucune étude ou analyse qui viendrait justifier le passage du sanitaire, au passe vaccinal.

Seul l'objectif de contraindre les non-vaccinés à se vacciner justifie ce changement. Pour autant, cela apparaît disproportionné par rapport aux droits et libertés garanties par la Constitution et notamment la liberté d'entreprendre et le droit à l'emploi.

Par conséquent, ce passe vaccinal n'est pas nécessaire pour limiter les conséquences de l'épidémie et surtout il porte une atteinte disproportionnée aux droits et libertés.

En effet, nos organisations relèvent que la mise en œuvre concrète du passe vaccinal et de son contrôle dans le texte qui vous est soumis comportent plusieurs atteintes à des principes constitutionnellement garantis que nous développerons ci-après. Ces atteintes sont disproportionnées par rapport au but recherché.

DISCUSSION

A – Sur la modification du 1, II, A, 2° de la loi n°2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire

L'article 1^{er} de la loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire de loi modifie l'article 1, II, 2° pour substituer au passe sanitaire un passe vaccinal, subordonnant ainsi à la vaccination complète l'accès :

- aux activités de loisirs,
- aux services de restauration commerciale ou de débit de boissons, à l'exception de la restauration collective, de la vente à emporter de plats préparés et de la restauration professionnelle routière et ferroviaire,
- aux foires, séminaires et salons professionnels,
- aux déplacements de longue distance par transports publics interrégionaux, « sauf motif impérieux d'ordre familial ou de santé »,
- sur décision motivée du représentant de l'Etat dans le département, lorsque leurs caractéristiques et la gravité des risques de contamination le justifient, aux grands magasins et centres commerciaux, au-delà d'un seuil défini par décret, et dans des conditions garantissant l'accès des personnes aux biens et services de première nécessité ainsi, le cas échéant, qu'aux moyens de transport.

La seule motivation avancée par l'étude d'impact dont l'indigence, notamment en matière de données médicales, doit être soulignée, est l'incitation faite à la vaccination (*étude d'impact p.28*).

Le législateur n'ayant pas entendu avoir recours à la généralisation de l'obligation vaccinale, il en résulte, ainsi que des développements précédents que, pour souhaitable que puisse paraître au législateur l'extension de la couverture vaccinale, il n'est pas admissible de décider de restrictions ou limitations de liberté dans un seul but incitatif.

Dès lors, seules les restrictions justifiées par un risque strictement sanitaire lié à l'accès des personnes non-vaccinées pourraient être de nature à justifier de telles restrictions.

Le Conseil Constitutionnel pourra constater qu'en l'espèce, aucune donnée sur la possible réduction du risque sanitaire qui résulterait du passage du passe sanitaire au passe vaccinal n'est communiquée, données qui par leur contenu pourraient justifier les modifications législatives adoptées.

De fait, rien ne permet de supposer qu'une personne non-vaccinée titulaire d'un résultat de test antigénique de moins de 24h présente un danger de contamination supérieur à une personne vaccinée, sans test.

Par ailleurs, les aménagements à cette exigence de passe vaccinal apparaissent trop restrictifs et insuffisamment définis pour permettre de garantir que les restrictions aux libertés ainsi créées soient strictement proportionnées.

Ainsi, s'agissant des déplacements interrégionaux, le e) est modifié pour limiter la dérogation au passe vaccinal à l'existence d'un "motif impérieux d'ordre familial ou de santé, sous réserve de présenter le résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19".

Il convient tout d'abord de relever que la notion de « *motif impérieux d'ordre familial ou de santé* » apparaît bien trop floue et imprécise et porte donc atteinte à l'objectif de valeur constitutionnelle d'intelligibilité et d'accessibilité de la loi, qui découle des articles 4, 5, 6 et 16 de la Déclaration de 1789.

En outre, le terme "*motif impérieux d'ordre familial ou de santé*" est beaucoup trop imprécis, laissant la place à de l'arbitraire.

En tout état de cause, un tel motif est bien trop restrictif pour permettre le respect de l'ensemble des droits et libertés constitutionnellement garantis : droit de mener une vie

familiale normale, droits de la défense et à un recours juridictionnel effectif pour se présenter devant une juridiction ou se rendre à un rendez-vous chez un professionnel du droit, droit de vote pour se rendre dans un bureau de vote éloigné, un lieu de résidence temporaire, liberté de réunion ou manifestation, liberté syndicale, notamment lorsqu'un représentant du personnel ou syndical doit se rendre dans un établissement distinct de l'entreprise, liberté d'entreprendre (en ce qu'elle suppose de pouvoir accéder aux salons, séminaires et foires professionnelles et plus généralement de pouvoir se déplacer pour les besoins de son entreprise), droit à l'emploi par exemple, pour certains salariés ou indépendants qui doivent se déplacer régulièrement dans le cadre de leur activité professionnelle, droit à l'éducation pour les étudiants se rendant à un examen et concours ou à leur domicile familial.

Concernant la liberté d'entreprendre, par exemple, elle suppose de pouvoir accéder aux salons, séminaires et foires professionnels, et de se déplacer pour les besoins de son entreprise, dans les trains interrégionaux, sans devoir utiliser son véhicule, notamment lorsque le déplacement aller et retour ne peut se faire dans la journée, en prenant son véhicule personnel.

Le passage du passe sanitaire au passe vaccinal créera une rupture d'égalité entre les vaccinés et non vaccinés, cette rupture d'égalité n'étant pas justifiée pour des raisons sanitaires puisque l'accès aux salons, séminaires, foires professionnels et trains interrégionaux était déjà soumise, pour les non vaccinés, à la production d'un examen de dépistage virologique de moins de 24h ne concluant pas à une contamination par la covid-19.

Ce d'autant qu'aucune donnée n'est communiquée quant à l'existence d'un risque accru de contamination dans des transports interrégionaux (le plus souvent à réservation de place) par rapport à des transports en commun (régulièrement congestionnés). Il existera donc une différence de traitement entre les personnes qui se déplaceront en métro ou en RER et les personnes qui sont contraintes de se déplacer en empruntant les trains interrégionaux, sans que cette distinction n'apparaisse justifiée par une différence de situation entre ces personnes.

Dès lors, le passage du passe sanitaire au passe vaccinal créera une rupture d'égalité entre les vaccinés et non vaccinés qui n'apparaît pas justifiée par des motifs sanitaires puisque l'ensemble des activités visées étaient précédemment soumises, pour les non-vaccinés, à la présentation d'un examen de dépistage de moins de 24h ne concluant pas à une contamination par la covid-19.

Il est donc porté une atteinte disproportionnée et non nécessaire à plusieurs libertés, dont la liberté d'aller et de venir.

Votre Conseil a pourtant rappelé que « *Il appartient au législateur d'assurer la conciliation entre cet objectif de valeur constitutionnelle et le respect des droits et libertés*

constitutionnellement garantis. Parmi ces droits et libertés figurent la liberté d'aller et de venir, composante de la liberté personnelle protégée par les articles 2 et 4 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen de 1789 » (CC 2021-819 DC 31 mai 2021).

Pour l'ensemble de ces raisons, ces dispositions doivent donc être censurées.

B. Sur la modification du 1, II, b de la loi adoptée

Il est ajouté cet alinéa à la suite de la présentation nécessaire du passe vaccinal :

« Toutefois, lorsqu'il existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente, les personnes et services autorisés à en assurer le contrôle peuvent demander à la personne concernée de produire un document officiel comportant sa photographie afin de vérifier la concordance entre les éléments d'identité mentionnés sur ces documents. Les personnes et services autorisés, dans le cadre du présent alinéa, à demander la production d'un document officiel comportant la photographie de la personne ne sont pas autorisés à conserver ou à réutiliser ce document ou les informations qu'il contient, sous peine des sanctions prévues au dernier alinéa du E du présent II. ».

Il convient de s'interroger tout d'abord sur la qualification juridique de l'opération prévue par ce texte avant de soulever des moyens tirés de violations constitutionnelles.

1°) Sur la qualification du contrôle

Le terme "contrôle d'identité" n'est évidemment pas indiqué mais seulement la possibilité d'exiger la production d'un « *document officiel comportant sa photographie afin de vérifier la concordance entre les éléments d'identité mentionnés sur ces documents* ».

Cela revient à se demander ce qu'est l'identité d'une personne.

G. CORNU dans son « *Vocabulaire juridique* » (PUF 2007) la définit comme « *l'ensemble des éléments qui, aux termes de la loi, concourent à l'identification d'une personne physique (dans la société, au regard de l'état civil) : nom, prénom, date de naissance, filiation, etc...* ».

Ici, la correspondance entre :

- le nom apposé sur le document officiel et celui du passe d'une part,
- la photographie sur ce même document officiel et la personne contrôlée d'autre part,

renvoie en réalité à l'opération d'identification d'une personne physique par son nom, prénom et date de naissance (puisque'elle est également indiquée sur le passe).

Le législateur distingue ensuite le « relevé d'identité » (*article 78-6 CPP*) qui n'est qu'une invitation à décliner son identité pour la rédaction d'un procès-verbal, lorsque l'agent verbalisateur n'a pas la compétence requise pour effectuer un véritable "contrôle d'identité", et ce dernier, qui est « *une injonction ou une sommation adressée par les forces de l'ordre à un citoyen qui est "interpellé" et contraint de rester sur place pour révéler son identité* » (*Rép. Dalloz Droit pénal et procédure pénale, Carole GIRAULT, V° « Contrôles et vérifications d'identité », n°3, janvier 2017*).

Dans la mesure où les personnes ne sont pas contraintes de rester sur place pendant le temps du contrôle, la qualification de relevé d'identité semble mieux correspondre au cas d'espèce.

Ce pouvoir ne peut pas être rapproché de l'obligation prévue par l'article L.131-15 du Code monétaire et financier de "*justifier de son identité au moyen d'un document officiel portant sa photographie*" à l'occasion de la remise d'un chèque. En effet, le chèque est un instrument de paiement que le commerçant n'est jamais tenu d'accepter. En l'occurrence, ce n'est pas un pouvoir d'exigibilité d'une pièce d'identité qui est reconnu à une personne privée commerçante, mais une obligation pour le client de présenter certains documents pour pouvoir utiliser le chèque qui est un instrument de paiement particulier. Cela ne restreint aucunement ni la liberté d'aller et de venir, ni la liberté du commerce puisque le client est libre de régler notamment en espèces, ce que le commerçant n'a pas le droit de refuser.

Quant à l'exigence pesant sur les tenanciers de débits de boisson par l'article L.3342-1 du Code de la santé publique, de vérification de la preuve de la majorité du client, elle ne se limite pas à un document officiel mais par tous moyens. Le cafetier commet un délit s'il délivre de l'alcool à un mineur : il faut donc lui donner les moyens de ne pas le commettre. En revanche, en l'espèce, l'absence de contrôle de l'identité n'entraîne aucun risque de commission d'une infraction. C'est un pouvoir octroyé à des personnes privées, pour se substituer aux forces de police, ce qui permet de démultiplier les contrôles, aux fins de constatation de l'infraction d'usage de faux. Il s'agit donc bien ici d'un relevé d'identité.

Il convient en effet de rappeler que la production d'un faux passe vaccinal correspond à une qualification pénale², de sorte que la demande ciblée de présentation d'un document

² "Le faux commis dans un document attestant du résultat d'un examen de dépistage virologique ne concluant pas à une contamination par la covid-19, un justificatif de statut vaccinal concernant la covid-19 ou un certificat de rétablissement à la suite d'une contamination par la covid-19 est puni de cinq ans d'emprisonnement et de

officiel correspond bien à la recherche de preuve à l'égard d'un suspect, contre lequel il existe des "*raisons sérieuses de penser*" qu'il commet cette infraction.

2°) **Sur la violation du droit au respect de la vie privée (article 2 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789) : l'exigence de détention d'un document officiel comportant une photographie**

En droit français, il n'existe aucune obligation de détenir une carte d'identité, ni un passeport ni un permis de conduire. **Les** personnes ne sont pas nécessairement étudiantes et ne se déplacent pas obligatoirement avec un abonnement pour des transports en commun. Autrement dit, il est tout à fait envisageable qu'une personne ne dispose pas de document officiel comportant une photographie.

D'ailleurs, les personnes subissant un contrôle d'identité peuvent justifier de leur identité « *par tout moyen* » (article 78-2 CPP).

La loi dont vous êtes saisi change donc le principe, puisqu'il fait obligation de détenir un « *document officiel comportant la photographie de la personne* » visée.

Or, votre Conseil a jugé :

« aux termes de l'article 2 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen : « Le but de toute association politique est la conservation des droits naturels et imprescriptibles de l'Homme. Ces droits sont la liberté, la propriété, la sûreté, et la résistance à l'oppression. » ; que la liberté proclamée par cet article implique le respect de la vie privée » (CC 99-416 DC 23 juillet 1999, cons. 45).

Vous avez ensuite précisé :

« Par suite, la collecte, l'enregistrement, la conservation, la consultation et la communication de données à caractère personnel doivent être justifiés par un motif d'intérêt général et mis en œuvre de manière adéquate et proportionnée à cet objectif (2012-652 DC, 22 mars 2012, cons. 8, Journal officiel du 28 mars 2012, page 5607, texte n° 6, Rec. p. 158). » (CC 2012-652 DC 22 mars 2012, cons.8).

Il est évident que la consultation de données personnelles par des personnes privées est tout à fait attentatoire à la vie privée, sans que le but d'éviter des fraudes puisse justifier une telle atteinte, disproportionnée.

Cette atteinte est d'autant plus grave qu'il est exigé un document officiel ainsi qu'on l'a vu précédemment.

C'est ainsi également qu'une personne trans dont le genre du prénom peut être différent de son genre apparent sera amenée à devoir en justifier devant un simple particulier, ce qui est une atteinte manifeste et disproportionnée à sa vie privée.

3°) Sur l'atteinte à l'article 66 de la Constitution : les pouvoirs dévolus à de simples particuliers

L'article 66 de la Constitution dispose : « *L'autorité judiciaire, gardienne de la liberté individuelle, assure le respect de ce principe dans les conditions prévues par la loi* ».

Votre Conseil a ainsi censuré la possibilité pour des policiers municipaux notamment de pratiquer des contrôles d'identité car :

« il résulte de l'article 66 de la Constitution que la police judiciaire doit être placée sous la direction et le contrôle de l'autorité judiciaire ; qu'à cette fin, le code de procédure pénale, notamment en ses articles 16 à 19-1, assure le contrôle direct et effectif de l'autorité judiciaire sur les officiers de police judiciaire chargés d'exercer les pouvoirs d'enquête judiciaire et de mettre en œuvre les mesures de contrainte nécessaires à leur réalisation ; que l'article 20 du code de procédure pénale fixe la liste des agents de police judiciaire chargés « de seconder, dans l'exercice de leurs fonctions, les officiers de police judiciaire ; de constater les crimes, délits ou contraventions et d'en dresser procès-verbal ; de recevoir par procès-verbal les déclarations qui leur sont faites par toutes personnes susceptibles de leur fournir des indices, preuves et renseignements sur les auteurs et complices de ces infractions » ; que l'exigence de direction et de contrôle de l'autorité judiciaire sur la police judiciaire ne serait pas respectée si des pouvoirs généraux d'enquête criminelle ou délictuelle étaient confiés à des agents qui, relevant des autorités communales, ne sont pas mis à la disposition des officiers de police judiciaire » (CC 2011-625 DC 10 mars 2011, Loi d'orientation et de programmation pour la sécurité intérieure, cons.59).

En l'occurrence, les personnes privées qui vont être amenées à demander aux personnes ciblées de présenter un document officiel avec photographie, participent en réalité, ainsi qu'il a été vu précédemment, à une recherche de preuve du délit d'usage de faux et de son auteur. L'étude d'impact donne d'ailleurs pour objectif « *la lutte contre la fraude au passe sanitaire et vaccinal* » (p.29).

Ainsi, de simples particuliers participeraient à l'exercice de pouvoir d'enquête judiciaire car il ne s'agit pas seulement de regarder quelle est l'identité de la personne en cause mais bien de vérifier la conformité de son identité prétendue avec son identité réelle, donc de rechercher la commission éventuelle d'un délit.

Votre Conseil a réitéré cette analyse concernant des relevés d'identité pour des délits par des agents de police municipale ou des gardes champêtres ainsi que la possibilité de saisir les objets ayant servi à la commission de l'infraction pour le délit de vente à la sauvette et d'usage de produits stupéfiants commis sur la voie publique :

« le législateur n'a pas assuré un contrôle direct et effectif du procureur de la République sur les directeurs de police municipale et chefs de service de police municipale. Notamment, contrairement à ce que le code de procédure pénale prévoit pour les officiers de police judiciaire et nonobstant son pouvoir de direction sur les directeurs et chefs de service de police municipale, ne sont pas prévues la possibilité pour le procureur de la République d'adresser des instructions à ces derniers, l'obligation pour ceux-ci de le tenir informé sans délai des infractions dont ils ont connaissance, l'association de l'autorité judiciaire aux enquêtes administratives relatives à leur comportement, ainsi que leur notation par le procureur général. » (CC 2021-817 DC 20 mai 2021, Loi pour une sécurité globale préservant les libertés, §10).

Vous avez ajouté une exigence supplémentaire concernant la formation des agents :

« si les directeurs et les chefs de service de police municipale doivent, pour être habilités à exercer leurs missions de police judiciaire, suivre une formation et satisfaire à un examen technique selon des modalités déterminées par décret en Conseil d'État, il n'est pas prévu qu'ils présentent des garanties équivalentes à celles exigées pour avoir la qualité d'officier de police judiciaire." (ibid §11).

Ce sont donc ces deux critères de rattachement à l'autorité judiciaire et de présentation de garanties équivalentes à celles exigées pour avoir la qualité d'officier de police judiciaire, qui vous ont amené à déclarer l'article contesté contraire à l'article 66 de la Constitution.

Évidemment, de simples particuliers ne sont sous l'autorité d'aucune force publique, et encore moins de l'autorité judiciaire. Ils ne présentent aucune garantie et, à l'exception des agents privés de sécurité, ne justifient d'aucune homologation ni d'aucun suivi de formation.

Il en résulte une violation patente de l'article 66 de la Constitution.

4°) Violation de l'article 1^{er} de la Constitution, des articles 1^{er} et 6 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789 : le risque de discrimination interdite

Ainsi qu'il vient d'être dit, les personnes qui pratiqueront les contrôles n'auront reçu aucune formation.

Il est régulièrement reproché aux policiers de pratiquer des contrôles au faciès. La Cour de cassation a d'ailleurs jugé que la responsabilité de l'Etat pouvait être engagée pour faute lourde, résultant d'une déficience caractérisée par un fait ou une série de faits traduisant l'inaptitude du service public de la justice à remplir la mission dont il est investi, au sens de l'article L.141-1 du code de l'organisation judiciaire, en raison de contrôles d'identité présentant un caractère discriminatoire, réalisés selon des critères tirés de caractéristiques physiques associés à une origine réelle ou supposée, sans aucune justification objective préalable (*Civ. 1^{ère} 9 novembre 2016, n°15-25.873, au Bull.*).

Une requête est actuellement pendante devant la Cour européenne des droits de l'Homme concernant d'autres cas d'allégations de contrôles discriminatoires.

Les forces de l'ordre doivent respecter, outre le principe d'égalité inscrit dans différents textes constitutionnels, le code de déontologie de la police et de la gendarmerie.

A titre d'exemple, l'article R.434-11 du code de la sécurité intérieure dispose :

"Le policier et le gendarme accomplissent leurs missions en toute impartialité. Ils accordent la même attention et le même respect à toute personne et n'établissent aucune distinction dans leurs actes et leurs propos de nature à constituer l'une des discriminations énoncées à l'article 225-1 du code pénal".

Et selon l'article R.434-16 du même code :

"Lorsque la loi l'autorise à procéder à un contrôle d'identité, le policier ou le gendarme ne se fonde sur aucune caractéristique physique ou aucun signe distinctif pour déterminer les personnes à contrôler, sauf s'il dispose d'un signalement précis motivant le contrôle".

Les simples particuliers n'ont à respecter aucun code. Même lorsque l'article 1^{er} de la Constitution promeut l'égalité entre les citoyens, il s'agit du respect par l'Etat de ce principe : « *La France est une République indivisible, laïque, démocratique et sociale. Elle assure*

l'égalité devant la loi de tous les citoyens sans distinction d'origine, de race ou de religion ».

De même l'article 6 de la DDHC concerne l'égalité devant la loi.

Les particuliers ne commettent de délit de discrimination (*au sens des articles 225-1, 225-1-1 et 225-1-2 du code pénal*) que s'ils commettent les éléments constitutifs de l'article 225-2 du code pénal, c'est-à-dire lorsqu'elle consiste en l'exercice de certains actes. Or, le fait de pratiquer des contrôles discriminatoires fondés par exemple sur l'origine raciale réelle ou supposée n'est pas prévu dans cet article. Ce n'est donc pas une infraction.

Il en résulte qu'il n'existe aucune garantie permettant d'encadrer le pouvoir discrétionnaire de cibler telle ou telle personne pour vérifier la conformité de son identité prétendue lors de la présentation du passe avec son identité réelle.

Ce constat rejoint celui déjà effectué sur la violation de l'article 66 de la Constitution : il n'y a aucune garantie de prévue concernant la formation et la compétence pour pratiquer ces actes.

D'ailleurs, si ce contrôle révèle l'existence d'un faux et que la personne est poursuivie, aucune nullité ne pourrait en résulter puisqu'il est de jurisprudence constante que « *aucune disposition légale ne permet aux juges répressifs d'écarter les moyens de preuve produits par les parties au seul motif qu'ils auraient été obtenus de façon illicite ou déloyale ; qu'il leur appartient seulement, en application de l'article 427 du Code de procédure pénale, d'en apprécier la valeur probante* » (*Crim. 15 juin 1993, n°92-82.509, Bull. crim. n°210*) , y compris lorsque la preuve est apportée par un tiers à la procédure (*Crim. 31 janvier 2012, n°11-85.464, Bull. crim. n°27*) ou qu'elle ait été obtenue de façon déloyale, car il suffit qu'elle soit discutée contradictoirement (*Crim. 30 mars 1999, n°97-83.464, Bull. crim. n°59*).

En conséquence, les dispositions législatives en cause confèrent un pouvoir exorbitant à des personnes privées, sans qu'il en résulte aucune conséquence procédurale, en dépit d'une éventualité de contrôle discriminatoire, par exemple.

L'absence de garantie aboutit à une violation du principe d'égalité, tel que visé par les textes énumérés au moyen.

La censure doit intervenir.

5°) Violation de l'article 16 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789 : la garantie des droits

Selon l'article 16 DDHC proclame : « *Toute société dans laquelle la garantie des droits n'est pas assurée, ni la séparation des pouvoirs déterminée, n'a point de constitution* ».

La violation s'exerce tant sous l'angle du contrôle des pouvoirs exceptionnels créés par le législateur que sous celui du droit à un recours effectif.

a) L'encadrement des pouvoirs exceptionnels

Ici, le caractère exceptionnel des pouvoirs nouvellement créés résulte de ce qu'ils sont confiés à de simples particuliers.

Votre Conseil a jugé qu' « *il résulte des articles 6, 7, 8, 9 et 16 de la Déclaration de 1789 ainsi que de l'article 66 de la Constitution que, si le législateur peut prévoir des mesures d'investigation spéciales en vue de constater des crimes et délits d'une gravité et d'une complexité particulières, d'en rassembler les preuves et d'en rechercher les auteurs, c'est sous réserve que ces mesures soient conduites dans le respect des prérogatives de l'autorité judiciaire, gardienne de la liberté individuelle, et que les restrictions qu'elles apportent aux droits constitutionnellement garantis soient nécessaires à la manifestation de la vérité, proportionnées à la gravité et à la complexité des infractions commises et n'introduisent pas de discriminations injustifiées. Il appartient à l'autorité judiciaire de veiller au respect de ces principes, rappelés à l'article préliminaire du code de procédure pénale, dans l'application des règles de procédure pénale spéciales instituées par la loi. Réserve.* (CC 2004-492 DC 2 mars 2004, cons. 6).

Il a déjà été démontré que le principe de « *l'autorité judiciaire gardienne de la liberté individuelle* » (article 66 de la Constitution) était violé, ainsi que le principe d'égalité.

La garantie des droits et la séparation des pouvoirs le sont tout autant, par une disposition qui ne permet aucun contrôle d'un magistrat de l'ordre judiciaire, et sans aucune garantie.

b) Le non-respect du droit à un recours effectif

Vous avez jugé « *qu'est garanti par cette disposition [l'article 16 DDHC] le droit des personnes intéressées à exercer un recours juridictionnel effectif* » (CC 2011-138 QPC 17 juin 2011, cons.4).

A titre d'exemple, vous avez censuré un dispositif où le non-respect des modalités d'exercice de l'obligation d'enregistrement sonore des débats de cour d'assises n'était pas prévu à peine de nullité alors même que le principe d'interdiction des enregistrements était pénalement répréhensible : « *En interdisant toute forme de recours en annulation en cas d'inobservation de cette formalité, les dispositions contestées méconnaissent les exigences de l'article 16 de la Déclaration de 1789* » (CC 2015-499 QPC 20 novembre 2015, cons. 1 à 4).

Or, aucun recours n'est prévu ni contre un contrôle discriminatoire, ni pour vérifier l'existence de « raisons sérieuses de douter » de l'attribution du passe vaccinal à la personne concernée, conditionnant l'accès à des lieux (donc l'exercice d'une liberté), même en cas de poursuites concernant l'infraction commise.

Il en résulte que le droit à un recours juridictionnel effectif est bafoué.

6°) Violation de la liberté d'aller et de venir : des contrôles discrétionnaires

Votre Conseil rappelle que « *la pratique de contrôles d'identité généralisés et discrétionnaires serait incompatible avec le respect de la liberté personnelle, en particulier avec la liberté d'aller et de venir* » (CC 2016-606/607 QPC 24 janvier 2017, §20, reprenant la jurisprudence CC 93-323 DC 5 août 1993, loi relative aux contrôles d'identité).

Il en est de plus fort ainsi des relevés d'identité qui ne peuvent être pratiqués que pour établir une verbalisation.

En l'occurrence, dès lors que les critères posés pour pratiquer ces contrôles (« *raisons sérieuses de penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente* ») sont peu encadrants, toute latitude discrétionnaire est laissée à la personne qui les pratique.

En outre, aucune sanction ne peut en résulter. Il s'agit donc bien là d'une violation de la liberté d'aller et de venir, puisqu'il est possible de pratiquer des contrôles généralisés et discrétionnaires, sans avoir à en justifier ou à être censuré.

Ce risque de contrôle discrétionnaire apparaît d'autant plus grand que, par ailleurs, les personnes privées ainsi visées sont passibles d'une sanction pénale si elles ne pratiquent pas le contrôle du passe vaccinal (*article 1, II, D de la loi n°2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de la crise sanitaire tel que modifié par le présent texte de loi*). Si ces sanctions pénales se rapportent au contrôle du passe vaccinal et non à la vérification d'identité qui y serait éventuellement associée, il n'en demeure pas moins que

les deux seront intimement liés en pratique. Dans de telles conditions, il apparaît peu probable que le contrôle d'identité ainsi opéré se cantonne aux cas dans lesquels « *il existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente* » et qu'il devienne systématique.

7°) Violation de l'article 12 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789

« La garantie des droits de l'Homme et du Citoyen nécessite une force publique : cette force est donc instituée pour l'avantage de tous, et non pour l'utilité particulière de ceux auxquels elle est confiée. »

Il résulte de ces dispositions une interdiction de déléguer à des personnes privées des compétences de police administrative générale inhérentes à l'exercice de la « *force publique* » nécessaire à la garantie des droits, comme le Conseil d'État l'a formulé depuis longtemps dans son arrêt d'Assemblée Ville de Castelnaudray du 17 juin 1932 et rappelé constamment par le juge administratif : « *l'état du droit interdit à toute personne publique détentrice d'un pouvoir de police de déléguer son exercice à une personne de droit privé* ». C'est ainsi qu'a été jugé illégale la délégation à une entreprise privée de la tâche de constater les infractions aux règlements de police relatifs aux stationnements (CE, 1^{er} avril 1994, Commune de Menton, Rec. Lebon, p. 175).

La surveillance de la voie publique est dévolue à la force publique : il est interdit à une commune de déléguer à une société de sécurité privée « *une mission de surveillance des voies publiques de l'ensemble de la commune* » (CE, 29 décembre 1997, n° 170.606, Cne d'Ostricourt, Rec. Lebon T).

Pour contrôler la conformité de dispositions législatives à la Constitution, votre Conseil s'attache à examiner la nature de la mission déléguée à des opérateurs privés.

S'il s'agit par exemple d'une mission de police administrative générale, les dispositions peuvent être déclarées contraires à la Constitution : c'est ainsi qu'examinant la conformité à la constitution des dispositions de la loi dite LOPPSI, et notamment celles qui prévoyaient que :

« Après information du maire de la commune concernée, les autres personnes morales peuvent mettre en œuvre sur la voie publique un système de vidéo-protection aux fins d'assurer la protection des abords de leurs bâtiments et installations, dans les lieux susceptibles d'être exposés à des actes de terrorisme ou particulièrement exposés à des risques d'agression ou de vol », le Conseil constitutionnel a jugé « qu'en autorisant toute personne morale à mettre en œuvre des dispositifs de surveillance au-delà des abords « immédiats » de ses bâtiments et installations et en confiant à des opérateurs privés le soin d'exploiter des systèmes

de vidéo-protection sur la voie publique et de visionner les images pour le compte de personnes publiques, les dispositions contestées permettent d'investir des personnes privées de missions de surveillance générale de la voie publique ; que chacune de ces dispositions rend ainsi possible la délégation à une personne privée des compétences de police administrative générale inhérentes à l'exercice de la « force publique » nécessaire à la garantie des droits ; que, par suite, doivent être déclarés contraires à la Constitution le douzième alinéa du 1° ainsi que les b) et c) du 2° de l'article 18 ; que, par voie de conséquence, le premier alinéa du 1° de l'article 18 de la loi déferée doit conduire à remplacer le seul premier alinéa du II de l'article 10 de la loi du 21 janvier 1995 par les dix alinéas prévus par ce 1° » (CC, 10 mars 2011, n°2011-625 DC).

On a rappelé à propos de la recherche de la qualification du pouvoir de contrôle prévu par la loi objet de votre saisine, qu'il s'agissait d'une sorte de relevé d'identité. Cela signifie que la loi organise la substitution par une personne privée à la force publique. Cela correspond aux diverses tentatives du gouvernement d'instaurer une surveillance généralisée de la population en enrôlant des particuliers devenus supplétifs de la police nationale.

Ce transfert de pouvoirs régaliens à de simples particuliers constitue une violation de l'article 12 de la DDHC.

La Défenseure des droits s'est également inquiétée :

« si l'objectif des dispositions est de lutter contre la fraude, d'une part, la Défenseure des droits n'est pas convaincue qu'un tel dispositif confié au libre arbitre de personnes privées non formées à cette fin permette de le poursuivre et soit efficace, d'autre part, elle est d'avis que ce contrôle devrait relever de la responsabilité des autorités publiques, notamment des forces de sécurité, compte tenu de l'objectif poursuivi et des risques inhérents à l'exercice d'une telle prérogative » (avis n°22-01 p.7).

La recherche d'infractions et de leurs auteurs est du ressort de la police judiciaire et doit le rester.

Votre Conseil avait d'ailleurs retenu que le dispositif du contrôle du passe sanitaire ne portait pas d'atteinte disproportionnée aux principes constitutionnels invoqués notamment au motif que :

« (...) le contrôle de la détention d'un des documents nécessaires pour accéder à un lieu, établissement, service ou événements (...) ne s'accompagne d'une présentation de documents d'identité que lorsque ceux-ci sont exigés par des agents des forces de l'ordre³ ».

³ Décision 2021-824 DC du 5 août 2021, §45.

Il en serait ainsi totalement différemment du passe vaccinal, ce qui porte une atteinte disproportionnée à l'ensemble des principes constitutionnels précédemment évoqués.

La censure doit donc intervenir.

8°) Impact sur les conditions de travail et atteinte à la liberté contractuelle

Ces dispositions présagent une exposition des salariés à des situations conflictuelles et dangereuses. Ces derniers ne disposant pas de formation spécifique liées à la gestion de la vérification d'identité *a priori* non prévue au contrat de travail, il est d'autant plus à craindre que le dispositif de contrôle impacte négativement les conditions de travail des salariés en charge du contrôle. Un accord du salarié sur une telle modification contractuelle était par conséquent d'autant plus nécessaire.

Ainsi, outre les droits et libertés des personnes ayant à subir ces contrôles, l'ouverture d'un tel contrôle à la discrétion des personnes privées non formées porte ainsi nécessairement atteinte aux droits et libertés des auteurs des contrôles, sans que ces atteintes soient en lien avec l'objectif de limitation de l'épidémie.

Par ailleurs, cette disposition porte atteinte à la liberté contractuelle des salariés en charge du contrôle du passe, les contrôles d'identité excédant nécessairement les fonctions prévues dans le cadre de leur contrat de travail.

Par exemple, un travailleur exerçant des fonctions d'accueil dans un espace de loisir (bibliothèque, cinéma ...), serait contraint de contrôler le "passe vaccinal" et l'identité des usagers, ce qui ne constitue pas une simple modification des tâches mais bien un changement unilatéralement imposé de ses fonctions contractuelles.

Cette atteinte à la liberté contractuelle des travailleurs est d'autant plus choquante qu'ils se trouveraient contraints d'exercer, dans des conditions très insatisfaisantes comme il a été démontré précédemment, une nouvelle fonction autrefois réservée aux forces de police.

C. Sur la modification du 1, II, c, 2° de la loi n°2021-689 du 31 mai 2021

Une atteinte disproportionnée aux principes constitutionnels en lien avec le travail : droit à l'emploi, droit à la participation des travailleurs, liberté contractuelle, droit à la santé, interdiction des discriminations.

1° - Les principes constitutionnels auxquels la loi porte atteinte

1.1. Le cinquième alinéa du Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946 affirme le **droit pour chacun d'obtenir un emploi** :

« Chacun a le devoir de travailler et le droit d'obtenir un emploi ».

Votre Conseil a, à plusieurs reprises, confirmé la valeur constitutionnelle de ce droit (*voir notamment 98-401 DC, 10 juin 1998, cons. 26 ; 2011-139 QPC, 24 juin 2011, cons. 4*).

Dans une décision du 30 mars 2006, vous avez également précisé la nature de ce droit à l'emploi en affirmant, d'une part, qu'il doit être accessible au plus grand nombre et, d'autre part, qu'il tend à ne pas être précaire :

« Qu'il incombe au législateur [...] de poser des règles propres à assurer, conformément au cinquième alinéa du Préambule de la Constitution de 1946, le droit pour chacun d'obtenir un emploi tout en permettant l'exercice de ce droit par le plus grand nombre et, le cas échéant, en s'efforçant de remédier à la précarité de l'emploi » (2006-535 DC, 30 mars 2006, cons. 19).

1.2. S'agissant de la **liberté contractuelle**, votre Conseil lui reconnaît depuis plusieurs années une valeur constitutionnelle sur le fondement de l'article 4 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789 :

« Le législateur peut à des fins d'intérêt général déroger au principe de la liberté contractuelle, qui découle de l'article 4 de la Déclaration de 1789 ». (2006-543 DC, 30 novembre 2006, cons. 29 à 31).

Seul un motif d'intérêt général suffisant permet de déroger à la liberté contractuelle constitutionnellement garantie.

1.3. Vous avez également reconnu la valeur constitutionnelle du **droit à la santé** sur le fondement de l'article 11 du Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946 :

« Elle [la Nation] garantit à tous, notamment à l'enfant, à la mère et aux vieux travailleurs, la protection de la santé, la sécurité matérielle, le repos et les loisirs. »

Sous le prisme d'un droit collectif, la santé publique a été érigée en principe constitutionnel (*90-283 DC, 8 janvier 1991*) et la protection de la santé publique constitue, par ailleurs, un objectif à valeur constitutionnelle (*2016-737 DC, 4 août 2016*). Cet objectif doit, par définition, être concilié avec les autres droits et libertés individuels garantis par les

dispositions du bloc de constitutionnalité, tel le principe d'égalité, le droit au travail, etc. En ce sens, les mesures adoptées par le législateur pour assurer la protection de la santé publique doivent impérativement être nécessaires au but recherché, afin de ne pas porter une atteinte manifestement disproportionnée aux autres droits fondamentaux et libertés individuelles également protégés par les textes et principes composant le bloc de constitutionnalité.

1.4. Notons également que la valeur constitutionnelle du **droit à la participation des travailleurs** est garantie par l'alinéa 8 du Préambule de la Constitution de 1946 :

« Tout travailleur participe, par l'intermédiaire de ses délégués, à la détermination collective des conditions de travail ainsi qu'à la gestion des entreprises. »

1.5. Enfin, le **principe d'égalité en droit** est doublement consacré par la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen de 1789. L'article 1 affirme en effet que :

« Les hommes naissent et demeurent libres et égaux en droits ».

Plus loin, l'article 6 précise que :

« [la loi] doit être la même pour tous, soit qu'elle protège, soit qu'elle punisse ».

Issu du principe d'égalité, le **principe de non-discrimination** s'impose, comme l'illustre par exemple la décision DC du 15 novembre 2007⁴. L'état de santé figure évidemment au nombre des critères discriminatoires, de sorte qu'il est interdit de traiter un individu de manière défavorable en raison de son état de santé réel ou présumé. Il en est de même s'agissant du lieu de résidence.

Plus généralement, indépendamment de la qualification de discriminatoire du critère de différenciation, le principe d'égalité se traduit en droit du travail par un principe d'égalité de traitement entre les salariés, pourvu qu'ils se trouvent dans une situation identique face à l'objectif visé de la loi⁵.

⁴ Décision n° 2007-557 DC du 15 novembre 2007, Loi relative à la maîtrise de l'immigration, à l'intégration et à l'asile.

⁵ Jurisprudence constante depuis la décision n° 1996-375 DC du 9 avril 1996 « Loi portant diverses dispositions d'ordre économique et financier ».

Force est de constater que la loi qui vous est déférée porte manifestement atteinte à ces droits et libertés constitutionnellement reconnus.

2°- Obligation du « passe vaccinal »

L'article 1^{er} contesté impose à certains travailleurs, selon leurs secteurs d'activité, de présenter un "passe vaccinal" à leur employeur pour pouvoir exercer leur activité professionnelle⁶.

Un employeur pourrait donc faire de la détention d'un "passe vaccinal" un critère de recrutement. Pire encore, un employeur pourrait refuser l'embauche d'un candidat présentant un certificat de contre-indication à la vaccination, car cela pourrait le contraindre à devoir aménager le poste ou les conditions de travail de ce salarié.

Le "passe vaccinal" créé donc critère d'embauche discriminatoire et est contraire au droit à l'emploi.

De même, le droit à l'emploi est également compromis pour les travailleurs qui, sans être tenus de présenter un "passe vaccinal" sur leur lieu de travail, auraient besoin de prendre un transport en commun dans lequel il est obligatoire pour s'y rendre (exemple d'un salarié habitant à Lille et prenant le train tous les jours pour venir travailler à Paris). Il en est de même pour les demandeurs d'emplois, qui pourraient voir la possibilité de retrouver un emploi réduite en raison de leur lieu d'habitation. La défenseure des droits s'inquiétait d'ailleurs du caractère discriminant en fonction du lieu d'habitation de la mise en place d'un passe vaccinal⁷.

3°- Sanctions et conséquences associées à la non-présentation du "passe vaccinal"

L'article 1er, II, C contesté prévoit les sanctions imposées aux travailleurs qui ne satisferaient pas à l'obligation de présenter un "passe vaccinal".

3.1. Le contrat de travail est dans un premier temps suspendu, le jour même du défaut de présentation du "passe vaccinal". Cette suspension s'accompagne d'une interruption du versement de la rémunération.

Bien que le gouvernement refuse d'assumer la nature de cette mesure, il s'agit d'une véritable sanction pécuniaire pour le travailleur qui ne présenterait pas le "passe vaccinal".

⁶ Article 1er, II, A- 3°.

⁷ https://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/defenseur_des_droits_-_avis_22-01_0.pdf

Pour s'en convaincre, il suffit de se référer aux autres hypothèses légales de suspension de contrat de travail avec interruption du versement de la rémunération, que sont la mise à pied disciplinaire, qui est une sanction, et la mise à pied conservatoire qui, si elle n'est pas une sanction précède nécessairement un licenciement pour faute grave. Cette sanction à moitié déguisée porte indéniablement atteinte au droit à l'emploi, le travailleur se trouvant privé de la possibilité d'exercer son activité professionnelle.

Si la suspension du contrat de travail dure plus de trois jours travaillés, le salarié est convoqué par son employeur à un entretien au cours duquel la régularisation de la situation doit être discutée, notamment via un changement d'affectation. Ce changement d'affectation est une modification unilatérale du contrat de travail, qui pourrait durer au-delà de la crise sanitaire, constituant une atteinte patente à la liberté contractuelle.

3.2. La non-présentation par un salarié d'un "passe vaccinal" peut aboutir à la perte de son emploi.

Votre Conseil a déjà censuré la création d'un nouveau cas de rupture spécifique pour les salariés en contrat à durée déterminée (DC n°2021-824, 5 août 2021). Toutefois, pour les salariés en contrat à durée indéterminée (CDI), la mise en place du "passe sanitaire" a confirmé que des employeurs menacent les salariés de les licencier sans justificatif.

En effet, malgré l'hypocrisie du gouvernement, la création d'un nouveau motif de licenciement pour les salariés ne présentant pas de "passe sanitaire" a un temps été envisagée avant d'être abandonnée au cours des débats parlementaires sur la loi de gestion de crise sanitaire. Cependant, comme l'a rappelé la Ministre du travail dans la presse cet été, cela ne signifie pas, pour le gouvernement, que les employeurs ne pourront pas licencier ces salariés :

"Il ne faut pas laisser croire aux salariés qu'il ne peut pas y avoir de licenciement⁸."

Le fait qu'un motif de licenciement autonome ait été imaginé dans un premier temps confirme d'ailleurs l'idée que le but du passe, qu'il soit sanitaire ou vaccinal est de permettre aux employeurs de licencier les salariés non vaccinés.

Les employeurs se servent du passe comme outil de chantage à l'emploi, avec l'appui du gouvernement qui confirme que des ruptures de contrat sont possibles. Avec la transformation du "passe sanitaire" en "passe vaccinal" les salariés sont donc contraints de se vacciner pour garder leur emploi. Le gouvernement est donc de plus en plus restrictif

⁸ Elisabeth Borne, Ministre du travail, le 27 juillet 2021 <https://www.lci.fr/sante/covid-19-coronavirus-passe-sanitaire-il-ne-faut-pas-laisser-croire-que-les-salaries-ne-pourront-pas-etre-licencies-previent-elisabeth-borne-2192447.html>

en rendant théoriquement possible le licenciement d'un salarié qui ne serait pas vacciné mais présenterait un test virologique négatif, qui lui aurait permis avant d'avoir un « passe sanitaire ». Il s'agit donc d'une véritable obligation vaccinale sanctionnée par un licenciement, ce qui porte une atteinte manifestement disproportionnée au droit à l'emploi, sans aucun lien avec l'objectif du législateur.

Si nous sommes convaincus que ce licenciement serait nul (car discriminatoire sur le fondement de l'état de santé et portant atteinte à la vie privée des salariés notamment), il paraît en effet évident qu'un employeur va vouloir licencier un salarié dont le contrat de travail serait suspendu, et utiliser le "passe vaccinal" comme un outil de chantage à l'emploi.

4 ° - L'éviction des représentants du personnel

Sur le plan individuel, aucune consultation des organisations syndicales ou des institutions représentatives du personnel spécifique n'est envisagée pour éviter la mise en œuvre de ces mesures, qui s'apparentent sans aucun doute à des sanctions comme cela a déjà été démontré s'agissant notamment de la suspension unilatérale du contrat avec interruption du versement de la rémunération.

Les salariés sont également livrés à eux même sans faculté d'accompagnement par leurs représentants dans ces procédures, alors que le droit du travail prévoit une possibilité d'assistance des salariés lors des entretiens avec leur employeur lorsqu'ils ont une nature disciplinaire, ce qui est le cas dans la loi bien que le gouvernement tente de faire croire le contraire.

Les représentants du personnel, ou la médecine du travail, ne sont pas plus impliqués sur la recherche de poste de reclassement pour les salariés dont le contrat est suspendu, alors que cette obligation existe en droit du travail.

En écartant les représentants des salariés de la mise en œuvre de ces mesures et en privant les salariés d'une faculté d'assistance lors des entretiens prévus ou de la recherche des postes de reclassement, la loi porte une atteinte manifestement au droit à la représentation et devra être censuré.

Sur le plan collectif, le Conseil constatera également que les organisations syndicales et les institutions représentatives du personnel sont totalement écartées de la mise en œuvre du "passe vaccinal" et de ses conséquences, modifiant pourtant considérablement l'organisation et les conditions de travail, qu'ils soient ou non en possession d'un "passe vaccinal". Cela est d'autant plus choquant s'agissant de mesures qui pourront avoir un impact important sur la santé des travailleurs, alors que leur connaissance des conditions de travail aurait été précieuse pour éviter ou, à tout le moins, limiter ces atteintes.

Si les représentants du personnel pourront toujours exercer leurs attributions sur le fondement du droit commun, ce qu'ils ne manqueront pas de faire, l'absence de procédure spécifique compte tenu de la gravité des mesures envisagées et de leurs conséquences sur les travailleurs porte une atteinte disproportionnée au droit à la participation des salariés garanti par l'alinéa 8 du Préambule de la Constitution de 1946.

Votre Conseil ne s'est pas prononcé sur l'atteinte au droit à la représentation s'agissant de la mise en place du "passe sanitaire". Sa transformation en obligation vaccinale pour les travailleurs, d'autant plus attentatoire aux droits et libertés, impose d'autant plus l'implication des représentants du personnel dans sa mise en œuvre. La loi restant muette à ce sujet porte donc une atteinte grave au droit à la représentation, et manifestement sans objet avec l'objectif de protection de la santé.

5° - Une atteinte disproportionnée aux objectifs poursuivis par le législateur

Le changement d'objectif par rapport au "passe sanitaire"

Avant de démontrer le caractère disproportionné des mesures, nous attirons l'attention du Conseil sur le changement d'objectif assumé par le Gouvernement.

En effet, l'objectif initial de toutes ces mesures restrictives de libertés était de lutter contre la propagation de l'épidémie.

Dans son avis portant sur la mise en place du "passe sanitaire", le Conseil d'Etat rappelait en effet :

*« Le Conseil d'Etat souligne ainsi que l'application du « passe sanitaire » à chacune des activités pour lesquelles il est envisagé de l'appliquer doit être justifiée par l'intérêt spécifique de la mesure pour **limiter la propagation de l'épidémie**, au vu des critères mentionnés précédemment et non par un objectif qui consisterait à inciter les personnes concernées à se faire vacciner » (Avis CE n°403.629 du 19 juillet 2021, cons.13).*

S'agissant du "passe vaccinal", l'objectif principal est de contraindre les citoyens à se vacciner, sans se soucier de savoir si d'autres mesures pourraient être plus utiles et moins attentatoires aux droits et libertés fondamentaux pour lutter contre la propagation de l'épidémie.

Le Gouvernement, et même le Président de la République, assument ce changement d'objectif.

Le Conseil d'Etat l'a également identifié, dans l'avis qu'il a rendu sur le "passe vaccinal":

« Le Conseil d'Etat relève que le « passe vaccinal » est présenté par les pouvoirs publics comme visant, en outre, à inciter les personnes ne s'étant pas encore engagées dans un schéma vaccinal à entamer cette démarche.[...]. Il [le Conseil d'Etat] relève que si l'impossibilité d'accéder à ces activités au bénéfice du seul résultat négatif d'un examen de dépistage virologique ne peut par elle-même se justifier par l'objectif de limiter le risque de transmission par la personne concernée, elle contribue en revanche à l'objectif énoncé précédemment de limiter le risque de voir la personne développer la maladie, y compris une forme sévère de celle-ci, ainsi qu'à l'objectif indirect d'incitation à la vaccination » (Avis CE n°404.676 du 16 décembre 2021, cons. 8 et 10).

La transformation du "passe sanitaire" en "passe vaccinal" opère un glissement d'un objectif collectif de santé publique et de lutte contre l'épidémie à un objectif individuel de vaccination, sans que cela ait pour autant été proportionné. A cet égard, il a été rappelé ci-dessus que le mot « propagation » est supprimé des lois de gestion de la crise sanitaire en vigueur⁹ : il est donc intégré que la lutte contre la propagation de l'épidémie n'est plus d'actualité mais bien seulement la lutte contre la maladie elle-même, ce qui semble tout à fait illusoire en l'état des données de la science.

Toutefois, la généralisation de la vaccination ne peut pas être un objectif en tant que tel, justifiant les atteintes aux libertés, sans garanties adaptées. C'est bien par rapport à l'objectif de lutte contre l'épidémie que doit être appréciée la proportionnalité du "passe vaccinal".

Le passage du "passe sanitaire" au "passe vaccinal" et la transformation insidieuse de l'objectif par le législateur doit donc inviter le Conseil à renforcer son contrôle de proportionnalité de la mesure, comme l'a d'ailleurs remarqué le Conseil d'Etat :

« Le Conseil d'Etat relève que la mesure de « passe vaccinal » prévue est susceptible de porter une atteinte particulièrement forte aux libertés des personnes souhaitant accéder aux activités en cause. Il souligne en particulier qu'elle peut limiter significativement la liberté d'aller et de venir et est de nature à restreindre la liberté de se réunir et le droit d'expression collective des idées et des opinions (voir sur ce point la décision n° 2021-824 DC du 5 août 2021, paragr. 37). L'atteinte est renforcée, s'agissant du « passe vaccinal », par la restriction des justificatifs admissibles. La mesure appelle dès lors également un strict examen préalable de nécessité et de proportionnalité, dans son principe comme dans

⁹ Loi n°2021-689 du 31 mai 2021 et loi n°2021-1040 du 5 août 2021, modifiées par l'article 1^{er} de la loi adoptée

son étendue et ses modalités de mise en œuvre, au vu des données scientifiques disponibles » (Avis CE n°404.676 du 16 décembre 2021, cons.6).

Force est de constater, que le “passe vaccinal” est largement disproportionné à l’objectif initial de ces mesures attentatoires, à savoir la lutte contre l’épidémie.

Le caractère disproportionné des atteintes

La question à laquelle doit répondre le Conseil est de savoir si l’instauration d’un “passe vaccinal” opère une conciliation équilibrée entre les atteintes aux libertés des travailleurs précédemment énoncées et l’objectif de lutte contre la propagation de l’épidémie.

Comme le rappelle le Conseil d’Etat s’agissant des obligations vaccinales, il appartient au Conseil Constitutionnel de vérifier que :

« les modalités retenues par la loi ne sont pas manifestement inappropriées à l’objectif visé » (Avis CE n°404.676 du 16 décembre 2021, cons.17).

Or, l’instauration d’une obligation vaccinale par la mise en place d’un “passe vaccinal” est manifestement inappropriée à l’objectif visé.

En effet, il existe des mesures beaucoup moins attentatoires aux libertés mais également beaucoup plus efficaces dans la lutte contre l’épidémie qu’une obligation vaccinale.

Il suffit pour s’en convaincre de donner un exemple : un travailleur non vacciné, mais qui présenterait un test virologique négatif pourrait voir son contrat de travail suspendu voire rompu, alors qu’un travailleur vacciné mais potentiellement porteur du virus pourrait quant à lui travailler.

Dans son avis sur le “passe sanitaire”, votre Conseil avait d’ailleurs validé la loi en rappelant que :

« la suspension du contrat de travail ne peut intervenir que si le salarié ou l’agent public ne présente ni le résultat d’un examen de dépistage virologique négatif, ni un justificatif de statut vaccinal, ni un certificat de rétablissement ». (DC n°2021-824, du 5 août 2021, cons. 84).

La transformation du “passe sanitaire” en “passe vaccinal” restreint les justificatifs pouvant être présentés par un travailleur et accroît donc les hypothèses de suspension du contrat de travail, sans que cela ait un lien avec l’objectif de protection de la santé. C’est le choix laissé au travailleur sur le justificatif à présenter qui garantissait, pour votre Conseil, la proportionnalité du dispositif.

Il est flagrant que l’objectif de contenir la propagation de l’épidémie n’est pas du tout atteint avec le “passe vaccinal”, et que les atteintes qu’il porte aux droits et libertés des travailleurs ne sont donc pas justifiées.

Par ailleurs, toutes les critiques qui ont déjà été formulées contre le “passe sanitaire” sont d’autant plus valables s’agissant du “passe vaccinal”, qui renforce les atteintes aux libertés en restreignant les possibilités pour les travailleurs de justifier de leur situation.

- La suspension du contrat de travail et la privation de rémunération pour défaut de présentation d’un “passe vaccinal” ne sont pas limitées dans le temps, et pourraient donc potentiellement perdurer en cas de rétablissement de la situation sanitaire.
- Le fait d’interrompre le versement de la rémunération des salariés dont le contrat est suspendu ne répond absolument pas à l’objectif sanitaire. Pourquoi ne pas prévoir la mise en œuvre du mécanisme d’activité partielle, de suspension du contrat avec maintien de salaire, voire d’arrêt maladie dérogatoire le temps que le travailleur soit en mesure de présenter un schéma vaccinal complet, comme cela a été le cas lors des premiers confinements pour certains travailleurs ?
- Enfin, s’il était besoin de le redire, rompre le contrat de travail d’un salarié qui ne présente pas de “passe vaccinal” n’améliorera en rien la situation sanitaire.

En outre, l’instauration de contrôles d’identité apparaît également manifestement inappropriée à l’objectif de lutte contre l’épidémie. En effet, comme il a été démontré, les contrôles seraient effectués par des travailleurs non formés, sur la base de critères discrétionnaires, discriminatoires et aléatoires. Ce n’est qu’à la marge, que de tels contrôles permettraient de s’assurer de l’identité du titulaire du “passe vaccinal” et donc des éventuels risques de contagion. Cet outil est donc inefficace dans la lutte contre la propagation de l’épidémie. Laisser les contrôles d’identité aux forces de police est bien moins attentatoire aux droits et libertés et plus en accord avec l’objectif voulu par le législateur.

Votre Conseil ne pourra que censurer cette mesure non pertinente et manifestement disproportionnée à l’objectif poursuivi.

A toutes fins utiles, il est une nouvelle fois rappelé qu'une partie autorisée de la doctrine s'étonnait aussi des graves atteintes portées aux droits constitutionnels en lien avec le travail présent dans la loi relative au "passe sanitaire" :

« Le licenciement était une sanction manifestement disproportionnée. La suspension du contrat avec suspension du salaire reste une sanction disproportionnée et une sorte de licenciement déguisé ou retardé, puisqu'elle ne s'accompagnera d'aucune garantie indemnitaire. Donc, il y a une atteinte au principe de droit du travail. Les règles du contrat de travail entre l'employeur et le salarié sont bousculées de manière unilatérale et disproportionnée par le législateur en introduisant cette sanction. Au regard de la jurisprudence du Conseil constitutionnel relative au droit du travail et à la relation employeur-salarié, il y a donc, à nouveau, un fort risque d'inconstitutionnalité sur cette disposition¹⁰ ».

Cela est d'autant plus vrai avec sa transformation en "passe vaccinal".

D. Sur la modification de l'article 1, d de la loi du 31 mai 2021 par ajout d'un alinéa

La loi adoptée modifie l'article 1 D de la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 pour modifier les sanctions applicables en cas de détention d'un passe falsifié pour augmenter les sanctions attachées à cette infraction.

Un cas d'exonération de responsabilité est prévu en cas de vaccination dans un délai de 30 jours à compter de l'infraction ou de l'entrée en vigueur de la loi.

Une telle cause d'exonération est manifestement sans rapport avec l'infraction constatée.

En effet, l'obligation de présentation d'un passe est supposée être justifiée par la protection de la santé des tiers et, plus marginalement, de son détenteur. Le dommage est ainsi intégralement réalisé par l'utilisation d'un passe falsifié.

Faire d'une vaccination postérieure un motif exonératoire de responsabilité pénale traduit l'instrumentalisation du droit pénal pour contraindre à la vaccination, pourtant non obligatoire.

En effet, c'est au parquet de faire le choix des poursuites et au juge du siège de décider d'une éventuelle condamnation. Soumettre la condamnation ou la poursuite pénale à une présentation d'un document de première vaccination postérieure est contraire à l'article 12 de la déclaration des droits de l'Homme et du citoyen et au principe de nécessité des infractions pénales, ainsi qu'à l'article 66 de la Constitution qui prévoit que « L'autorité judiciaire, gardienne de la liberté individuelle, assure le respect de ce principe dans les conditions prévues par la loi ».

¹⁰ Dominique Rousseau, constitutionnaliste, professeur de droit interrogé par France Inter le 27 juillet 2021 <https://www.franceinter.fr/projet-de-loi-sanitaire-un-fort-risque-d-inconstitutionnalite-selon-le-juriste-dominique-rousseau>.

E. Sur la modification de l'article 1, J de la loi du 31 mai 2021 par ajout d'un alinéa : grief d'incompétence négative du législateur concernant la protection du droit à la santé

La loi adoptée étend l'application de l'article 1 J de la loi n° 2021-689 du 31 mai 2021 concernant les hypothèses de contre-indication à la vaccination à toutes les hypothèses désormais concernées par le passe vaccinal.

Pourtant, les modalités de fixation des cas de contre-indications médicales sont contraires à la Constitution.

En effet, ce texte prévoit que les cas de contre-indications sont fixés par « *décret, pris après avis de la Haute Autorité de santé* ».

Ainsi, le pouvoir réglementaire s'arroe le droit, *in abstracto*, de fixer les hypothèses limitatives de contre-indications médicales.

Une telle fixation est tout à la fois contraire au principe d'indépendance de la médecine que vous dégagez et à la protection de la santé des patients. Il a été rappelé précédemment que le droit à la santé est protégé constitutionnellement. **Et il appartient au législateur seul de limiter les cas où les contre-indications à la vaccination ne seraient pas fixées par un médecin mais par l'administration.** L'avis de la Haute autorité de santé est, de surcroît, simplement consultatif.

En effet, les données de santé sont, par définition, évolutives. Il est dès lors indispensable que les professionnels de santé puissent adapter les prescriptions et certificats de contre-indication à l'évolution des données de pharmacovigilance.

En outre, la médecine est un art et non une science, de sorte qu'elle doit s'adapter à chaque patient, susceptible de réagir différemment.

Ainsi, prévoir des hypothèses limitatives de contre-indication sans prise en compte des situations individuelles est susceptible de porter atteinte à la santé du patient.

L'on peut par exemple citer le cas d'une patiente subissant un traitement oncologique complexe qui a cessé de fonctionner après une première dose de vaccin. Heureusement, après plusieurs tentatives, un nouveau protocole de soin a pu être mis en œuvre, cependant, l'oncologue a déconseillé une seconde dose, craignant une nouvelle interaction avec le protocole.

S'il n'appartient pas aux requérants de prendre position sur cet avis médical, cet exemple souligne le caractère indispensable de laisser le soin à une institution médicale d'apprécier de l'existence d'éventuelle contre-indications à un échelon individuel qui n'auraient pu être envisagées par le pouvoir réglementaire, assorti d'un contrôle juridictionnel.

Il en résulte que ce texte est entaché d'incompétence négative du législateur, en violation du droit constitutionnel à la santé.

F. Sur l'article 16 de la loi adoptée : l'extension au préfet de l'accès aux données personnelles de santé

Selon l'article 16 de la loi adoptée :

« L'article 11 de la loi n° 2020-546 du 11 mai 2020 prorogeant l'état d'urgence sanitaire et complétant ses dispositions est ainsi modifié : 1° Après le 5° du II, il est inséré un 6° ainsi rédigé : « 6° L'adaptation, à partir des dates et résultats des examens de dépistage virologique, de la durée des mesures de mise en quarantaine ou de placement et de maintien en isolement prévues aux 3° et 4° du I de l'article L. 3131-15 du code de la santé publique et au 2° du I de l'article L. 3131-1 du même code. » ; 2° Après la deuxième phrase du premier alinéa du III, est insérée une phrase ainsi rédigée : « Les agents spécialement habilités des services préfectoraux peuvent recevoir les données strictement nécessaires à la poursuite de la finalité mentionnée au 6° du II du présent article. »

Il permet ainsi l'accès par les services préfectoraux du système d'information « SI-DEP » aux fins d'assurer le suivi et le contrôle du respect du placement en quarantaine ou à l'isolement.

Autrement dit, le préfet aura accès à des données personnelles de santé, qui sont considérées comme particulièrement sensibles tant par le Conseil de l'Europe, la Cour européenne des droits de l'Homme que l'Union européenne.

Il a été rappelé précédemment que vous rattachez le droit au respect de la vie privée à l'article 2 de la Déclaration des droits de l'Homme de 1789. Et vous avez jugé que ce droit impose que :

« la collecte, l'enregistrement, la conservation, la consultation et la communication de données à caractère personnel doivent être justifiés par un motif d'intérêt général

et mis en œuvre de manière adéquate et proportionnée à cet objectif » (CC 2012-652 DC 22 mars 2012, loi relative à la protection de l'identité, cons.8).

Le droit à la protection des données personnelles est donc un corollaire du droit au respect de la vie privée.

Vous en avez déduit qu'il appartient au « *législateur d'instituer une procédure propre à sauvegarder le respect de la vie privée des personnes, lorsqu'est demandée la communication de données de santé susceptibles de permettre l'identification de ces personnes* » (CC 99-416 DC 23 juillet 1999, loi portant création d'une couverture maladie universelle, cons.51).

Le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (dit « RGPD ») impose de respecter de grands principes pour créer ou consulter tout traitement de données à caractère personnel :

- licéité, loyauté, transparence,
- limitation des finalités,
- minimisation des données : seules doivent être collectées ou consultées ce qui est nécessaire au regard des finalités pour lesquelles elles sont traitées,
- exactitude des données,
- limitation de la conservation des données (la durée ne doit pas excéder celle nécessaire au regard des finalités pour lesquelles elles sont traitées,
- intégrité et confidentialité des données, qui doivent être traitées de façon à garantir une sécurité appropriée.

En l'occurrence, il n'est prévu par l'article 16 susvisé aucune modalité de détermination de l'établissement des mesures de mise en quarantaine ou de placement en isolement, dont il est déjà annoncé l'assouplissement concernant les personnes « cas contact » au regard de la propagation du nouveau variant Omicron. Il en résulte que la consultation des données de santé se fera au gré de la détermination de ces mesures, sans aucun contrôle.

Il ne peut pas être inféré du texte qu'elle ne sera mise en œuvre que dans les cas où cela sera strictement nécessaire et proportionné à l'atteinte à la vie privée des personnes.

De plus, il n'est aucunement prévu par le texte que l'utilisation de ces données par l'administration ne sera pas effectuée pour d'autres finalités que celles pour lesquelles la consultation est autorisée.

Il en résulte qu'une fois encore, l'article 2 de la Déclaration des droits de l'Homme de 1789 est violé.


Pour toutes ces raisons, la censure de cette loi adoptée doit être prononcée.

Fait à Paris, le 19 janvier 2022

Claire Dujardin, présidente du Syndicat des avocats de France (Saf)



Malik Salemkour, président de la Ligue des droits de l'Homme (LDH)



Céline Verzéletti, secrétaire confédérale de la CGT



Murielle Guilbert et Simon Duteil, co délégué-es généraux de l'union syndicale Solidaires



Etienne
Margot-Duclot
Avocat

Avocat au barreau de Paris – Toque n°D392
39 rue de Rivoli 75004 Paris
Tél. : +33 1 80 49 38 35
Fax : +33 9 81 38 45 84
contact@margot-duclot-avocat.com
www.margot-duclot-avocat.com

**Monsieur le Président du Conseil
Constitutionnel**
**Mesdames, Messieurs les membres
du Conseil**
Conseil constitutionnel
2 rue Montpensier
75001 Paris

Paris, le 19 janvier 2022

Par courriel

Objet : contribution extérieure à la saisine 2022-835 DC concernant le projet de loi du 16 janvier 2022 renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique

Monsieur le Président,
Mesdames, Messieurs les membres du Conseil,

Faisant suite à la saisine du Conseil constitutionnel le 17 janvier 2022 du projet de loi visé en objet, j'ai l'honneur en ma qualité de juriste et de conseil de syndicats, de salariés et d'agents publics concernés par l'obligation de vaccination contre la Covid-19, de vous communiquer ma contribution extérieure.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres du Conseil, l'expression de ma plus haute considération.

Etienne Margot-Duclot

A handwritten signature in black ink, reading 'Margot Duclot', written over a horizontal line.

Sommaire

1. Sur le remplacement du passe sanitaire par le passe vaccinal.....	2
1.1 La finalité de la mesure : contraindre à la vaccination.....	2
1.2 Le passe vaccinal : un moyen non nécessaire.....	3
1.3 Le passe vaccinal : un moyen inadéquat.....	4
1.4 Le passe vaccinal : un moyen disproportionné.....	5
1.4.1 Une atteinte à la liberté individuelle	5
1.4.2 Une atteinte à la vie privée.....	6
1.4.3 Une atteinte au principe d'égalité	6
1.4.4 Une atteinte au droit à la santé	7
2. Sur la suspension des travailleurs non vaccinés.....	8
2.1 Une atteinte injustifiée à la liberté individuelle de travailler	9
2.2 Une atteinte disproportionnée à la liberté de travailler et au droit à emploi ...	10
3. Sur l'interdiction des déplacements de longue distance par transports publics interrégionaux	10
4. Sur les vérifications d'identité	11

1. Sur le remplacement du passe sanitaire par le passe vaccinal

L'article 1^{er} du projet de loi vise à doter le Premier ministre du pouvoir de subordonner l'accès des personnes âgées d'au moins seize ans aux activités de loisirs, aux activités de restauration commerciale ou de débit de boissons, à l'exception de la restauration collective, de la vente à emporter de plats préparés et de la restauration professionnelle routière et ferroviaire, aux foires séminaires et salons professionnels et aux déplacements régionaux de longue distance par transports publics interrégionaux dans les territoires où une circulation active du virus Covid-19 est constatée, à la présentation d'un justificatif de vaccination.

1.1 La finalité de la mesure : contraindre à la vaccination

Les dispositions contestées visent à contraindre à la vaccination, comme l'a déclaré le Ministre des solidarités et de la santé, Olivier Véran, le 18 décembre 2021 au média en ligne Brut :

« Le passe vaccinal est une forme déguisée d'obligation vaccinale. Mais c'est plus efficace qu'une obligation vaccinale, empêcher d'aller dans les bars, les restaurants

des lieux qui reçoivent du public s'ils ne sont pas vaccinés, c'est plus efficace que de leur mettre une amende de 100 € ».

Le 4 janvier 2022, le Président de la République a déclaré au journal Le Parisien :

« les non-vaccinés, j'ai très envie de les emmerder. Et donc, on va continuer à le faire, jusqu'au bout. C'est ça la stratégie. (...) Nous mettons la pression sur les non-vaccinés en limitant pour eux, autant que possible, l'accès aux activités de la vie sociale (...). Quand ma liberté vient menacer celle des autres, je deviens un irresponsable. Un irresponsable n'est plus un citoyen. »

Ainsi, l'objectif du projet de loi n'est pas de lutter contre la propagation de l'épidémie, seulement de contraindre à la vaccination contre la Covid-19.

Or, le moyen mis en œuvre n'apparaît pas nécessaire, adéquat, ni proportionné à cette finalité.

1.2 Le passe vaccinal : un moyen non nécessaire

Pour lutter contre l'épidémie, le texte prive les personnes non-vaccinées de l'accès à certains lieux, établissements, services, événements essentiels à la vie en société, tels que les lieux de loisirs et de culture, les restaurants, les bars, les salons professionnels, etc.

En premier lieu, ces lieux sont déjà soumis à un contrôle strict et efficace : le passe sanitaire.

En vertu de l'article 1^{er} de la loi n°2021-689 du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de la crise sanitaire, toute personne doit présenter un certificat de vaccination, de rétablissement ou un test de dépistage négatif à la Covid-19.

Ce passe sanitaire a permis de réduire sensiblement les conséquences sanitaires et économiques de l'épidémie. Ainsi, selon une étude du Conseil d'analyse économique publiée le 18 janvier 2022, la France a évité près de 4000 morts et la perte de 6 milliards d'euros entre juillet et décembre 2021, tout en gagnant treize points de couverture vaccinale.¹

¹ Focus du Conseil d'analyse économique « *L'impact des pass sanitaires sur le taux de vaccination, la santé et l'économie* », publié le 18 janvier 2022, [The effect of COVID certificates on vaccine uptake, health outcomes, and the economy \(cae-eco.fr\)](https://www.cae-eco.fr/)

En deuxième lieu, la Covid-19 a évolué sous une forme plus contagieuse et moins virulente au cours des dernières semaines.

Depuis un mois, un nouveau variant, Omicron, bien plus contagieux mais moins virulent, s'est substitué au variant Delta. Ainsi, malgré un nombre de contamination très élevé (300 000 cas par jour en moyenne, près de 500 000 cas le 18 janvier 2022), le nombre d'admission en soins critiques baisse, passant de 345 par jour en moyenne à moins de 300 au cours de la dernière semaine.

En troisième lieu, la vaccination de la population, en particulier de la population adulte concernée par la mesure, atteint aujourd'hui un niveau particulièrement élevé.

Plus de 90 % des adultes sont vaccinés ou engagés dans un parcours vaccinal (95,60% pour les 18-29 ans, 91,1% pour les 30-39 ans, 92,5% pour les 60-69 ans, 95% pour les 70-79 ans). Seuls les adultes âgés de 80 ans et plus, les plus éloignés de la vaccination et des soins, sont légèrement moins protégés (88,8 %).²

Or, comme l'a exposé le Ministre des solidarités et de la santé le 29 décembre 2021 devant la Commission des lois de l'Assemblée nationale, le passe vaccinal n'aura pas d'utilité pour cette catégorie de personnes, qui présente pourtant un taux de vaccination inférieur et des risques bien plus importants de développer une forme grave de la maladie.³

Dans ces conditions, au regard de l'efficacité du passe sanitaire existant, de l'évolution de l'épidémie, vers une forme plus commune et moins grave et du taux de vaccination très élevé de la population adulte, l'instauration de nouvelles mesures visant à interdire l'accès à certains lieux, établissements, services et événements aux personnes non vaccinées n'apparaît pas nécessaire à la lutte contre l'épidémie de la Covid-19.

1.3 Le passe vaccinal : un moyen inadéquat

De plus, pour contraindre à la vaccination, la loi ne prévoit pas d'obligation de vaccination mais des mesures d'exclusions sociales des personnes non vaccinées.

Or, rien n'indique que ces mesures d'exclusions conduisent ces personnes à se faire vacciner.

² Selon Santé publique France : [Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr)

³ Captation accessible le 18.1.2022 à l'adresse : https://www.bfmtv.com/sante/5-millions-de-francais-non-vaccines-pour-veran-le-pass-vaccinal-vise-les-indifferents-plutot-que-les-mefiants_AV-202112290242.html

Le Ministre des solidarités et de la santé l'a reconnu lui-même, le 29 décembre 2021, devant la Commission des lois de l'Assemblée nationale : parmi les trois catégories de personnes non vaccinées, les gens éloignés des soins et de l'information, les personnes méfiantes et celles qui ne se sentent pas concernées, le passe vaccinal ne vise que cette dernière catégorie : *« Et il y a une troisième catégorie de personnes qui sont plus ou moins indifférents (...) C'est gens-là, la transformation du passe sanitaire en passe vaccinal s'adresse à eux. »*⁴

Pour les autres personnes, éloignées de l'information et des soins ou méfiantes envers le vaccin, le passe vaccinal ne fera qu'accentuer leur exclusion sociale sans pour autant les protéger d'une contamination, ni d'une forme grave de la maladie.

Ainsi la mesure n'apparaît pas adéquate pour la finalité énoncée.

1.4 Le passe vaccinal : un moyen disproportionné

En outre, le remplacement du passe sanitaire par le passe vaccinal porte une atteinte disproportionnée aux droits et libertés garantis par la Constitution.

1.4.1 Une atteinte à la liberté individuelle

Selon l'article 2 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen du 24 août 1789 :

« Le but de toute association politique est la conservation des droits naturels et imprescriptibles de l'homme. Ces droits sont la liberté, la propriété, la sûreté et la résistance à l'oppression. »

En l'absence d'obligation de vaccination contre la COVID 19, la loi doit préserver la liberté individuelle des personnes de se faire vacciner ou de ne pas se faire vacciner, au besoin en édictant des mesures incitatives.

Or, le passe vaccinal ne constitue pas une simple incitation mais une véritable contrainte qui prive les personnes de leur liberté de consentir ou de ne pas consentir à cette vaccination.

Faute d'obligation de vaccination, les interdictions que le projet de loi édicte sont injustifiées et disproportionnées.

⁴ Captation accessible le 18.1.2022 à l'adresse : https://www.bfmtv.com/sante/5-millions-de-francais-non-vaccines-pour-veran-le-pass-vaccinal-vise-les-indifferents-plutot-que-les-mefiants_AV-202112290242.html

1.4.2 Une atteinte à la vie privée

Selon la jurisprudence du Conseil, « *le droit au respect de la vie privée requiert que soit observée une particulière vigilance dans la collecte et le traitement de données à caractère de nature médicale* ». (Cons. const. 21 déc. 1999 n°99-422 DC)

La vaccination d'une personne est une donnée personnelle de nature médicale.

Avec le passe vaccinal, l'accès aux lieux, établissements, services et événements visés par le projet de loi est conditionné à la présentation d'un justificatif de vaccination et non plus seulement à un test de dépistage négatif.

Dès lors, accéder à ce lieu ou utiliser ce service suppose de révéler une donnée personnelle de santé. Cette révélation n'est pas seulement faite à la personne responsable du contrôle mais à toutes les personnes présentes, puisque chacune d'elle doit être vaccinée. La donnée de santé devient publique.

A la différence du passe sanitaire, qui préserve la confidentialité sur la nature du justificatif, le passe vaccinale divulgue publiquement la vaccination de ses utilisateurs.

Or, ni l'évolution de l'épidémie, ni la situation des hôpitaux, ni la santé publique ne justifient que l'accès à ces lieux et services soit conditionné à la divulgation de données personnelles de santé.

Pour ce motif, le passe vaccinal porte une atteinte excessive à la liberté individuelle et au droit à la vie privée de toutes les personnes, y compris celles vaccinées, et sera jugé contraire à la Constitution.

1.4.3 Une atteinte au principe d'égalité

Selon l'article 6 de la Déclaration de 1789, la loi « *doit être la même pour tous, soit qu'elle protège, soit qu'elle punisse. Tous les citoyens étant égaux à ses yeux sont également admissibles à toutes dignités, places et emplois publics, selon leur capacité ; et sans autre distinction que celle de leurs vertus et de leurs talents.* »

Le principe d'égalité ne s'oppose ni à ce que le législateur règle de façon différente des situations différentes, ni à ce qu'il déroge à l'égalité pour des raisons d'intérêt général, pourvu que, dans l'un et l'autre cas, la différence de traitement qui en résulte soit en rapport direct avec l'objet de la loi qui l'établit. (Cons. const. 9 avril 1996, n°96-375 DC)

En premier lieu, une différence de vaccination ne peut fonder une inégalité d'accès aux lieux de la vie courante.

S'il peut être soutenu que les personnes vaccinées et les personnes non-vaccinées sont dans une situation différente au regard des risques de forme grave de la maladie, cette différence ne peut fonder une inégalité de traitement pour l'accès à certains lieux, services et événements indispensables à la vie sociale.

En effet, la vaccination est une donnée personnelle de santé, elle n'a pas à être divulguée pour l'accès à des lieux et services de la vie courante. Dès lors, aucune différence de traitement ne saurait résulter de l'absence de communication de cette information.

En second lieu, la lutte contre la Covid-19 ne justifie pas l'exclusion sociale des personnes non-vaccinées.

Le texte interdit aux personnes non vaccinées d'accéder à certains lieux, établissements, services et événements, même en apportant la preuve d'une absence de contamination par la Covid-19 ou d'une immunité contre la Covid-19 en raison d'une infection antérieure.

Ainsi, le projet de loi ne lutte pas contre le risque réel de transmission de la maladie dans les lieux et établissements visés.

Il vise, par une accumulation de restrictions, à contraindre à la vaccination.

Cependant, le projet de loi n'oblige pas à la vaccination : il ne fait qu'exclure socialement les personnes non vaccinées, sans tenir compte de leur situation personnelle et sociale.

Dès lors, l'inégalité induite par cette mesure n'apparaît pas justifiée par l'objectif de vaccination.

Elle porte atteinte au principe d'égalité des droits et sera nécessairement déclarée inconstitutionnelle.

1.4.4 Une atteinte au droit à la santé

Selon les alinéas 10 et 11 du Préambule de la Constitution du 24 octobre 1946 :

« 10. La Nation assure à l'individu et à la famille les conditions nécessaires à leur développement.

11. Elle garantit à tous, notamment à l'enfant, à la mère et aux vieux travailleurs, la protection de la santé, la sécurité matérielle, le repos et les loisirs. »

En multipliant les restrictions envers les personnes non-vaccinées, le texte impose une quasi-obligation vaccinale ou « *obligation vaccinale déguisée* ».

Or, en matière de vaccinations obligatoires, l'Etat garantie la réparation intégrale des préjudices directement liés à la vaccination par une procédure simplifiée et non juridictionnelle prévue aux articles L.3111-9 et R.3111-27 du code de la santé publique.

L'article 18 de la loi n°2021-1040 du 5 août 2021 relative à la gestion de la crise sanitaire a étendu cette garantie aux travailleurs du secteurs de la santé, social et médico-social concernés par l'obligation de vaccination contre la Covid-19.

Alors qu'il instaure une quasi-obligation de vaccination, le projet de loi ne prévoit pas de mesure similaire. Il n'étend pas la garantie contre les risques vaccinaux à toutes les personnes vaccinées contre la Covid-19.

Ce faisant, le texte ne garantit pas à tous la protection de la santé.

Pour ce nouveau motif, il est contraire à la Constitution.

Par ailleurs, plusieurs dispositions spécifiques de la loi critiquées apparaissent contraires à la Constitution.

2. Sur la suspension des travailleurs non vaccinés

La loi contestée dispose :

« Le 2° du présent A est applicable au public et, lorsqu'elles ne relèvent pas du chapitre II de la loi n° 2021-1040 du 5 août 2021 relative à la gestion de la crise sanitaire, aux personnes qui interviennent dans les lieux, établissements, services ou événements concernés lorsque la gravité des risques de contamination en lien avec l'exercice des activités qui y sont pratiquées le justifie, au regard notamment de la densité de population observée ou prévue. »

Selon l'article 1 C.-1 modifié de la loi n°2021-689 du 31 mai 2021 :

« Lorsqu'un salarié soumis à l'obligation prévue au A du présent II ne présente pas les justificatifs, certificats ou résultats dont ces dispositions lui imposent la présentation et s'il ne choisit pas d'utiliser, avec l'accord de son employeur, des

jours de repos conventionnels ou des jours de congés payés, ce dernier lui notifie, par tout moyen, le jour même, la suspension de son contrat de travail. Cette suspension, qui s'accompagne de l'interruption du versement de la rémunération, prend fin dès que le salarié produit les justificatifs requis.

Lorsque la situation mentionnée au premier alinéa du présent 1 se prolonge au-delà d'une durée équivalente à trois jours travaillés, l'employeur convoque le salarié à un entretien afin d'examiner avec lui les moyens de régulariser sa situation, notamment les possibilités d'affectation, le cas échéant temporaire, au sein de l'entreprise sur un autre poste non soumis à cette obligation. »

Ainsi, la loi critiquée prévoit pour les salariés des lieux, établissements, services et événements précités l'obligation de justifier de leur vaccination contre la Covid-19 auprès de leur employeur, sous peine d'être immédiatement suspendus et privés de rémunération pour une durée indéterminée.

Une telle disposition porte une atteinte grave à la liberté de travailler des personnes concernées.

Plus encore, elle expose les salariés et agents concernés à une perte d'emploi, de rémunération et, ce faisant, les prive de moyens essentiels de subsistance.

Selon le paragraphe 5 du Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946 :

« 5. Chacun a le devoir de travailler et le droit d'obtenir un emploi. Nul ne peut être lésé, dans son travail ou son emploi, en raison de ses origines, de ses opinions ou de ses croyances. »

Or, ces atteintes aux droits et libertés des travailleurs ne sont ni légitimes, ni proportionnées à l'objectif poursuivi.

2.1 Une atteinte injustifiée à la liberté individuelle de travailler

La vaccination contre la Covid-19 n'étant pas obligatoire, le contrôle du statut vaccinal et la suspension immédiate des travailleurs qui ne présentent pas ce justificatif sanctionnent l'exercice d'une liberté individuelle : celle de ne pas se faire vacciner contre la Covid-19.

Or, le seul exercice d'une liberté civile ne peut donner matière à contrôle, ni à sanction.

En outre, cette disposition revient à sanctionner l'opinion ou la croyance des travailleurs concernés sur la vaccination, ce que le paragraphe 5 du Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946 interdit expressément.

Dès lors, l'atteinte à la liberté de travailler et au droit à emploi de cette disposition n'est pas justifiée par un intérêt de santé publique.

2.2 Une atteinte disproportionnée à la liberté de travailler et au droit à emploi

En obligeant les salariés et agents du publics des activités de loisirs, des activités de restauration commerciale ou de débits de boissons, de foires, séminaires, salons professionnels et des déplacements de longue distance par transports publics interrégionaux la présentation d'un passe vaccinal sous peine d'être immédiatement suspendus, cette disposition porte une atteinte disproportionnée à la liberté de travail et au droit à un emploi des salariés et agents publics concernés.

En effet, en premier lieu, le public de ces lieux, établissements, services et événements ne présente pas de risque particulier de développer une forme grave du Covid-19, à la différence des usagers des hôpitaux.

En deuxième lieu, tous les travailleurs de ces secteurs ne sont pas au contact du public et peuvent se protéger en respectant les gestes barrières, comme les autres travailleurs.

En troisième lieu, cette disposition introduit une différence de traitement entre les travailleurs de ces secteurs soumis au passe vaccinal et les autres, sans que cette différence ne soit objectivement justifiée par un risque particulier ou par un impératif de santé publique.

En conséquence, la phrase « *aux personnes qui interviennent* » au 7^{ème} alinéa du b) du 3^{ème} de l'article 1 sera déclarée inconstitutionnelle.

3. Sur l'interdiction des déplacements de longue distance par transports publics interrégionaux

Selon l'article 1^{er} de la loi, le législateur entend soumettre à la présentation d'un justificatif de vaccination contre la Covid-19 « *les déplacements de longue distance par transports publics interrégionaux* ». (article 1^{er} II, 2°, e°) de la loi du n°2021-689 du 31 mai 2021)

Cette restriction porte spécialement atteinte à la liberté d'aller et venir des personnes non vaccinées.

Or, elle n'est ni nécessaire, ni adéquate.

L'essentiel des personnes non vaccinées et présentant un risque de formes graves de la maladie (essentiellement les personnes âgées de 80 ans et plus) sont éloignées de l'offre de soins et ne se déplace que très rarement sur de longues distances.

De même, les populations plus jeunes moins vaccinées résident dans les départements les plus pauvres ou ruraux (65% de personnes vaccinées ou ayant reçu une première dose en Seine-Saint-Denis, 70,5% dans les Alpes de Hautes Provence, 73% en Ariège) et n'utilisent pas ou peu ces moyens de transports longues distances.

De plus, les tests négatifs exigés actuellement constituent un moyen efficace de lutte contre l'épidémie dans ces transports.

Dès lors, l'interdiction d'accès de ces personnes aux moyens de transports publics interrégionaux ne paraît pas nécessaire à la lutte contre l'épidémie de la Covid-19 et porte une atteinte injustifiée à leur liberté d'aller et venir.

Pour ce motif, l'article 1^{er} de la loi, en ce qu'il étend la possibilité d'étendre l'obligation de présenter un justificatif de vaccination pour l'accès aux transports publics interrégionaux pour de longues distances, sera déclaré inconstitutionnel.

4. Sur les vérifications d'identité

Selon l'article 1^{er} I- b), troisième alinéa de la loi critiquée :

« Toutefois, lorsqu'il existe des raisons sérieuses de penser que le document présenté ne se rattache pas à la personne qui le présente, les personnes et services autorisés à en assurer le contrôle peuvent demander à la personne concernée de produire un document officiel comportant sa photographie afin de vérifier la concordance entre les éléments d'identité mentionnés sur ces documents. Les personnes et services autorisés, dans le cadre du présent alinéa, à demander la production d'un document officiel comportant la photographie de la personne ne sont pas autorisés à conserver ou à réutiliser ce document ou les informations qu'il contient, sous peine des sanctions prévues au dernier alinéa du E du présent II. »

Cette disposition, qui s'apparente à un contrôle d'identité par des personnes privées, de leur initiative et sans contrôle de l'autorité publique, est inconstitutionnelle.

En effet, **en premier lieu**, ce texte institue un pouvoir de contrôler l'identité des personnes dans les lieux ouverts au publics définis à l'article 1^{er} de la loi du 31 mai 2021. Par sa généralité, elle fait peser une restriction excessive sur la liberté individuelle et singulièrement sur le droit au respect à la vie privée et à la liberté d'aller et venir. En effet, non seulement les personnes souhaitant accéder à ces lieux et services devraient divulguer des données personnelles de nature médicale, mais en outre elles devraient se soumettre à un contrôle d'identité sur demande.

Or, selon la jurisprudence du Conseil constitutionnel, *« la pratique de contrôles d'identité généralisés et discrétionnaires serait incompatible avec le respect de la liberté personnelle, en particulier avec la liberté d'aller et de venir »*. (Cons. Const. 24.1.2016, QPC n°2016-606/607)

En deuxième lieu, cette disposition oblige toute personne à présenter sur demande un document officiel comportant sa photographie. Or, selon la jurisprudence constitutionnelle, *« les personnes contrôlées doivent pouvoir justifier de leur identité sur place et par le moyen de leur choix s'il est approprié. »* (Cons const. 19 janvier 1981, DC n°80-127) Ainsi, l'identité doit pouvoir être prouvée par tout moyen, non seulement au moyen d'un document officiel comportant une photographie.

En troisième lieu, la disposition contestée n'apporte aucune garantie nécessaire au respect des droits des personnes concernées. Elle ne définit pas de critères de contrôle et laisse à la personne investie de ce pouvoir l'opportunité d'en décider. Dès lors, elle ne protège pas les personnes concernées d'un risque d'arbitraire et de discrimination.

En quatrième et dernier lieu, la lutte contre la fraude est une prérogative de la puissance publique qui ne peut être déléguée à une personne privée.

Selon l'article 12 de la Déclaration des droits de l'homme et du citoyen du 26 août 1789, *« la garantie des droits de l'homme et du citoyen nécessite une force publique »*.

La Conseil constitutionnel juge qu'*« il résulte des présentes dispositions l'interdiction de déléguer à des personnes privées des compétences de police administrative générale inhérentes à l'exercice de la « force publique » nécessaire à la garantie des droits »*. (Cons. Const. 16 juin 2017, QPC n°2017-637).

En confiant à des personnes privées l'exercice de cette prérogative, sans supervision d'un officier ou d'un agent de police judiciaire, les dispositions contestées sont contraires à l'article 12 précité.

Pour ces motifs, l'article 1^{er} I-b) du texte contesté nous paraît contraire à la Constitution.



Arnaud DELOMEL
Avocat
4 place Maréchal Juin
35000 RENNES

Notifiée par courrier postal le 18 janvier 2022

CONTRIBUTION EXTERIEURE

DECISION 2022-835

Projet de Loi n°749 renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le Code de la santé publique.

*A Monsieur le Président,
A Mesdames et Messieurs les membres du Conseil Constitutionnel,*

La présente contribution est déposée en vue de l'étude par le Conseil Constitutionnel de la Loi instaurant le « *pass vaccinal* » dans le cadre de la lutte contre l'épidémie de COVID 19 et dont la décision sera rendue le vendredi 21 janvier 2022.

Le texte adopté par les députés ce dimanche 16 janvier 2022 porte, dans son ensemble, atteinte à plusieurs principes à valeur constitutionnelle :

- *Le principe d'égalité entre les citoyens (I) ;*
- *Le principe de non-discrimination entre les citoyens (II) ;*
- *La liberté d'aller et de venir des citoyens (III).*

PLAISE AU CONSEIL CONSTITUTIONNEL

A TITRE LIMINAIRE, il sera observé que la mise en œuvre du « pass vaccinal » porterait, en soi, une atteinte inédite aux dispositions de l'article 5 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen du 26 août 1789 insérée au sein du bloc de constitutionnalité.

Cet article dispose que :

« La Loi n'a le droit de défendre que les actions nuisibles à la Société. Tout ce qui n'est pas défendu par la Loi ne peut être empêché, et nul ne peut être contraint à faire ce qu'elle n'ordonne pas ».

Or, l'obligation vaccinale relative au virus du COVID-19 n'existe pas.

En souhaitant l'instauration d'un « pass vaccinal », le gouvernement entend porter une atteinte grave aux droits fondamentaux des citoyens non vaccinés, alors qu'ils n'ont aucune obligation de l'être.

Une telle approche est totalement inédite en droit français.

Elle ne saurait être raisonnablement validée par le Conseil Constitutionnel, gardien indépendant des droits et libertés.

Comme rappelé par plusieurs Confrères ces dernières semaines, l'expression « *pass vaccinal* » est dangereuse non pas pour le mot « *vaccinal* » mais pour celui de « *pass* ».

Si une telle législation était jugée conforme à la Constitution et définitivement adoptée, il serait alors à craindre dans un avenir proche, et sous n'importe quel gouvernement, la mise en place de « pass » de tout type : pass social, pass écologique...

Au regard des seules dispositions de l'article 5 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen, la présente Loi soumise au Conseil devra être jugée inconstitutionnelle dans son entièreté.

L'objectif poursuivi par le gouvernement, de protection de la santé des citoyens, est tout à fait légitime. Il trouve sa justification dans le principe à valeur constitutionnelle de la protection de la santé publique.

Nul doute que cet objectif primordial en cette période inédite est celui de la protection des citoyens.

Pour autant, ce principe de protection de la santé publique doit être conciliée avec d'autres principes fondamentaux ayant la même valeur constitutionnelle.

Les textes français et internationaux protègent en priorité l'égalité entre tous les citoyens, la non-discrimination et la liberté d'aller et venir.

Accepter demain la mise en place d'un système de « pass », conditionnant l'accès quotidien à la vie sociale et économique ainsi qu'aux transports, est une atteinte grave et disproportionnée en l'état des données de santé actuelles concernant l'épidémie de COVID 19.

I / LE PRINCIPE D'EGALITE ENTRE LES CITOYENS

L'article 1^{er} de la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme du 10 décembre 1948 dispose que :

« Tous les êtres humains naissent libres et égaux en dignité et en droits. Ils sont doués de raison et de conscience et doivent agir les uns envers les autres dans un esprit de fraternité ».

L'article 1 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen du 26 août 1789 dispose que :

« Les hommes naissent et demeurent libres et égaux en droits. Les distinctions sociales ne peuvent être fondées que sur l'utilité commune ».

L'article 1 de la Constitution du 4 octobre 1958 dispose que :

*« La France est une République indivisible, laïque, démocratique et sociale. **Elle assure l'égalité devant la loi de tous les citoyens sans distinction d'origine, de race ou de religion. Elle respecte toutes les croyances. Son organisation est décentralisée.** La loi favorise l'égal accès des femmes et des hommes aux mandats électoraux et fonctions électives, ainsi qu'aux responsabilités professionnelles et sociales ».*

En l'espèce, la mise en œuvre du « pass vaccinal » conduirait inéluctablement à la catégorisation et la division des citoyens français (faut-il encore considérer les non-vaccinés comme étant des citoyens à part entière ; ce qui semble faire débat au plus haut niveau de l'Etat).

En réalité, il est question d'instaurer une inégalité entre les citoyens, fondée sur l'état de santé de chacun d'entre eux, et plus particulièrement, sur leur capacité à justifier de cet état de santé.

Le dispositif imaginé par le gouvernement CASTEX est totalement inédit en droit français.

Cette obligation vaccinale déguisée aurait pour conséquence grave de diviser profondément la population française, déjà fracturée par les diverses politiques actuelles, par le rejet d'une partie de la population, jugée marginale et illégitime, au profit d'une seconde partie de la population, mise en avant favorablement par le gouvernement pour justifier ses choix politiques.

L'entrée en vigueur d'une telle Loi engendrerait un précédent dangereux, sur lequel tout gouvernement pourrait s'appuyer, évidemment dans des conditions particulières, pour justifier de la mise en place de « *pass* » dans tout type de domaines.

La Loi soumise au Conseil Constitutionnel encourt la censure pleine et entière de ce seul motif.

II / LE PRINCIPE DE NON-DISCRIMINATION ENTRE LES CITOYENS

L'article 7 de la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme du 10 décembre 1948 dispose que :

« Tous sont égaux devant la loi et ont droit sans distinction à une égale protection de la loi. Tous ont droit à une protection égale contre toute discrimination qui violerait la présente Déclaration et contre toute provocation à une telle discrimination ».

Le point 12 du Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946 dispose :

« La Nation proclame la solidarité et l'égalité de tous les Français devant les charges qui résultent des calamités nationales ».

En droit français, une discrimination, ou plutôt une différence de traitement, peut être fondée sur des situations différentes entre les citoyens.

Discriminer les citoyens sur la base d'une vaccination nouvelle, dont les études sur l'efficacité sont toujours en cours, est totalement novateur et dangereux.

Cela d'autant plus lorsque la discrimination souhaitée est fondée sur une obligation légale qui n'existe pas.

III / LA LIBERTE D'ALLER ET DE VENIR

L'article 13 de la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme du 10 décembre 1948 dispose que :

« Toute personne a le droit de circuler librement et de choisir sa résidence à l'intérieur d'un Etat. Toute personne a le droit de quitter tout pays, y compris le sien, et de revenir dans son pays ».

L'article 4 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen du 26 août 1789 dispose que :

« La liberté consiste à pouvoir faire tout ce qui ne nuit pas à autrui : ainsi, l'exercice des droits naturels de chaque homme n'a de bornes que celles qui assurent aux autres Membres

de la Société la jouissance de ces mêmes droits. Ces bornes ne peuvent être déterminées que par la Loi ».

Il s'agit évidemment d'un droit à valeur constitutionnelle, reconnu comme tel par le Conseil Constitutionnel.

*Décision DC n°79-107 du 12 juillet 1979
Décision DC n°2003-467 du 13 mars 2003*

En l'espèce, l'instauration du pass vaccinal conditionne l'exercice de la liberté d'aller et de venir au fait d'être vacciné.

Aucune activité culturelle ne sera possiblement exercée par les personnes non vaccinées dans notre pays ; cela alors qu'il n'existe aucune obligation vaccinale.

Comme la récemment indiqué le Défenseur des droits, Claire HÉDON, si la crise sanitaire suppose des mesures exceptionnelles, celle-ci doivent se conformer au principe de légalité, et pour cela s'avérer strictement nécessaires, proportionnées et adaptées aux risques sanitaires encourus.

Avis du Défenseur des droits n°22-01 du 4 janvier 2022

L'instauration d'un « *pass vaccinal* » doit être une mesure nécessaire et proportionnée au regard de la situation sanitaire actuelle.

En l'état actuel de la pandémie et des données scientifiques dont nous disposons désormais, cette mesure ne remplit aucune des trois conditions justifiant son entrée en vigueur.

Elle sera dès lors censurée par le Conseil constitutionnel.

PAR CES MOTIFS

*Vu la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme du 10 décembre 1948,
Vu la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen du 26 août 1789,
Vu le Préambule de la Constitution du 27 octobre 1946,
Vu la Constitution française du 4 octobre 1958,*

Il est demandé au Conseil Constitutionnel de déclarer le projet de Loi n°749 renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le Code de la santé publique comme étant, dans son ensemble, contraire à la Constitution.

A. DELOMEL

ARNAUD DELOMEL
AVOCAT
4 Place Maréchal Juin
35000 RENNES

Paris, le 20 janvier 2022



33 rue du Petit Musc
75004 Paris

contact@lexprecia.com
01.75.432.432

CONTRIBUTION EXTÉRIEURE

Devant le Conseil Constitutionnel

Saisine n° 2022-835 DC - M. COURTOIS & autres

POUR :

1. **Monsieur Fabien COURTOIS**,
e nationalité française, professeur de musique ;
- Ainsi que les **22.634 autres citoyens précisés en Annexe 1** ;

Représentés par :

Maître Arnaud Durand, LEXPRECIA Sarl

Avocat au Barreau de Paris

33 rue du Petit Musc - 75004 PARIS

Toque : D1166 - Tél. : 01 75 432 432

Par la présente *contribution extérieure*, les 22.635 citoyens signataires (ci-après les « Citoyens ») soutiennent les saisines parlementaires formées sur le fondement de l'article 61, alinéa 2, de la Constitution de 1958 et concluant à l'inconstitutionnalité des articles 1^{er} et 2 de la Loi "*renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire [...]*" issue du projet de loi n°4857.

Ils attirent l'attention du Conseil constitutionnel (ci-après le « Conseil ») sur les moyens aussi graves qu'évidents qui suivent.

Plaise au Conseil

Avant tout débat au fond, les Citoyens entendent exposer que Monsieur FABIUS a l'obligation de se déporter de cette affaire (I) pour démontrer ensuite au Conseil l'absence de justification des mesures adoptées (II) et enfin prouver la double inconstitutionnalité frappant l'objectif réellement poursuivi (III).

I/ In limine litis, le déport nécessaire du Président FABIUS

L'intervention d'un membre du Conseil ayant un intérêt personnel à l'adoption des dispositions contrôlées est prohibée (A). Le conflit d'intérêts ici rapporté est évident (B) et justifie en l'espèce le déport de Monsieur le Président FABIUS.

A. En droit, la prohibition des conflits d'intérêts

L'article 16 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen (DDHC) de 1789¹ rappelle que « *Toute Société dans laquelle la garantie des Droits n'est pas assurée, ni la séparation des Pouvoirs déterminée, n'a point de Constitution.* »². La loi constitutionnelle promulguée par René Cotty le 3 juin 1958 posait comme deuxième principe que « *Le pouvoir exécutif et le pouvoir législatif doivent être **effectivement séparés** de façon que le gouvernement et le Parlement assument chacun pour sa part et sous sa responsabilité la plénitude de leurs attributions ;* »³.

L'essence de la Constitution de 1958 est ainsi d'organiser la séparation des pouvoirs et donc « *l'indépendance des juridictions est garantie ainsi que le caractère spécifique de leurs fonctions sur lesquelles **ne peuvent empiéter** ni le législateur **ni le Gouvernement*** »⁴ tandis que « *le constituant a entendu **garantir l'indépendance** du Conseil constitutionnel* »⁵ et que la méconnaissance du principe de séparation des pouvoirs a été jugée invocable devant le Conseil si « *cette méconnaissance affecte par elle-même un droit ou une liberté que la Constitution garantit* »⁶.

¹ <https://www.legifrance.gouv.fr/contenu/menu/droit-national-en-vigueur/constitution/declaration-des-droits-de-l-homme-et-du-citoyen-de-1789>

² <https://www.legifrance.gouv.fr/contenu/menu/droit-national-en-vigueur/constitution/declaration-des-droits-de-l-homme-et-du-citoyen-de-1789>

³ <https://www.elysee.fr/la-presidence/la-constitution-du-27-octobre-1946#moduleAnchor-167255>

⁴ Décision n° 82-155 DC du 30 décembre 1982 du Conseil constitutionnel, <https://www.conseil-constitutionnel.fr/les-decisions/decision-n-82-155-dc-du-30-decembre-1982-saisine-par-60-deputes>

⁵ Décision n° 2008-566 DC du 9 juillet 2008 du Conseil constitutionnel, <https://www.conseil-constitutionnel.fr/decision/2008/2008566DC.htm>

⁶ Décision n° 2016-555 QPC du 22 juillet 2016 du Conseil constitutionnel, <https://www.conseil-constitutionnel.fr/decision/2016/2016555QPC.htm>

En tant que gardien juridictionnel de la Constitution, le Conseil ne saurait donc se placer dans une situation où un conflit d'intérêts manifeste brise la séparation des pouvoirs, alors que sont en jeu des droits de valeur constitutionnelle.

Sous un angle distinct, touchant à la *procédure* en vertu de l'article 55 de la Constitution, l'article 6 (1) de la Convention Européenne des droits de l'Homme (ConvEDH) dispose que « *Toute personne a droit à ce que sa cause soit entendue [...] par un tribunal **indépendant et impartial**, établi par la loi, qui décidera, soit des contestations sur ses droits et obligations de caractère civil, soit du bien-fondé de toute accusation en matière pénale dirigée contre elle. [...] »⁷.*

En outre, l'article 1^{er} du Décret n° 59-1292 du 13 novembre 1959 dispose que les membres du Conseil doivent respecter une obligation générale et positive de s'« *abstenir de tout ce qui pourrait **compromettre l'indépendance** »* de leurs fonctions⁸. L'article 2 du même Décret dresse une liste non exhaustive de situations, introduites par les termes "*en particulier*". La doctrine en conclut logiquement qu'« *Il n'est donc pas impossible d'imaginer d'autres obligations qui seraient, conformément à l'esprit de l'article 1^{er} du décret, destinées à protéger "l'indépendance [...] de leurs fonctions" »*⁹.

L'intervention d'un membre qui aurait un intérêt personnel, tant à l'essor du commerce concerné par les dispositions litigieuses, qu'à la promulgation d'un projet de loi voulu par le Gouvernement, vicierait la décision à intervenir du Conseil s'il déclarait constitutionnelles les dispositions critiquées.

B. En fait, l'évidence du conflit d'intérêts en l'absence de déport

Le lien d'intérêts entre Monsieur Laurent FABIUS et le Directeur de McKinsey France est désormais notoire. Ce Cabinet, dirigé par son fils Monsieur Victor FABIUS, est spécialisé **dans le marketing pour le compte de grandes firmes pharmaceutiques**¹⁰, telle la société **PFIZER** qui vend en l'espèce plus de 77 % toutes doses confondues des produits ainsi promus¹¹.

⁷ https://www.echr.coe.int/Documents/Convention_FRA.pdf#page=5

⁸ <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000850747/>

⁹ Professeur Michel Verpeaux, LexisNexis, JurisClasseur Administratif, Fasc. 1411 : CONSEIL CONSTITUTIONNEL, Statut de l'institution et de ses membres, <https://lexis360.fr>

¹⁰ <https://www.mckinsey.com/fr/our-work/pharmaceuticals-and-medical-products>

¹¹ <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/donnees-relatives-aux-personnes-vaccinees-contre-la-covid-19-1/ressource/vacsi-tot-v-fra-2022-01-19-20h07>, code vaccin n°1 "COMIRNATY Pfizer/BioNTech".

La société McKinsey est aussi celle qui est **mandatée par l'exécutif dans le même dossier**¹², pour soutenir la politique gouvernementale qui devait prévenir la propagation du Covid-19 par l'injection massive des produits à visée préventive.

En l'espèce, un double conflit d'intérêts règne du fait de la promiscuité entre Monsieur le Président du Conseil Laurent FABIUS et Monsieur le Directeur de McKinsey France Victor FABIUS : d'abord, sur le plan de l'indépendance du Conseil vis-à-vis du secteur privé pour éviter un glissement vers une "corpocratie"¹³ ; ensuite, vis-à-vis du pouvoir exécutif afin de respecter le principe de la séparation des pouvoirs.

Dès lors, Monsieur le Président FABIUS devra se déporter de l'affaire et ne pourra siéger à la séance du Conseil constitutionnel statuant sur la Loi "renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire [...]" issue du projet de loi n°4857. À défaut, il devra être récusé par le Conseil.

II/ L'absence de justification du pass "vaccinal"

Les dispositions relatives au "Pass vaccinal" souffrent d'un défaut de justification au regard de l'objectif poursuivi (A) comme au regard de l'état des connaissances dont disposait le législateur (B).

A. Le défaut de justification au regard de l'objectif poursuivi

À s'en tenir aux travaux parlementaires, les dispositions critiquées sont justifiées, dans une précipitation apeurée, par la lutte contre la "propagation" du virus : « Cette propagation rapide du virus s'est traduite par l'atteinte des niveaux de contaminations les plus élevés observés depuis le début de la pandémie », clame l'étude d'impact pour justifier d'une nécessité de légiférer¹⁴. « Ce nouveau variant, particulièrement contagieux, conduit à une explosion des cas de contaminations. », ajoute le Rapporteur de la Commission saisie au fond¹⁵.

Mais la prétention de lutter contre la propagation du virus contredit elle-même cette justification des dispositions critiquées, par le constat d'inefficacité contre

¹² https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/vaccin/covid-19-on-vous-resume-la-polemique-autour-de-mckinsey-le-cabinet-qui-conseille-le-gouvernement-sur-la-strategie-vaccinale_4291131.html et <https://www.ladepeche.fr/2021/02/05/qui-est-le-cabinet-mckinsey-qui-accompagne-emmanuel-macron-de-la-creation-den-marche-a-la-vaccination-contre-le-covid-19-9355298.php>

¹³ Pierre Musso, Le temps de l'État-Entreprise, éd. Fayard (2019) : "Conclusion – Demain, la corpocratie ?", voir aussi <https://www.humanite.fr/letat-entreprise-vers-la-corpocratie-669606>

¹⁴ https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b4857_etude-impact.pdf

¹⁵ <https://www.senat.fr/rap/l21-332/l21-3320.html>

la propagation du virus de la campagne vaccinale préalablement mise en œuvre via le pass "sanitaire" par le législateur.

En effet, cet état des connaissances n'est pas seulement ici invoqué, il ressort des travaux législatifs. Ainsi le rapport de la Commission saisie au fond permet-il de constater la forte augmentation du nombre de "cas" depuis le début la campagne vaccinale qui devait pourtant les prévenir (flèche en rouge ajoutée) :



<https://www.senat.fr/rap/l21-332/l21-3320.html>

À la simple consultation du rapport, on comprend que la propagation du virus n'a en aucun cas diminué par l'usage massif des produits injectés sans autorisation de mise sur le marché définitive, elle a au contraire augmenté.

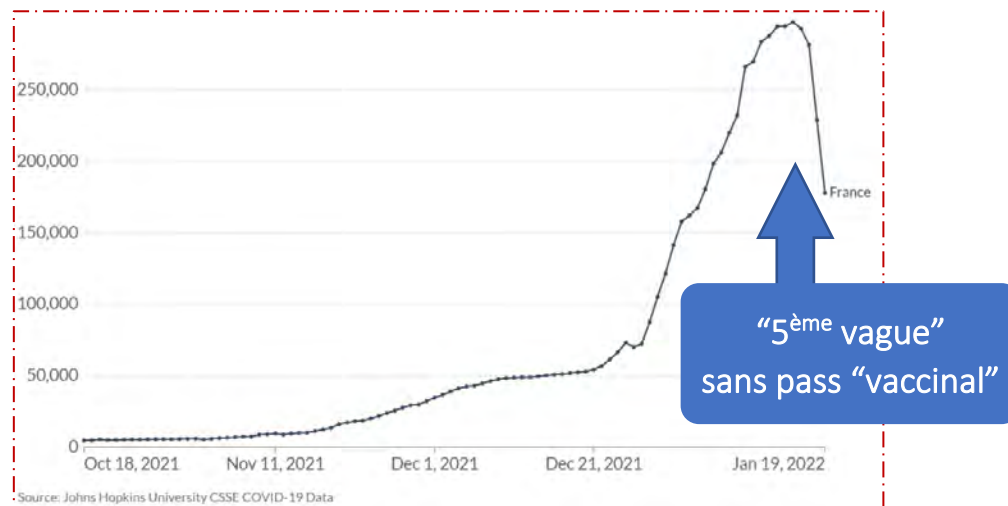
Alors, dans un dialogue sans pudeur surpris, deux lobbyistes tâtonnent :

- **Comme on aggrave le pass, ce serait pas mal de trouver un but un peu plus fourre-tout que la lutte contre la "propagation" du virus.**
- *T'es fou ? On fait encore plus d'injections que ce qu'on avait prévu. Faut pas bouger pour le pass vaccinal.*
- **Ouais mais attends, la com a foiré, tout le monde a vu qu'il y avait plus de "cas" qu'avant la vaccination. On n'arrive même plus à faire douter. Le type lambda, il a pigé.**
- *Du coup ça passera jamais le cap de la constitutionnalité si Ruffin et ses potes saisissent encore ?*
- **Bah faudrait trouver un truc plus flou, genre on reste sur la peur mais on élargit les raisons.**
- *Ok alors pourquoi pas dire que c'est pas contre la "propagation", mais genre contre l'épidémie ? Comme ça on aurait une grosse marge de manœuvre. Et on repartirait pour plusieurs tours.*

– ***C'est génial ton idée. Tu vois tu gères grave.***¹⁶

* *
*

Compte tenu du retard pris sur les travaux parlementaires par rapport au calendrier gouvernemental, les surenchères sur la "5^{ème} vague" s'effondrent¹⁷ :



C'est un aveu d'échec par le législateur sous la pression de l'exécutif¹⁸. Ainsi le texte déferé prévoit-il, dès son article 1^{er} que « *les mots : "la propagation de" sont supprimés ;* ». Dans la nouvelle rédaction du A du II de l'article 1^{er} de la Loi du 31 mai 2021 "*relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire*", il ne s'agirait donc plus de lutter « *contre la propagation de l'épidémie de covid-19* » mais « *contre l'épidémie de covid-19* ».

Il s'agit d'un objectif si flou qu'il est insusceptible de justifier cette « *forme déguisée d'obligation vaccinale* »¹⁹, intention connue du législateur dès la discussion en première lecture devant l'Assemblée Nationale²⁰.

Il ressort des travaux parlementaires que l'objectif poursuivi par le législateur pour instaurer précipitamment un pass "vaccinal" est insusceptible de justifier les atteintes causées à la liberté de circulation et au droit à l'intégrité physique.

¹⁶ Deux lobbyistes imaginaires, surpris dans un dialogue fictif destiné à éveiller les sages.

¹⁷ <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/france>, consulté le 20 janvier 2022

¹⁸ Le projet de loi n°4857 déposé le 27 décembre 2021 a été soumis à la procédure accélérée de l'article 45 de la Constitution, par décision du Gouvernement. <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/dossiers/projetdeloirenforcantlesoutilsdegestiondelacrisesanitaire>

¹⁹ "*Le pass vaccinal est une forme déguisée d'obligation vaccinale*" d'après le Ministre de la Santé dans le cadre de la campagne de communication visant à promouvoir l'adoption du pass vaccinal https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/vaccin/covid-19-le-pass-vaccinal-est-une-forme-deguisee-dobligation-vaccinale-assume-olivier-veran_4885957.html

²⁰ « *Enfin, vous créez un ovni juridique : l'obligation déguisée. Depuis quand la loi se grime-t-elle pour incarner la volonté générale ? Par quel tour de passe-passe la loi devient-elle l'expression déguisée de la volonté générale ?* » <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/comptes-rendus/seance/session-ordinaire-de-2021-2022/premiere-seance-du-lundi-03-janvier-2022>

B. Le défaut de justification au regard de l'état des connaissances

La stratégie des rappels vaccinaux multiples obligatoires instaurée par le pass vaccinal est-elle conforme à l'état de la science dont disposait le législateur ? La réponse est apportée au cours des débats parlementaires :

« [...] passe vaccinal, vaccination généralisée et rappels incessants – troisième, quatrième, cinquième ou sixième dose, on ne sait plus où cela s'arrêtera.

Il s'agit là d'une stratégie sans aucun discernement, comme le relèvent l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de nombreux scientifiques, dont certains membres de la Haute Autorité de santé. Au lieu de multiplier les rappels inutiles, disent-ils de manière unanime, il vaut mieux cibler les personnes vulnérables, afin de préserver la santé de nos concitoyens et celle du pays tout entier.

Qu'est-ce que la santé selon l'OMS ? C'est « un état de complet bien-être physique, mental et social, [qui] ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. » Avec ce passe vaccinal, non seulement vous échouez à préserver la santé des Français, mais vous attaquez leur état mental et leurs liens sociaux, altérant ainsi leur santé au sens qu'en donne l'OMS. »²¹.

Plus précisément, les travaux visés au cours des débats parlementaires apprenaient au législateur que dans un revirement récent mais préalable à l'adoption des mesures ici critiquées, l'OMS exposait qu'« **une stratégie de vaccination basée sur des doses de rappel répétées de la composition originale du vaccin a peu de chance d'être appropriée ou viable.** »²².

C'est pourtant l'objet des mesures critiquées.

Ce revirement de l'OMS est d'ailleurs confirmé par celui de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le même jour : « **Les pays devraient plutôt commencer à penser à espacer les rappels à des intervalles plus longs et à les administrer au début de l'hiver, comme le vaccin contre la grippe** »²³.

Les dispositions relatives au pass "vaccinal" des articles 1^{er} et 2 de la loi déferée ne sont donc ni justifiées ni même proportionnées à l'objectif poursuivi.

²¹ <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/comptes-rendus/seance/session-ordinaire-de-2021-2022/seance-du-dimanche-16-janvier-2022>

²² En anglais : <https://www.who.int/news/item/11-01-2022-interim-statement-on-covid-19-vaccines-in-the-context-of-the-circulation-of-the-omicron-sars-cov-2-variant-from-the-who-technical-advisory-group-on-covid-19-vaccine-composition>

Traduction automatique : https://www-who-int.translate.goog/news/item/11-01-2022-interim-statement-on-covid-19-vaccines-in-the-context-of-the-circulation-of-the-omicron-sars-cov-2-variant-from-the-who-technical-advisory-group-on-covid-19-vaccine-composition? x_tr sl=auto& x_tr tl=fr& x_tr hl=fr

²³ <https://www.lesechos.fr/monde/europe/omicron-va-faire-sortir-le-covid-19-de-la-phase-pandemique-1378423>

III/ La double inconstitutionnalité de l'objectif poursuivi

L'élargissement – ou plutôt le flou – de l'objectif poursuivi par le législateur en fait un objectif imprécis au regard de la jurisprudence du Conseil (A) alors que la véritable finalité ici poursuivie est encore plus inconstitutionnelle (B).

A. L'inconstitutionnalité de l'objectif poursuivi au regard de son imprécision

En droit, l'imprécision de l'objectif poursuivi par une disposition cause nécessairement son inconstitutionnalité, en raison de l'impossibilité d'en contrôler la proportionnalité.

Dans ce contexte, quoi de plus judicieux que d'invoquer les motifs du Conseil lui-même lorsqu'il validait la prolongation du pass "sanitaire" par décision n° 2021-828 DC du 9 novembre 2021²⁴ ?

En l'espèce, sur la question spécifique du passage d'une lutte « *contre la propagation de l'épidémie de covid-19* » à une lutte « *contre l'épidémie de covid-19* », les mesures du pass "sanitaire" – pourtant moins graves – n'étaient valides que parce ce qu'elles ne pouvaient « *être prises que dans l'intérêt de la santé publique et aux seules fins de lutter contre la **propagation** de l'épidémie de covid-19* »²⁵.

Le bloc de constitutionnalité français n'a pas été modifié entre le 9 novembre 2021 et le 21 janvier 2022.

Dès lors, si le Conseil devait se contredire à moins de trois mois d'intervalle sur la même question, il consacrerait un « *gouvernement des juges* » ne se bornant plus à faire respecter la Constitution, mais privilégiant des représentations fluctuantes et source d'imprévisibilité juridique. En ce sens, la France n'aurait plus de Constitution au sens de l'article 16 de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen (DDHC) de 1789²⁶.

Les motifs retenus par le Conseil dans sa décision n° 2021-828 DC du 9 novembre 2021 en faveur de la constitutionnalité du pass "sanitaire", consacrent donc l'inconstitutionnalité des dispositions des articles 1^{er} et 2 de la loi déferée instaurant un pass "vaccinal".

²⁴ <https://www.conseil-constitutionnel.fr/decision/2021/2021828DC.htm>

²⁵ Décision n° 2021-828 DC du 9 novembre 2021, paragraphe 16, <https://www.conseil-constitutionnel.fr/decision/2021/2021828DC.htm>

²⁶ <https://www.legifrance.gouv.fr/contenu/menu/droit-national-en-vigueur/constitution/declaration-des-droits-de-l-homme-et-du-citoyen-de-1789>

B. L'inconstitutionnalité de l'objectif poursuivi au regard de sa véritable finalité

La loi déférée au Conseil constitutionnel qui s'apprête à entrer dans l'ordre juridique français est issue d'un *projet* de loi, déposé en procédure accélérée devant le Parlement, par le Gouvernement. Il n'est pas question ici d'une *proposition* de loi qui serait d'origine parlementaire.

Or, aux termes des **articles 8 et 9 de la Constitution**, le Président de la République est celui qui non seulement « *nomme le Premier ministre* » mais aussi « *préside le conseil des ministres* »²⁷. Dans le cadre d'un projet de loi préalablement adopté en Conseil des ministres, les déclarations d'intention du Président de la République ne sauraient donc se voir privées d'effets.

C'est pourtant le même Président de la République qui a souligné que le projet de loi litigieux était en réalité destiné à "nuire"²⁸ à une minorité nationale qui ne souhaitait pas participer à un essai clinique, non seulement d'un point de vue réglementaire²⁹, mais aussi d'un point de vue factuel puisque l'efficacité promise par les précédentes dispositions de pass "sanitaire" sur la "propagation" de l'épidémie ont été contredites par les faits.

Dès lors, par le sens que sa décision donnera à l'Histoire, le Conseil constitutionnel décidera s'il approuve, au regard de la Constitution de 1958, une loi guidée, à l'égard d'une minorité nationale, par une telle intention : « *Un irresponsable n'est plus un citoyen* »³⁰, en pure violation de l'article 1^{er} de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen :

***« Les hommes naissent et demeurent
libres et égaux en droits.***

***Les distinctions sociales ne peuvent être fondées
que sur l'utilité commune. ».***

DDHC de 1789

²⁷ https://www.conseil-constitutionnel.fr/le-bloc-de-constitutionnalite/texte-integral-de-la-constitution-du-4-octobre-1958-en-vigueur#article_8

²⁸ Plus précisément, à les « *emmerder* » selon le terme proposé par le garant des institutions. https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/un-irresponsable-n-est-plus-un-citoyen-cette-autre-phrase-de-macron-sur-les-non-vaccines-qui-choque_4905037.html

²⁹ Aucun des produits disponibles sur le marché en prévention de la Covid-19 n'avait d'autorisation de mise sur le marché définitive au jour de l'adoption des dispositions déférées. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-autorises>

³⁰ <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/comptes-rendus/seance/session-ordinaire-de-2021-2022/premiere-seance-du-mercredi-05-janvier-2022>

Par ces motifs

Il est demandé au Conseil constitutionnel de :

In limine litis :

- À titre principal, **CONSTATER** le déport de Monsieur le Président du Conseil constitutionnel Laurent FABIUS dans l'affaire 2022-835 DC ;
- Subsidiairement, **RÉCUSER** Monsieur le Président du Conseil constitutionnel Laurent FABIUS dans l'affaire 2022-835 DC ;

Et en tout état de cause :

- **DÉCLARER** non-conformes à la Constitution l'ensemble des dispositions des articles 1^{er} et 2 de la Loi "*renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique*" issue du projet de loi n°4857 objet de la saisine n° 2022-835 DC.

SOUS TOUTES RÉSERVES

Maître Arnaud DURAND

LEXPRECIA® SARL
Maître Arnaud Durand
Société d'Avocat au Barreau de Paris
Cabinet d'Avocats 33 rue du Petit Musc-75004 PARIS
ad@lexprecia.com • SIREN 882 170 210

Paris, le 20 janvier 2022



33 rue du Petit Musc
75004 Paris

contact@lexprecia.com
01.75.432.432

ANNEXE I

Contribution extérieure devant le Conseil Constitutionnel

Saisine n° 2022-835 DC - M. COURTOIS & autres

LISTE DES 22.635 SIGNATAIRES DE LA CONTRIBUTION EXTÉRIEURE :

1. Monsieur Fabien COURTOIS, demeurant 2 rue Henri Dunant, 92500 RUEIL-MALMAISON (FRANCE), né le 13 septembre 1966 à Juvisy (Essonne), de nationalité française, professeur de musique ;
2. Veronique Clémenceau
3. Iman Tourki
4. Mireille Fizet
5. Dominique Goreau
6. Chrystèle Blachot
7. Véronique Robert
8. Marie-Line Allard
9. Michaël Bredelet
10. Jean-Yves Le Cruer
11. Christophe Radisson
12. Gérard Bohler
13. Régine Chardel
14. Josiane Balzan
15. Elisabeth Fleury Rebert
16. Isabelle Lachenaud

17. Jean-François Martin
18. Geneviève Philipbert
19. Francine Naudin
20. Michel Morice
21. Christine Alibert
22. Philippe Lachenaud
23. Baykal Yazgul
24. Caroline Saugier
25. Chantal Pachurka
26. Raoul Sanchez
27. Nicole Leroux
28. Danielle Marc
29. Souad Magnillat
30. Philippe Stricot
31. Marie-Claude Perrin
32. Xavier Fontaine
33. Geneviève Fritsch
34. Claire Ghibaudo
35. Florence Mahmoud
36. Raynal Delozanne
37. Claudine Tiedrez
38. Dominique Favray
39. Raymonde Tarantini
40. Jean-Noel Cicchillitti
41. Marie-Agnès Laigre
42. Michel Amiraux
43. Natacha Perrousset
44. Gisèle Duvert
45. Anne Rouxel
46. Catherine Malaprade
47. Chantal Carpentier
48. Monica Oruezabal
49. François Munsch
50. Thierry Kuentz
51. Eric Duplé
52. Françoise Munsch
53. Nicole Jacques
54. Marie Delauze
55. Laurence Rouffet
56. Etienne Goualc'h

- 57.Serge Goualc'h
- 58.Jean-Pierre Bouley
- 59.Pascal Delcour
- 60.Isabelle Gomez
- 61.Marc Brzustowski
- 62.Marion Legrand
- 63.Françoise Lagrange
- 64.Sandrine Cibiel
- 65.Amar Guerfi
- 66.Evelyne Epiard
- 67.Odile Dugeny
- 68.Danielle Gosset
- 69.Philippe David
- 70.Mickaëlla Moreau
- 71.Joseph Charton
- 72.Philippe Malzy
- 73.Jean-Pierre Ducos
- 74.Jean-Claude Marin
- 75.Catherine Firmin
- 76.Daniel Janssen
- 77.Denis Rotillon
- 78.Francine Tapon
- 79.Yvette Lambersens
- 80.Ophélie Vaccaro
- 81.Véronique Riche
- 82.Françoise Anton
- 83.Jacqueline Perrousset
- 84.Johann Leblond
- 85.Joelle Tellier
- 86.Marie-Helene Marcassin
- 87.Gérard Mario
- 88.Christian Rousseau
- 89.Paulette Placier
- 90.Sophie Menager
- 91.Nadège Lamoly
- 92.Michel Muller
- 93.Victaur Savon
- 94.Nicolas Petit
- 95.Fabrice Thiebaud
- 96.Muriel Lecornu

- 97. Patrick Delprat
- 98. Florian Lopez
- 99. Pierre-Louis De Martel
- 100. Anne Duran
- 101. Didier Carpentras
- 102. Anne-Marie Guitton
- 103. Anne Rennié
- 104. Raphaël Filippetto
- 105. Catherine Amiaut
- 106. Noemie Devin
- 107. Marie Annick Falaise
- 108. Brigitte Bouteiller
- 109. Guillaume Chargois
- 110. Catherine Naudet
- 111. Dominique Bonnet
- 112. Hélène Morere
- 113. Réjane Serra
- 114. Patricia Ghelber
- 115. Marie-Laure Muller
- 116. Huguette Albisser
- 117. Julie Rougier
- 118. Véronique Schlotter
- 119. Elisabeth Andrivot
- 120. Bernadette Palermini
- 121. Janick Crepon
- 122. Florence Bastier
- 123. Anne Le Quéau
- 124. Josiane Couybes
- 125. Marie-Ange Venzal
- 126. Alexis Lecointe
- 127. Stephanie Argento
- 128. Anne Racine
- 129. Marie Steen
- 130. Simone Poggi
- 131. Marie-Thérèse Pancaldi
- 132. Jean-Lucas Paron
- 133. Noelle Caillat
- 134. Marie-Line Amiel
- 135. Annie Lugat
- 136. Nelly Violette

137. Marie-Chantal Ginoux
138. Pierre Goletto
139. Andrea Ruthenberg
140. Jacqueline Rampal
141. Claudie Fichot
142. Luc Capony
143. Genevieve Lebouteux
144. Dominique Sabathier
145. Lydie Garcia
146. Pierre Alain Brassart
147. Patrick Fantino
148. Jean-Yves Lopez
149. Jean-Jacques Caillard
150. Sylvain Le Moël
151. Jean Terrier
152. Paul De Boisvilliers
153. Nicolas Lubac
154. Bertrand Hivet
155. Nicole Dalle Mura
156. Maria Place
157. Varrault Richard
158. Nicole Berges
159. Sophie Rousteau
160. Daniel Siquin
161. Gaëlle Silly
162. Odile Viel
163. Bernadette Lebon
164. Jacques Le Goff
165. Myriam Blanc
166. Jean-Yves Abasq
167. Dominique Houette
168. Nicolas Caillaud
169. Marie-Thérèse Colin
170. Daniel Jimenez
171. Carmen Jeambrun
172. Christophe Léry
173. Roseline Thévenet
174. Chantal Skrzypczak
175. Michel Miranda
176. Nathalie Jallot

177. Philippe Milligan
178. Christine Borel
179. Gabrielle Marty
180. Catherine Kart
181. Thierry Rochette
182. Christophe Langros
183. Viviane Regimbau
184. Maxime Langros
185. Jean-Loup Brochet
186. Marie Hélène Thevenet
187. Marie-Luz Diaz
188. Monique Segrestan
189. Evelyne Martin
190. Pascale Bouquet
191. Antoine Chasseloup
192. Daniel Bruni
193. Anne Leguil-Duquesne
194. Emmanuel Denis
195. Carole Gouezo
196. Françoise Caumont
197. Valérie D'habit
198. Claire Jaussaud
199. Catherine Picot
200. Déborah Siad
201. Christiane Marina
202. Sylvie Nordmann
203. Christian Julien
204. Krys Niclas
205. Sabine Fevrier
206. Christiane Demesse
207. Rolande Bedenes
208. Radenac Béatrice
209. Jean Michel Pierre
210. Christianne Joubert
211. Marie-Claude Duchayne
212. Christian Mor
213. Carole Popee
214. Jourdan Buatois
215. Réjane Faucher
216. Michèle Couronner

217. Emilian Lovin
218. Edouard Aguilé
219. Jacques Baudin
220. Frédéric Verove
221. Stéphanie Dubois
222. Catherine Attard
223. Brigitte Marechal
224. Gilbert Birsens
225. Marine Joyeux
226. Antoine Crolla
227. Stéphane Cheval
228. Nora Dar Kebira
229. Jean Deschamps
230. Catherine Palanchon
231. Nabila Rayer
232. Caroline Féraud
233. Françoise Cagnard
234. Caroline Lehoussé
235. Nathalie Delrue
236. Liliane Guillerm
237. Noémie Prot
238. Michèle Potier
239. Josiane Faidherbe
240. Bruno Come
241. Muriel About
242. Christian Denis
243. Franck Levi
244. Alain Hatlas
245. David Gimenez
246. Cécile Leclercq
247. Sophie Clouet
248. Yvan Warther
249. Annabel Macgowan
250. Richard Renard
251. Catherine Clairbaux
252. Martine Torres
253. Christophe Dupoux
254. Martine Gaillard
255. Guy Le Querrec
256. Gilles Negroni

257. Aude Oumow
258. Sophie Louf
259. Brigitte Du Couëdic
260. Hélène Volelli
261. Brigitte Latournerie
262. Chabane Aichour
263. Miryam Berbaum
264. Bertrand Biennier
265. Jean-Michel Moal
266. Marc Gantiez
267. Philippe Guillaud
268. Patrick Lescouët
269. Julia Villeret
270. Emma Darmon
271. Jules Merleau-Ponty
272. Bénédicte Seybold
273. Roberte Bouvet
274. Carmen Fenelon
275. Liliane Papin
276. Michel Souid
277. Hervé Vankriekingen
278. Leah Cibiel
279. André Féraud
280. Elyane Vuigner
281. Martine Leprevost
282. Luc Normand
283. Fabienne Million
284. Jean-Guy Rodier
285. Francis Viglieno
286. Sylvie Auguy
287. Pascal Chenin
288. Frédéric Bardy
289. Nathalie Disson
290. Michel Heinimann
291. Pascal Audebert
292. Claude Bequignon
293. Joëlle Honikman
294. William Fortier
295. Marie Françoise Potron
296. Katherine Top

297. Marion Reder
298. Suzanne Garzino
299. Martine Taricco
300. Catherine Poinot
301. Magali Barau
302. Emmanuel Bourlier
303. Marie Loison
304. Christian Berre
305. Martine Kuntz
306. Marie-Luce Sesque
307. Fabienne Margueritat
308. Emile Ahuir
309. Marie Ange Castagnera
310. David Nancey
311. Frédéric Delahaye
312. Noyale Thomas
313. José-Antoine Marin
314. Francoise Polacci
315. Sophie Alcantara
316. Manuel Estero
317. Michelle Dubreucq
318. Myriam Belguedj
319. Marguerite Favre
320. Vincent Lejeune
321. Yves Coron
322. Marit Koskenkyla
323. Michele Leroy
324. Jacqueline Deymier
325. Françoise Corbin
326. Abdelhamid Guerras
327. Armelle Figini
328. Françoise De Korte
329. Eliane Latour
330. Gilles Malard
331. Agnès Elissalde
332. Anne-Laure Leys-Even
333. Valerie Vallone
334. Dominique Gachon
335. Mathieu Arth
336. Christiane Baratta

- 337. Denis Riegel
- 338. Sabine Vacilloto
- 339. Nathalie Zaoui
- 340. Joceo Escudero
- 341. Pascal Blanc
- 342. Charlotte Renodin
- 343. Corinne Haulot
- 344. Dominique Lhernault
- 345. Muriel Philip
- 346. Françoise Ménager
- 347. Monique Moragues
- 348. Catherine Tierce
- 349. Célia Portail
- 350. Muriel Triaire
- 351. Alain Duthy
- 352. Sabrina Davy
- 353. Sylvie Casarotto
- 354. Patrice Lorrain
- 355. Etienne Leger
- 356. Virginie Pinaton
- 357. Violaine Bugeau
- 358. Denis Verove
- 359. Candy Ha
- 360. Jacques Perraudeau
- 361. Sandrine Heyraud
- 362. Pascal Jeko
- 363. Nini Peaudchien
- 364. Annie Collet
- 365. Elisabeth Grand
- 366. Marie Guilleron
- 367. Monique Portier
- 368. Dominique Guilhaumon
- 369. Philippe Hoine
- 370. Abdellah Salim
- 371. Marielle Guibergia
- 372. Jean-Claude Brondeau
- 373. Nicolas Scohy
- 374. Roseline Derrien
- 375. Odile Denaux
- 376. Cécile Strady

- 377. Sophie Gaubert
- 378. Marjorie Loup
- 379. Françoise Maeder
- 380. Patricia Menegatti
- 381. Laurence Giraud
- 382. Patrick Rodriguez
- 383. Françoise Birioukoff
- 384. Francois Gregoire
- 385. David Vercruysse
- 386. Christine Pages
- 387. Ludmilla Poliakow
- 388. Jean Frechou
- 389. Isidore Maxence
- 390. Anne-Marie Delaire
- 391. Paule Parrer
- 392. Marie France Dales
- 393. Odile Jaen
- 394. Tiffany Gigon
- 395. Daniel Rouanet
- 396. Jacqueline Herter
- 397. Gerard Lenglet
- 398. Bruno Chambaret
- 399. Bernard Didier
- 400. Maïté Diarté
- 401. Jean-Pierre Caron
- 402. Laurent Gonzalez
- 403. Claude Lutinier
- 404. Jean-Michel Chomet
- 405. Evelyne Calmel
- 406. Michel Tschudi
- 407. Alain Garric
- 408. Lucienne Pini
- 409. Nina Begue
- 410. Valerie Verduzier
- 411. Sylvie Caillat
- 412. Sabah Degdag
- 413. Axelle Saury
- 414. Eve Culieras
- 415. Dominique Wybrecht
- 416. Corinne Marletaz

417. Dominique Blum
418. Marie Laure Jousset
419. Isabelle Lau
420. Miryana Lang
421. Olivier Guy
422. Sandrine Gasc
423. Virginie Morhaim
424. Maud Humbert
425. Liliane Rousselin
426. Cathie Pagot
427. Aline Viche
428. Hervé Quidet
429. Guy Dubois
430. Anne Comte
431. Daniel Levy
432. Ghislaine Gigot
433. Patrick Trumeau
434. Véronique Bayonove
435. Eric Schoeser
436. Laurent Dikous
437. Elisabeth Bindschaedler
438. Arlette Simon
439. Daniel Nageotte
440. Aline Vrana
441. Martine Auzary
442. Carlos Mencia
443. Anne Marie Aussel
444. Helene Benard
445. Carlos Cristovao
446. Sandrine Denou
447. Catherine Perret
448. Alain Tournigand
449. Virginie Améaume
450. Frédéric Lenfant
451. Marie Corceiro Leal
452. Robert Aignan
453. Alain Laurent
454. Françoise Chenel
455. Pierre Azam
456. Brigitte Gausseran

- 457. Gilles Robert
- 458. Christian Bonnemaïson
- 459. Liliane Buchholz
- 460. Francine Relier
- 461. Charles Alunni
- 462. Julien Moral
- 463. Foucher Jocelyne
- 464. Shivabaï Ebroussard
- 465. Alexandre Dugas
- 466. Jean Louis Durand
- 467. Marjorie Costagliola
- 468. Laetitia Doukhan
- 469. Jean-Jacques Jégou
- 470. Marie-Hélène Branciard
- 471. Alain Harel
- 472. Shahina Jinah
- 473. Laurence Douëllou
- 474. Claire Ritter
- 475. Luigina Valin
- 476. Laurence Biberfeld
- 477. Jean Pierre Picard
- 478. Valérie Ferrand
- 479. Danielle Serclerat
- 480. Monique Lambert
- 481. Roger Tardy
- 482. Thierry Bounne
- 483. Louis Boyera
- 484. Roger Chetail
- 485. Isabelle Farge
- 486. Michel Pocchiola
- 487. Catherine Lefebvre
- 488. Nicole Collier
- 489. Marc Knafo
- 490. Jacques Rolling
- 491. Barbara Lescou
- 492. Jeanclaude Denis
- 493. Chantal Hoedts
- 494. Marie Jeanne Baeumler
- 495. Christine Hazard
- 496. Aline Jacomet

497. Michèle Weber
498. Guillaume Pinçon
499. Caroline Sclapari
500. Sarah Becuzzi
501. Guy Campidelli
502. Francine Bonin
503. Aimie Cros
504. Sabrina Van Loon
505. Jacqueline Bayonove
506. Michel Deperier
507. Anne Schierer
508. Franck Lavigne
509. Valérie Dorey
510. Denis Coutet
511. Janine Boitel
512. Nadine Bontemps
513. Marilyne Squelart
514. Vanessa Garnier
515. Denise Pauly
516. Jean-Pierre Picard
517. Justine Gassier
518. Philippe Guillemot
519. Gilbert Taupin
520. Céline Faivre
521. Bruno Lecoeur
522. Philippe Melet
523. Martine Duret
524. Véronique Martin
525. Monique Pellicano
526. Lolotte Lautelin
527. Thomas Dilan
528. Pierre Quinton
529. Michelle Lacroix
530. Katy Caldý
531. Evelyne Berlancourt
532. Nicole Ponzio
533. Christelle Badel
534. Veronique Villers
535. Colette Catarina
536. Joël Demonceau

- 537. Amaury Tatibouet
- 538. Céline Arnaud
- 539. Jean-Pol Voeltzel
- 540. Pascal Pennec
- 541. Chantal Saarloos
- 542. Peter Berts
- 543. Véronique Caudron
- 544. Mihai Tetraru
- 545. Marie Metens
- 546. Dominique Lafon
- 547. Leroux Pauline
- 548. Pierre-André Giraud
- 549. Nicole Bortolaso
- 550. Ricard Solenne
- 551. Nicolas Hure
- 552. Thierry Dereux
- 553. Pascale Riffiod
- 554. Françoise Foubert
- 555. Marie-José Mannini
- 556. Jean-Francois Daniault
- 557. Bernard Lutz
- 558. Carmen Kulling
- 559. Alain Malbrancke
- 560. Catherine Sibilo
- 561. Sylvie Clavel
- 562. Julie Friedlander
- 563. Aurelien Pister
- 564. Anaïs Letréguilly
- 565. Luis Mendez
- 566. Karen Le Ninan
- 567. Chantal Baudin
- 568. Annie Hermouet
- 569. Philippe Clement
- 570. Sabine Claire
- 571. Dominique Altes
- 572. Virginie Levallois
- 573. Yves Vannier
- 574. Nathalie Budon
- 575. Sophie Goudier
- 576. Anne Jeanclos

- 577. Laurence Francois
- 578. Liliane Macresy
- 579. Florian Martin
- 580. Blandine Chatry
- 581. Laure Doumens
- 582. Laurence Brygo
- 583. Stéphaële Huon De Kermadec
- 584. Annie Bergere
- 585. Nicolae Florea
- 586. Sofiane Benzarti
- 587. Jocelyne Lemoan
- 588. Maurice Fois
- 589. Nadège Gachet
- 590. Joëlle Lê
- 591. Béatrice Roussel
- 592. Anne Ameil
- 593. Celine Crespy
- 594. Corinne Morand Parodi
- 595. Brigitte Martoia
- 596. Saïd Ammad
- 597. Patrick Le Hecho
- 598. Yvan Dayan
- 599. Christine Chevallier
- 600. Claude Lazarus
- 601. Kelly Aliouche
- 602. Patrick Tournier
- 603. Odette Massarin
- 604. Emmanuel Laffargue
- 605. Jeanine Peignen
- 606. Véronique Marion
- 607. Angélique Benlolo
- 608. Jean-Louis Chartrain
- 609. Hélène Gonon
- 610. Isabelle Chauvet
- 611. Jacky Pinpernet
- 612. Martine Mottin
- 613. Catherine Guinot
- 614. Bertrand Lefevre
- 615. Anne Laurent
- 616. Marie José Charry

- 617. Nathalie Peters
- 618. Anne Samson
- 619. Francoise Bihl
- 620. Christiane Clement
- 621. Sylvie Faivre
- 622. Martine Costa
- 623. Nicole Karsenti
- 624. Marie-Josée Kertudo
- 625. Annie Kergourlay
- 626. Marie Pia Nicolle
- 627. Brigitte-Michele Ribot
- 628. Florence Matagne
- 629. Alice Verges
- 630. Christine Hericourt
- 631. Anna Ranuzzi de Bianchi
- 632. Roland Viellescaze
- 633. Daniel Bardetis
- 634. Nelly Hays
- 635. Annie Maillard
- 636. Nathalie Lesguillier
- 637. Christine Odic
- 638. Nadia Vernet
- 639. Laetitia Villeau
- 640. Jean-Pierre Pilet
- 641. Jacques Panis
- 642. Jean Cavanna
- 643. Katty Avice
- 644. Catherine Martine
- 645. Agnès Bonnefoy
- 646. Monique Renaudon
- 647. Veronique Rodriguez
- 648. Jean-Paul Beirieu
- 649. Dominique Poupin
- 650. Agnès Putoud
- 651. Isabelle Piriou
- 652. Corinne Hadjadj
- 653. André-Stéphane Grimaldi
- 654. Wilmliam Cherino
- 655. Maeva Da Silva
- 656. Jean-François Brun

- 657. Jean-Edouard Bril
- 658. Marie-Lise Ballandras
- 659. Sybille Saint Girons
- 660. Albert G Finestres
- 661. Muriel Daumet
- 662. Francoise Teyssedou
- 663. Jean Paul Peter
- 664. Monique Lefevre
- 665. Bernadette Linlery
- 666. Margaux Aiglon
- 667. Christine Devigne
- 668. Véronique Pautrel
- 669. Angela Lang
- 670. Antoine Pecot
- 671. Thierry Duclos
- 672. Elisabeth Lestavel
- 673. Brigitte De Pooter
- 674. Françoise Peltier
- 675. Marie-Claire Lanos
- 676. Petr Vadura
- 677. Michèle Julien Roussey
- 678. Christophe Gaillard
- 679. Jeannine Lancien
- 680. Claude Lavaire
- 681. Jean Claude Suignard
- 682. Brigitte Pubrulczak
- 683. Monique Madeleine
- 684. Bernard Desoutter
- 685. Pascal Bernagaud
- 686. Yves Guenoux
- 687. Alain Grillon
- 688. Frederic Duparloir
- 689. Maryse Fierling
- 690. Yann Le François
- 691. Nicole Maguy
- 692. Joelle Dell'aria
- 693. Danielle Bodeau
- 694. Nadège Caridi
- 695. Sandrine Watrin
- 696. Ségalen Grouhel

- 697. Linda Stichler
- 698. Michel Grisar
- 699. Valou Escande
- 700. Michel Soler
- 701. Coletta Bouillon
- 702. Leila Fernandez
- 703. Françoise Ferir
- 704. Michel Meyer
- 705. Aude Merlet
- 706. Edwige Phitoussi
- 707. Roselyne Chauvin
- 708. Arnaud Brun
- 709. Hélène Sévry
- 710. Laurent Schittulli
- 711. Sylvia Hervoche
- 712. Véronique Cherre
- 713. Christian Guyomar
- 714. Genevieve De Temmerman
- 715. Isabelle Maisonnial
- 716. Damien Bec
- 717. Marie Stoehr
- 718. Michel Lesty
- 719. Manon Shearn
- 720. Danielle Hrdy
- 721. Laure Waché
- 722. Helene Ronfort
- 723. Jean Gaillard
- 724. Violaine Reynier
- 725. Michel Peiro
- 726. Jérôme Valdenaire
- 727. Pieter Quartero
- 728. Nicole Montineri
- 729. Blandine De Maillard
- 730. Christine Viano
- 731. Georges Vanson
- 732. Gilles Bizet
- 733. Germinal Munoz
- 734. Sabine Revelli
- 735. Eléonore Versini-Campinchi
- 736. Pascal Deschevaux

- 737. Françoise Quesnot
- 738. Anne Joly
- 739. Damir Durinjak
- 740. Laurent Knopfer
- 741. Francois Gerland
- 742. Mireille Palangian
- 743. Christèle Fort
- 744. Marie-Laurence Le Coz
- 745. Eberhard Meinzolt
- 746. Marie Bergmann
- 747. Delphine Chesné
- 748. Carine Cheval
- 749. Graziella Caprio
- 750. Nicole Almar
- 751. Brigitte Bourgade
- 752. Francine Michèle Tozzi
- 753. Remy Silber
- 754. Maïtena Lapeyre
- 755. Francoise Tosin
- 756. Cecilia Nicolai
- 757. Anne-Laureline Dousot
- 758. Joselyne Berton
- 759. Jeremy Ritter
- 760. Véronique Petot
- 761. Marie Cresson
- 762. Philippe Floerke
- 763. William Berdat
- 764. Nathalie Juchors
- 765. Michel Larson
- 766. Marie Aubertin
- 767. Fari Kil
- 768. Marie Rivière
- 769. Georges Elain
- 770. Yves D'hau
- 771. Rabha Belbachir
- 772. Brice Studer
- 773. Stéphane Bachelier
- 774. Guillemette Etori
- 775. Jean Marc Henry
- 776. Nadia Benadda

- 777. Patricia Melot
- 778. Alain Laville
- 779. Anne-Marie Pamelard
- 780. David Bergonzoli
- 781. Jean Lignereux
- 782. Benoit Goldstein
- 783. Claudine Guglielmi
- 784. Rémy Barrault
- 785. Katharina Burki
- 786. Florence Granal
- 787. Brigitte Kissel
- 788. Simonne Mattone
- 789. Anne Bastin
- 790. Pierre Roux
- 791. Veronique Breuvart
- 792. Agnès Ferey
- 793. Joëlle Buffel
- 794. Régine Coullioud
- 795. Eric Blasin
- 796. Mathieu Langrene
- 797. Thibaut Cousin
- 798. Damienne Mattei
- 799. Christian Scognamiglio
- 800. Patricia Valentini
- 801. Brigitte Gardet
- 802. Christiane Rayon
- 803. Lucien Bornet
- 804. Yvonne Imperato
- 805. Maryse Robert
- 806. Christophe Mouroux
- 807. Guy Clinchard
- 808. Serge Biro
- 809. Jean Claude Moral
- 810. Sylvie Roux
- 811. Huguette Garcia
- 812. Catherine Moullé
- 813. Isabelle Ilja
- 814. Gisele Largeau
- 815. Arnaud Greselin
- 816. Anne Boussard

- 817. Yannick Lerat
- 818. Claudine Le Guen
- 819. Frederic Reverte
- 820. Herve Cochard
- 821. José Montes
- 822. Gabrielle Vion
- 823. Joëlle Krebs
- 824. Dominique Huger
- 825. Liliane Duponchelle
- 826. Celine Goury
- 827. Dominique Aucher
- 828. Frédéric Nogues
- 829. Fabienne Ottonello
- 830. Francis Got
- 831. Guillaume Carbonniere
- 832. Sophie Ardillon
- 833. Eliane Mornet
- 834. Alain Poncet
- 835. Geneviève Mattei
- 836. Annie Mengual
- 837. Anastasia Barret
- 838. Marc Martin
- 839. Jacqueline Piccand
- 840. Robert Kerzérho
- 841. Jean-Marc Baillard
- 842. Jean-Yves Fitamant
- 843. Gérard Bosc
- 844. Colette Martinez
- 845. Hélène Planquart
- 846. Daniel Carrere
- 847. Isabelle Barreteau
- 848. Catherine Bourgeois
- 849. Solange Toniazzo
- 850. Olivier Sessa
- 851. Alain Forestello
- 852. Isabelle Grasso Fouilleul
- 853. Michel Hénin
- 854. Steven Nazaire
- 855. Monique Neuveglise
- 856. Guillemette Debilly

- 857. Patricia Noblet
- 858. Annie Vieu
- 859. Sylviane Geist
- 860. Jacques Guilhamat
- 861. Sophie Louvion
- 862. Bernard Sudan
- 863. Grégoire Porté
- 864. Claude Walterspiller
- 865. Françoise Delain
- 866. Marjorie Lesiau
- 867. Joel Bourven
- 868. Michel Savage
- 869. Frédéric Picard
- 870. Anne Beigbeder
- 871. Annoushka Gorainoff
- 872. Martine Malige
- 873. Antoine Pierron
- 874. Isabelle Fournier
- 875. Françoise Levere
- 876. Christine Huvé
- 877. Nelly Cuenca
- 878. Françoise Leger
- 879. Josette Cadieu
- 880. Isabelle Bacconnier
- 881. Thérèse Bourliaud
- 882. Philippe Rabbe
- 883. Georges Pagnucco
- 884. Danielle Reumaux
- 885. Christine Carrere
- 886. Martine Jovine
- 887. Patricia Geoffroy
- 888. Jean Remy
- 889. Pierre Cassin
- 890. Patricia Mencaglia
- 891. Armand Bedfert
- 892. Nadine Pastré
- 893. Marie-Jo Masnieres
- 894. Sandra Garric
- 895. Nancy Servais
- 896. Guy Roptin

- 897. Martine Saves
- 898. Nat Haky
- 899. Jacques Brun
- 900. Christine Guenet
- 901. Marie Metge
- 902. Vincent Manns
- 903. Martine Duburque
- 904. Alexandre Crassant
- 905. Alain Pfaff
- 906. Jérôme Levasseur
- 907. Murielle Bry
- 908. Martine Bolival
- 909. Anne Stadelmann
- 910. Anne Carolyn Dunning
- 911. Patrick Bruno
- 912. Véronique Barrieu
- 913. Jean-Noël Daunay
- 914. Louis Szabo
- 915. Janine Ramet
- 916. Nathalie Reynaud
- 917. Eric Buriot
- 918. Pierre Feist
- 919. Dominique Fihey
- 920. Nadia Bouadjemine
- 921. Patrice Dion
- 922. Roland Daumy
- 923. Paul Ramet
- 924. Jean Marc Allo Grisoni
- 925. Isabelle Zander
- 926. Frédérique Biesse
- 927. Dolorès Gerardi
- 928. Elisabeth Agius
- 929. Philippe Dufief
- 930. Maryse Peremarti
- 931. Christophe Caillot
- 932. Nathalie Martin
- 933. Bernard Dangelzer
- 934. Marguerite Lefebvre
- 935. Pascal Boulanger
- 936. Alain Serve

- 937. Dominique Tisserand
- 938. Laetitia Tasserit
- 939. Odette Martinez
- 940. Francois-Marie Tanazacq
- 941. Danielle Begouaussel
- 942. Régis Tasserit
- 943. Sandra Philipson
- 944. Nicole Marie Jonard
- 945. Marie-Claire Fabre
- 946. Jean Legrand
- 947. Martine Picart
- 948. Laurent Gerbenne
- 949. Frederique Challier
- 950. Didier Rabechault
- 951. Jacqueline Navarro
- 952. Anne-Marie Lacroix
- 953. Philippe Ménard
- 954. Martine Michel
- 955. Gertrude Banon
- 956. Bernadette Barral-Baron
- 957. Jean-Jacques Rosa
- 958. Nadine Troyas
- 959. Renee Pareja
- 960. Joel Auffret
- 961. Monique Fillon
- 962. Isabelle Badin
- 963. Mariejo Marçais
- 964. Marie De Butler
- 965. Guy Ferre
- 966. Jerome Delton
- 967. Agnès Rodier
- 968. Christine Corre
- 969. Dominique Sarrey
- 970. Laurent Ménard
- 971. Monique Bayssac
- 972. Claude Creston
- 973. Joce Fillatre
- 974. Virginie Guillot
- 975. Annabelle Vrac
- 976. Pascale Schivre

- 977. Laurent Martinez
- 978. Micheline Ostaptzeff
- 979. Anthony Fronty
- 980. Catherine Constant
- 981. Franck Sarrazin
- 982. Martine Suscillon
- 983. Anne Le Gal
- 984. Monique Urbin
- 985. Ghislaine De Montangon
- 986. Annick Libotte
- 987. Yves Lutun
- 988. Max Vignau Loustau
- 989. Jacques Mairot
- 990. Géraldine Battut
- 991. Rémi Demoulin
- 992. Marie-Françoise Dufour
- 993. Catharina Bouvet
- 994. Doris Hentsch
- 995. Frederic Chamalot
- 996. Laure Malrieu
- 997. Céline Pietraterra
- 998. Philippe Cotte
- 999. Chantal Robertet
- 1000. Lucien Bimbaud
- 1001. Carole Brunel
- 1002. André Roustan
- 1003. Lena Ayache
- 1004. Annette Maire
- 1005. Brigitte Pector
- 1006. Catherine Simon
- 1007. Agnes Desalmand
- 1008. Elisabeth Giquel
- 1009. Marie-Claire Miguet
- 1010. Hélène Riche Martorell
- 1011. Thierry Le Sonn
- 1012. Claude Brassens
- 1013. Brigitte Licciardi
- 1014. Martine Dupont
- 1015. Alain Houdelot
- 1016. Georges Coiron

1017. Frieda Lecoutere
1018. Annie Jaurand
1019. Jean-Michel Athané
1020. Annie Rebois
1021. Amandine Carrière
1022. Joël Repain
1023. Anne Reversat
1024. Pierre-Yves Steelandt
1025. Françoise Choubard
1026. Martine Hunault
1027. Georges Lartigau
1028. Ginette Joux
1029. Patricia Cadiou
1030. Catherine Marchand
1031. Simone Laval
1032. Daniel Tanésie
1033. Corinne Gourdon
1034. Dominique Bleuse
1035. Philippe Longépée
1036. Jean François Habigand
1037. Patricia Debarge
1038. Mia Boutemy
1039. Jean-François Cros
1040. Veronique Guicheteau
1041. Rozenn Urbain
1042. Sylvie Madranges
1043. Jean-Louis Auguet
1044. Chantal Bottollier
1045. Martine Herrbrech
1046. Brigitte Le Duigou
1047. Myren Rouvier
1048. Patrick Pirette
1049. Alain Arbez
1050. Philippe Simon
1051. Sylvie Mis
1052. Florence Wacrenier
1053. Catherine Guinot
1054. Renato Soardi
1055. Joelle Vinay
1056. Micheline Montagnon

- 1057. Michel Marcoz
- 1058. Alain Coutelet
- 1059. Lionel Bellec
- 1060. Catherine Marteau Montels
- 1061. Martine Labbé
- 1062. Henri Képénékian
- 1063. Gérard Meyer
- 1064. Michele Martin
- 1065. Joelle Cavallone
- 1066. Françoise Bloch
- 1067. Julien Le Goues
- 1068. Annie Tournadre
- 1069. Jacqueline Hauraix
- 1070. Martine Branchereau
- 1071. Nathalie Mazet
- 1072. Stéphane Lecoeur
- 1073. Marie-Paule Marcoz
- 1074. Georges Vigne
- 1075. Pascal Herault
- 1076. Mireille Lechevalier
- 1077. Bruno Servolle
- 1078. Anne-Marie Chauve
- 1079. Philippe Maire
- 1080. Dominique Martin
- 1081. Jean-Pierre Chardon
- 1082. Pierre Gressier
- 1083. Dimitri Vassilakis
- 1084. Martine Carrère
- 1085. Gael Aguillon
- 1086. Eric Saillard
- 1087. Louis Laurent
- 1088. Laurent Deniau
- 1089. Chantal Beaulieu
- 1090. Valerie Popu
- 1091. Rachida Jeudy
- 1092. Serge Gauthier
- 1093. Sabine Maillot
- 1094. Denis Magnien
- 1095. Pascale Martischang
- 1096. Jean-Marc Orelli

- 1097. François Wittersheim
- 1098. Jean-Claude Peltier
- 1099. Nicolas Jeudy
- 1100. Frédéric Tessier
- 1101. Sylvie Combalat
- 1102. Paul Cambon
- 1103. Irmine Kassianoff
- 1104. Serge Vantalon
- 1105. Jean Denaes
- 1106. Denis Genot
- 1107. Philippe Thomas
- 1108. Brigitte Robin
- 1109. Danielle PrevotEAU
- 1110. Evelyne Ala
- 1111. Christian Chevallier
- 1112. Thierry Trecant
- 1113. Louis Dominique Auclair
- 1114. Marie Capoen
- 1115. Jean Paul Gallet
- 1116. Jean Tritz
- 1117. Jean-Pierre Meyniel
- 1118. Françoise Corona
- 1119. Rachel Henrio
- 1120. Jérôme Boy
- 1121. Corinne Doaré
- 1122. Didier Chauvet
- 1123. Niki Hodiquet
- 1124. Olivier Vinçon
- 1125. Christine Dardalhon
- 1126. Natalie Cahuzac
- 1127. Nicole Larivière
- 1128. Bruno De Felcourt
- 1129. Christianne Laucournet
- 1130. Jean-Marie Guernalec
- 1131. Béatrice Nacarlo
- 1132. Brigitte Vigot
- 1133. Gilbert Tallent
- 1134. Daniel Charton
- 1135. Françoise Lebreton
- 1136. Marie-Line Bobinnec

- 1137. Bernadette Bollengier
- 1138. Guy Godin
- 1139. Svetlana Alexandre
- 1140. Jean Jacques Jacques
- 1141. Patricia Frolleau
- 1142. Joseph Werth
- 1143. Corine Brisbois
- 1144. Sylvie Adrianssens
- 1145. Nathalie Jacquier
- 1146. Jean-Pascal Dobremez
- 1147. Patricia Schneider
- 1148. Viviane Bouttes
- 1149. Colette Monchablon
- 1150. Pierre Brun
- 1151. Joelle Berranger
- 1152. Ralph Studer
- 1153. Eric Hardy
- 1154. Nadine Lefebvre
- 1155. Marie-Christine Ollagnier
- 1156. Isabelle Denoix
- 1157. Jacques Blanc-Garin
- 1158. Joel Le Chanu
- 1159. Marie-Christiane Beaudoux
- 1160. Daniel Rolland
- 1161. Michel Blond
- 1162. Claude Jacques
- 1163. Christian Pareti
- 1164. Samuel Bigotte
- 1165. Marguerite Canet
- 1166. Françoise Etchessahar
- 1167. Nelly Marie Beaudemoulin Fontaine
- 1168. Thierry Durand
- 1169. Anne Gallot
- 1170. Marc Pecot
- 1171. Anne Carpentier
- 1172. Bertrand Gallant
- 1173. Michel Gibert
- 1174. Murielle Schoch
- 1175. Pierre Escarpit
- 1176. Nadine Bichon

- 1177. Carole Huynh
- 1178. Michel Krief
- 1179. Jean-Claude Galou
- 1180. Roxane Sussi
- 1181. Jocelyne Tambareau
- 1182. Jocelyne Bachet
- 1183. Michel Rioche
- 1184. Marie-Cécile Augeai
- 1185. Gérard Bôle Du Chaumont
- 1186. Olivier Masselot
- 1187. Franck Covello
- 1188. Christiane Barounas
- 1189. Guy Bourdeau
- 1190. Cédric Tessier
- 1191. Clémentine Amouroux
- 1192. Jean-Christophe Pazzottu
- 1193. Marie Staub
- 1194. Béatrice Kirch
- 1195. Michel Laloux
- 1196. Patrick Gorius-Castel
- 1197. Pane Angeline
- 1198. Agnès Thierry
- 1199. Christiane Wernert
- 1200. Pascal Furnion
- 1201. Veronique Carminati
- 1202. Jean-François Gros
- 1203. Nathalie Bellet
- 1204. Jean Garnier
- 1205. Elisabeth Keller
- 1206. Esther Gerard
- 1207. Jean Paul Reymond
- 1208. Dominique Teot
- 1209. Valerie Dessay
- 1210. Catherine Cornu
- 1211. Frédéric Lefeuvre
- 1212. Maurice Burnet
- 1213. Patrice Gardet
- 1214. Anne-Catherine Carega
- 1215. Yvette Guyot
- 1216. Nicole Roussin

- 1217. Alix Daujat
- 1218. Caroline Henry
- 1219. Martine Bourgarel
- 1220. Fabienne Rubin
- 1221. Roland Leemans
- 1222. Roger Michaut
- 1223. Ghislaine Waringo
- 1224. Dominique Ribeiro
- 1225. Marie-Claire Fourcade
- 1226. Laurent Anney Tietto
- 1227. Chantal Daydé
- 1228. Catherine Gihaut
- 1229. Jean-Pierre Brandt
- 1230. Chantal Mage
- 1231. Patricia Gavini
- 1232. Françoise Kandl
- 1233. Françoise Hoffmann
- 1234. François Lollichon
- 1235. Jeffery Sparling
- 1236. Anne-Marie Duffaux
- 1237. Michèle Manguin
- 1238. Marie-Hélène Potteau
- 1239. Michelle Stoeckel
- 1240. Marie Hurpy
- 1241. Alain Flock
- 1242. Catherine Anouilh
- 1243. Anny Dupré
- 1244. Jean-Pierre Allègre
- 1245. Jean Louis Beaudenon
- 1246. Hubert Lajoye
- 1247. Lilas-M Flandre
- 1248. Catherine Fenie
- 1249. Richard Chotin
- 1250. Lukas Kandl
- 1251. Remi Tournecuillert
- 1252. Régine Poucet
- 1253. Marie-Pierre Fabre
- 1254. Carole Cavanna
- 1255. Florent Gallet
- 1256. Martine Rouch

- 1257. Guillaume Tagnati
- 1258. Gérard Cachau
- 1259. Josette Barbier
- 1260. Sylvie Roumanet
- 1261. Fabien Werner
- 1262. Corinne Keller
- 1263. Unbel Vable
- 1264. Valerie Boyer
- 1265. Claude Desmarie
- 1266. Joel Vincent
- 1267. Nico Sardin
- 1268. Cecile Maynadier
- 1269. Olivier François
- 1270. Alain Bourdon
- 1271. Françoise Meunier
- 1272. Marie Clemence
- 1273. Florence Corboz
- 1274. Olivier Fortoso
- 1275. Nicole Pillon
- 1276. Pascal Chambon
- 1277. Paul Daudin Clavaud
- 1278. Julio Docampo
- 1279. Lionel Cayet
- 1280. Georgantelis Stratos
- 1281. Julie Alavoine
- 1282. Isabelle Saxce
- 1283. Bruno Gregori
- 1284. Laurence Zask
- 1285. Rose-Line Gaillard
- 1286. Françoise Farigole
- 1287. Martine Fleury
- 1288. Christine Taveau
- 1289. Pascal Solignat
- 1290. Lydie Lafaye
- 1291. Chloé Peyrat
- 1292. Marie Thérèse Gaignard
- 1293. Marie Ange Depétris
- 1294. Bruno Barbier
- 1295. Françoise Bonnefoy
- 1296. Elisabeth Palmieri

1297. Maurice Gentil
1298. Chantal Baumann
1299. Josine Lassus
1300. Marie France Tetard
1301. Stephane Pinard
1302. Christian Rothera
1303. Philippe Moulin
1304. Bernard Roue
1305. Ana Martin Tejedor
1306. François-Xavier Brintet
1307. Béatrice Consibeque
1308. Veronique Berthier
1309. Patrice Narbonne
1310. Barbara Schmidt
1311. Christiane Beffort
1312. Cécile Reynard
1313. Daniel Houles
1314. Laurence Le Veel
1315. Alain Costes
1316. Kelig Laperche
1317. Catherine Guenerie
1318. Françoise Poupart
1319. Dominique Pieri
1320. Xavier Bouligaud
1321. Chantal Digeon
1322. Claire Kocab
1323. Salim Zaïda
1324. Daniel Casanova
1325. Marie Elisabeth Guillien
1326. Alain Rosse
1327. Catherine Steinmann
1328. Christian Seehausen
1329. Maya Billet
1330. Neige Achiary
1331. Christiane Blanchemanche
1332. Marie-christine Lelongt
1333. Bernadette Dufour
1334. Jean-Pierre Souverville
1335. Rolande Nayrolles
1336. Nadia Er Rajfi

- 1337. Michel Lafosse
- 1338. Elisabeth Danjean
- 1339. Catherine Duca
- 1340. Christian Bruneau
- 1341. Armelle Martin
- 1342. Dominique Merlot
- 1343. Maria José Martinez
- 1344. Fatima Cardoso
- 1345. Elisabeth Do Truong
- 1346. Emmanuel Gauquelin
- 1347. Isabelle Le Meut
- 1348. Suzette Talmot
- 1349. Claudine Hocquet
- 1350. Sylvie Beaunier
- 1351. Véronique Brard
- 1352. Amélie Tourneux
- 1353. Pierre Brun
- 1354. Josette Jay
- 1355. Anaïs Blais
- 1356. Philippe Menival
- 1357. Lisette Thomas
- 1358. Brigitte Lerminez
- 1359. Jean-Marc Holyst
- 1360. Patricia Rauflet
- 1361. Natalie Schaevers
- 1362. Sabine Reininger
- 1363. Frederique Sompayrac
- 1364. Marie Ber
- 1365. Nelly Naert
- 1366. Karine Faisca
- 1367. Véronique Thomas
- 1368. Marie-Thérèse Vee
- 1369. Jean Millet
- 1370. Véronique Berbach
- 1371. Helene Beauchamps
- 1372. Ginette Menant
- 1373. Sylviane Martin
- 1374. Elisa Winninger
- 1375. Jean Beauchamps
- 1376. Sloven Barono

- 1377. Véronique Gervais
- 1378. Dominique Pourcellié
- 1379. Claudine Candat
- 1380. Daniel Bouteloup
- 1381. Dominique Chartier
- 1382. Alain Stievenard
- 1383. Cécile Charbonnier
- 1384. Debora Poiteaux
- 1385. Maryse Laval
- 1386. Marilyne Leblanc
- 1387. Marie-France Mary
- 1388. Mady Parratte
- 1389. Christelle Le Mouel
- 1390. Pierre Hanselmann
- 1391. Marie-Odile Bossan
- 1392. Yolande Robert
- 1393. Jean Restelli
- 1394. Claude Simon
- 1395. Christian Bernhard
- 1396. Gregory Huselstein
- 1397. Eddie Nunninger
- 1398. Yannick Chastagnier
- 1399. Jean Marie Bichon
- 1400. Elisabeth Dias
- 1401. Nelly Dastugues
- 1402. Evelyne Berthommé
- 1403. Laurence Sergent
- 1404. Evelyne Polart
- 1405. Michel Sandini
- 1406. Delphine Breniere
- 1407. Edith Wendling
- 1408. Claudette Lajoye
- 1409. Sylvie Boitard
- 1410. Joël Mortelé
- 1411. Philippe Tisseyre
- 1412. Jean-Jacques Veyriere
- 1413. Laure Milan
- 1414. Marie Hélène Le Youdec
- 1415. Martine Guillot
- 1416. Emmanuel Louyot

- 1417. Anne Tisseau
- 1418. Serge Amar
- 1419. Thierry Le Youdec
- 1420. Ludwik Dobrzynski
- 1421. Georges Da Costa
- 1422. Christophe Boyer
- 1423. Stéphane Féraud
- 1424. Savine Andry
- 1425. Jean Louis Tennevet
- 1426. Michel Letendre
- 1427. Patricia Thomas
- 1428. Madani Farnou
- 1429. Denis Bedane
- 1430. Véronique Le Gal
- 1431. Ghislaine Noailles
- 1432. Marie Devaux
- 1433. Michel Burlet
- 1434. Marie-Pierre Campredon
- 1435. Ghislaine Thoor
- 1436. Anne-Marie Morvan
- 1437. Arnaud Touffet
- 1438. Françoise Rozier
- 1439. Jerome Jacquet
- 1440. Marianne You
- 1441. Nadia Nique
- 1442. Huguette Allard
- 1443. Loic Brehaut
- 1444. Lydie Mahe
- 1445. Agnes Monbrun
- 1446. Michel Caillet
- 1447. Blandine Roux
- 1448. Hans Delo
- 1449. Hervé Labboz
- 1450. Elisabeth Jaeger
- 1451. Marianne Ducamp
- 1452. Agnes Vaglio
- 1453. Marie-Claude Bertaud
- 1454. Sylvain Bugajski
- 1455. Marysa Deo
- 1456. Brigitte Putoud

- 1457. Brigitte Georget
- 1458. François Bambier
- 1459. Béatrix Vérillaud
- 1460. Nicole Fléchon
- 1461. Alain Joux
- 1462. Monique Vigier
- 1463. Laurent Catherine
- 1464. Josiane Testard
- 1465. Albert Ballet
- 1466. Marie Bougain
- 1467. Christine Corbet
- 1468. Natalia Payrento
- 1469. Herve Dupont
- 1470. Valérie Riesco
- 1471. Fabrice Cauchard
- 1472. Pierre Brongniart
- 1473. Isabelle Garric
- 1474. Pascal Pernet
- 1475. Jocelyne Duarte
- 1476. Alain Yves
- 1477. Claude Lavaud
- 1478. Sabine Duvernoit
- 1479. Pierre Pourtau
- 1480. Jean Paul Naumann
- 1481. Colette Barak
- 1482. Martine Molinari
- 1483. Marie Geoffroy
- 1484. Catherine Roman
- 1485. Isabelle Baugnet
- 1486. Sylviane Revol
- 1487. Lucienne Gérin-Petit
- 1488. Marianne Ryder
- 1489. Brigitte Blondeau
- 1490. Gérald Chagnard
- 1491. Colette Anglada
- 1492. Sylvia Kieffer
- 1493. Denis Barkats
- 1494. Jean-Claude Istil
- 1495. Josiane Watteau
- 1496. Nathalie Fabre

- 1497. Marie-Françoise Pélegry
- 1498. Zeljka Povreslo
- 1499. Cécile Bousquet
- 1500. Berengere Tack
- 1501. Isabelle Bijasson
- 1502. Patrick Boulé
- 1503. Isabelle Duflos
- 1504. Elyette Ben Aych
- 1505. Marie-Alyette Fournel
- 1506. Laurence Levain
- 1507. Isabelle Aubry
- 1508. Christine Billard
- 1509. Martin Soulivet
- 1510. Marie-Christine Rabut
- 1511. Andrée Laffilay
- 1512. Xavier Tanazacq
- 1513. Therese Julia
- 1514. Gérard Laglois
- 1515. Michèle Valentine Guien
- 1516. Martine Michaud
- 1517. Anne Nydegger
- 1518. Anne Tallon
- 1519. Matthieu Husson
- 1520. Alain-Philippe Maniette
- 1521. Vanessa Chauvet
- 1522. Sophie Jacques
- 1523. Didier Montiel
- 1524. Haïganouch Hochorian
- 1525. Anita Comu
- 1526. Agnès Froidevaux
- 1527. Blaise Fontanieu
- 1528. Claude Dollinger
- 1529. Mireille Malo
- 1530. Yves Windels
- 1531. Michelle Aubry
- 1532. Dominique Brangeon
- 1533. Janine Subias
- 1534. Elsa Couturier
- 1535. Jean-Pierre Bailly
- 1536. Robila Aid

- 1537. Françoise Viry
- 1538. Noémie Lecomte
- 1539. Claire Relience
- 1540. Françoise Largier
- 1541. Raymonde Guegan
- 1542. Geneviève De Lacoste
- 1543. Midori Amo
- 1544. Isabelle Weser
- 1545. Helene Hodac
- 1546. Elodie Reynier
- 1547. Claude Boulestin
- 1548. Joël Decobecq
- 1549. Estelle Deroch
- 1550. Pascale Haarscher
- 1551. Katy Ducerf
- 1552. Sandrine Hergic
- 1553. Jo Richard
- 1554. Valérie Etienne
- 1555. Marie-Véronique Desmars
- 1556. Monique Blanchard
- 1557. Valérie Fontaine
- 1558. Christiane Gauche
- 1559. Mary Eau
- 1560. Frederique Thibaudeau
- 1561. Odile Chareyre
- 1562. Michèle Louault
- 1563. Lydia Feodoroff
- 1564. Béatrice Lambert
- 1565. Leslie Lepiller
- 1566. Marie Dorveaux
- 1567. Jean-Michel Peulier
- 1568. Jérôme Delaigue
- 1569. Jacques Deseau
- 1570. Anne Poulard
- 1571. Helene Marchix
- 1572. Catherine Merijon
- 1573. Jean-Christian Autheville
- 1574. Eric Serre
- 1575. Tristan De Mauvaisin
- 1576. Martine Wonner

- 1577. Philippe Lebourg
- 1578. Larbi Meftahi
- 1579. Manu Frangeul
- 1580. Henrik Hoffmann
- 1581. Veronique Nappey
- 1582. Sylvie Aubourg
- 1583. Louisa Colpus
- 1584. Naji Hakim
- 1585. Mary Amour
- 1586. Myriam Van De Vyver
- 1587. Hafida Belgreine
- 1588. Béatrice Raffin
- 1589. Martine Khyzar
- 1590. Carole Bacot
- 1591. Nathalie Demarest
- 1592. Patrice Crosnier
- 1593. Muriel Sablé
- 1594. Emiliano Garcia Gomez
- 1595. Didier Rousset
- 1596. Matthieu Siegrist
- 1597. Marie-Noëlle Genin
- 1598. Éric Labenne-Rougier
- 1599. Marie Laure Gamet
- 1600. Sylvain Christian Bernard
- 1601. Kevin Cassano
- 1602. Micheyle Marlier
- 1603. Sally Alessandrini
- 1604. Christine Lejosne
- 1605. France Cahuzac
- 1606. Hilary Pearson
- 1607. Claudine Lemarchand
- 1608. Daniel Massei
- 1609. Isabelle Faccini
- 1610. Claude Schutt
- 1611. Farah Potier
- 1612. Josiane Filio
- 1613. Cloris Charley
- 1614. Yves Geleff
- 1615. Gérald Hubert
- 1616. Marie-Anne Benedetti

- 1617. Danielle Esteve
- 1618. Philippe Jeunet
- 1619. François Hecquet
- 1620. Valérie Bessiere
- 1621. Chris Mureau
- 1622. Hélène Hardy
- 1623. Fabienne Faguet
- 1624. Sylvie Boisserie
- 1625. Michelle D'astier De La Vigerie
- 1626. Anne Danjoy
- 1627. Dany Semerle
- 1628. Nivoline Saint-Narcisse
- 1629. Shandore Lanza
- 1630. Sylvie Prager Séchaud
- 1631. Nadia-Andre Wuillot
- 1632. Daniel Chardon
- 1633. Catherine Samson
- 1634. Bernard Boudias
- 1635. Alain Bougrier
- 1636. Mickaël Bolle
- 1637. Patricia Chabreuil
- 1638. Fabien Chabreuil
- 1639. Jean Louis Fournier
- 1640. Mohamed Aadaoui
- 1641. Geneviève Pagnier
- 1642. Lucien Ajax
- 1643. Paule Bichi
- 1644. Brigitte Laugier
- 1645. Evelyne Robert-Traeger
- 1646. Agnès Besanger
- 1647. Francis Garghentnini
- 1648. Françoise Lecomte
- 1649. Marie Helene Laborde
- 1650. Solange Magenthies
- 1651. Véronique Ratel
- 1652. Andrée Agostinucci
- 1653. Evelyne Bourguet
- 1654. Roland Delacretaz
- 1655. Lucienne Foucras
- 1656. Patricia Salmon

- 1657. Louis Faivre
- 1658. Rachel Ait-Chikh
- 1659. Anne-Marie Septfonds
- 1660. Claire Leboutet
- 1661. Dominique Ottavi
- 1662. Jerome Peccini
- 1663. David Broman
- 1664. Carine Lis
- 1665. Britt Lysaa
- 1666. Laurence Francqueville
- 1667. Sophie Garcia
- 1668. Christian Leiber
- 1669. Yves Le Moullac
- 1670. Ghislaine Mercier
- 1671. Agnès Sautereau
- 1672. Madeleine Faivre
- 1673. Jean-Louis Guibert
- 1674. Antoine Servonnat
- 1675. Patrice Renaudot
- 1676. Bachir Chabou
- 1677. Sylvie Baechli
- 1678. Jean Paul Labrousse
- 1679. Anna Messina
- 1680. Jacques Rousset
- 1681. Chloé Rosa
- 1682. Anthony Dumas
- 1683. Dominique Hardy
- 1684. Annie Lonchamp
- 1685. Maurice Mourier
- 1686. Jean Louis Scesa
- 1687. Anne-Laurence Imhof
- 1688. Garcin Michèle
- 1689. Serge Kernilis
- 1690. Thierry Huré
- 1691. Sylvain Jeanneaux
- 1692. Claire Forin
- 1693. Jézaelle Scolari
- 1694. Jean-Claude Fumey
- 1695. Chrys Jahan
- 1696. Françoise Pinault

- 1697. Marie Claude Morel
- 1698. Isabelle Gabas
- 1699. Aurelia Parrington
- 1700. Amélie Augros
- 1701. Jean-Charles Guinet
- 1702. Bruno Mathieu
- 1703. Joséphine Graveline
- 1704. Nathalie Laurens
- 1705. Françoise Marechal
- 1706. Bernard Alle
- 1707. Christian Scheidecker
- 1708. Marie Morel
- 1709. Jean-Michel Tursky
- 1710. Danielle Ubéda
- 1711. Christophe Tessier
- 1712. Jean Claude Jasinski
- 1713. Roseline Lievre
- 1714. Marcel Sangior
- 1715. Thomas Loïselle
- 1716. Claude Perramond
- 1717. Xavier Salmon
- 1718. Denis Perramond
- 1719. Denis Giscos
- 1720. Dominique Niot
- 1721. Monique Bargigli
- 1722. Hélène Geffroy
- 1723. Jean-François Morel
- 1724. Claude Bonnefoy
- 1725. Ghislaine Toury
- 1726. Claudine Jourdan
- 1727. Gilles Marietta
- 1728. Philippe Muhlhoff
- 1729. Christine Marzolf
- 1730. Helena Ceulemans
- 1731. Claudine Krattinger
- 1732. Jocelyne Rampon
- 1733. Marie-Annik Gille
- 1734. Dorothée Rimlinger
- 1735. Monique Tringali
- 1736. Josiane Tanter

- 1737. Maurice David
- 1738. Sarah Lucas
- 1739. Marie-Cecile Nolte
- 1740. Catherine Naivin
- 1741. Catherine Vallet
- 1742. Simon Rey-Dorene
- 1743. Sylvie Alonso
- 1744. Vincent Cainaud
- 1745. Chantal Michelin
- 1746. Felisa Menard
- 1747. Christian De La Forest Divonne
- 1748. Jean-Luc Janszen
- 1749. Serg Vavino
- 1750. Nicole Dispa
- 1751. Jean-Pierre Guérin
- 1752. Anna Holysz
- 1753. Thierry Nicolle
- 1754. Mary Wullens
- 1755. Olivier Jackson
- 1756. Hervé Clémenceau
- 1757. André Grisot
- 1758. Adèle Tschan
- 1759. André Rojon
- 1760. Antoinette Costa
- 1761. Nathalie Chantrel
- 1762. Jimmy Laigle
- 1763. Joël Louvet
- 1764. Ghyslaine Znidaric
- 1765. Bruno Allard
- 1766. Philippe Publier
- 1767. Annemarie Abi Assi
- 1768. Christine Chauvet
- 1769. Anne-Marie Schoenzetter
- 1770. Carine Barré
- 1771. Sabrina Chhung
- 1772. Fanny Ecochard
- 1773. Elisabeth Hude
- 1774. Laurence Fréville
- 1775. Michel Saboul
- 1776. Monique Riviere

- 1777. Danièle Augé
- 1778. Justine Collomb
- 1779. Florence Baille
- 1780. Isabelle Maréchal
- 1781. Caroline Ragot
- 1782. Marianick Langlois
- 1783. Catherine Trolez
- 1784. Laurence Nicaud
- 1785. Mireille Lintz
- 1786. Françoise Vantard
- 1787. Marie Evin
- 1788. Corine Witczak
- 1789. Marie Josse
- 1790. Myriane Boucher
- 1791. Daniel Witczak
- 1792. Christian Tournoux
- 1793. Mariejoseph Grange
- 1794. Aude Vincent
- 1795. Bertrand Mathy
- 1796. Anne Moreau
- 1797. Jean Michel Kiachko
- 1798. Philippe Blanc
- 1799. Noëlle Martin
- 1800. Jacques Dussuyer
- 1801. Olivier Brouillard
- 1802. Françoise Arbet
- 1803. Jean Claude Normant
- 1804. Antoine Carlier
- 1805. Rémi Florian
- 1806. Dominique Valla
- 1807. Marceau Biol
- 1808. Auguste Geerlings
- 1809. Antonio Sanches
- 1810. Claude Turle
- 1811. Michel Moyon
- 1812. Roseline Almira
- 1813. Marie Claire Prince Agbodjan
- 1814. Marcelle Loton
- 1815. Emilie Blanchard
- 1816. Gérard Boirivant

- 1817. Eliane Obrecht-Laurenci
- 1818. Ghyslaine Vignol
- 1819. Bernard Dubois
- 1820. Diana Cayre
- 1821. Christine Isnard
- 1822. Thérèse Camberlin
- 1823. Aimée Mandon
- 1824. Marie Camus
- 1825. Hervé Tringali
- 1826. Appasamy Murugaiyan
- 1827. Marie Bonhomme
- 1828. Myriam Mercier
- 1829. Gilles Pradier
- 1830. Pierre Mathaut
- 1831. Myriam Siron
- 1832. Fabienne De Palma
- 1833. Alain Daffy
- 1834. Jean Luc Suid
- 1835. Nadine Folgado
- 1836. Cyril Maroleau
- 1837. Philippe Cousot
- 1838. Corinne Houdart
- 1839. Joel Laroque
- 1840. Frédéric Gana
- 1841. Brigitte Vernel
- 1842. Patrick Lauze
- 1843. Chantal Steverlynck
- 1844. Christine Besancon
- 1845. Anne Catherine Martin
- 1846. Marie Chaves
- 1847. Nathalie Ribeyrolles
- 1848. Blandine Gohard
- 1849. Sylvette Perez Bodin
- 1850. Catherine Pellerin
- 1851. Carole Maertens
- 1852. Anne-Marie Cayron
- 1853. Eric Hallé
- 1854. Micheline Jacquemin
- 1855. Alain Carbonnelle
- 1856. Michel Durand

- 1857. Nicole Bauer
- 1858. Paul Bellot
- 1859. Eliane Papillon Le Noc
- 1860. Bernadette Debard
- 1861. Vero Guillet
- 1862. Isabelle Bourrié
- 1863. Gaelle Bauer
- 1864. Marie-Odile Gaud
- 1865. Chantal Martin
- 1866. Ginette Piffeteau
- 1867. Nicole Dupont
- 1868. Michel Coupat
- 1869. Marc Le Gac
- 1870. Anne Villeneuve
- 1871. Chantal Bruno
- 1872. Mireille Millou
- 1873. Sylvie Marrasant
- 1874. Corinne Durand
- 1875. Simon Da Costa
- 1876. Monique Fischer
- 1877. Dominique Olliver
- 1878. Stefano Bornowsky-Calvetto
- 1879. François Carrara
- 1880. Dominique Pierrat
- 1881. Ghislaine Debouche
- 1882. Alix Guillot
- 1883. Martine Vanlieff
- 1884. Corentin Le Bail
- 1885. Chrystèle Tropée
- 1886. Jean Claude Fournier
- 1887. Odile De Saint Loup
- 1888. Marie-Madeleine Grotte
- 1889. Anne Marie Merard
- 1890. Brigitte Sicard
- 1891. Victoria Devos
- 1892. Jean-Claude Vautey
- 1893. Guy Ripoll
- 1894. Isabelle Nonain
- 1895. Cédric Beucher
- 1896. Antoine Chevalier

1897. Nicole Lavergne
1898. Armelle Féral
1899. Isabelle Altimir
1900. Michèle Segura
1901. Christine Huerre
1902. Michel Christmann
1903. Nathalie Manceron
1904. Victoria Pozos
1905. Maryse Bare
1906. Davy Martin
1907. Christine Ehrhart
1908. Joëlle Caspani-Quinton
1909. Marie Christine Damian-Farjot
1910. Dina Gaudier
1911. Patrick Goument
1912. Isabelle Despeyroux
1913. Emilie Mugabo
1914. Mic Girard
1915. Patricia Petry
1916. Franck Choain
1917. Alexandre Lizot
1918. Noemie Jublier
1919. Anne Segouat
1920. Philippe Philippe
1921. Sylvie Risacher
1922. Mireille Erny
1923. Francis Thureau
1924. Jean-Jacques Fouchet
1925. Chantal Audivert
1926. Karine Chemin
1927. Michèle Bolland
1928. Isabelle Caron
1929. Laurence Boutet
1930. Maryse Broche
1931. Yvette Cecchin
1932. Brigitte Bordas
1933. Isabelle Perrin
1934. Serge Desailly
1935. Sabine Jorba
1936. Arnaud Garcin

- 1937. Catherine Van Der Ploeg
- 1938. Claude Rive
- 1939. Alice Bujon
- 1940. Jean-Michel Dariosecq
- 1941. Francoise Janin
- 1942. Françoise Renault
- 1943. Marie Elyse Exbrayat
- 1944. Genevieve Quelin
- 1945. Roger Barbier
- 1946. Patricia Nouvel
- 1947. Rachid El Alaoui
- 1948. Philippe Pleuvry
- 1949. Ann Brouca
- 1950. Marie Hélène Baumier
- 1951. Jean-François Drouet
- 1952. Claire Pelaprat
- 1953. Josiane Almeras
- 1954. Dilwyn Lalaouna
- 1955. Cécile Houdelot
- 1956. Michèle Rousseau
- 1957. Daniel Dahler
- 1958. Huguette Bonomi
- 1959. Michele Guyon
- 1960. Laurence De Sainte-Croix
- 1961. Mélanie Vatinel
- 1962. Michel Mencaglia
- 1963. Jean Marc Schinckel
- 1964. Christian Fontaine
- 1965. Eric Poumeyrol
- 1966. Yvonne Duvernay
- 1967. Arnaud Le Griel
- 1968. Nicole Hardy
- 1969. Damien Cé
- 1970. Lydie Papet
- 1971. Michael Mayer
- 1972. Frédéric Poulet
- 1973. Martine Pigot
- 1974. Claire Pichon
- 1975. Cecile Mencaglia
- 1976. Louis Benoist

- 1977. Jacqueline Deillas
- 1978. Raymond Long
- 1979. Eric Lespinasse
- 1980. Patricia Beaunier
- 1981. Françoise Epailly
- 1982. Agnès Florian
- 1983. Marie-Christine Lebreton
- 1984. Odile Brito
- 1985. Françoise Tisserant
- 1986. Marie-Caroline Nicolas
- 1987. Stéphane Pierrat
- 1988. Gérard Vaixelfisch
- 1989. Mathilde Taffin
- 1990. Monique Beaucoudray
- 1991. Françoise Hervé
- 1992. Danièle Gellée
- 1993. Adrienne Pacitti
- 1994. Isabelle Verdier
- 1995. Sylvie Forestier
- 1996. Bernadette Victor
- 1997. Xavier Decrop
- 1998. Denis Arnould
- 1999. Amanda Gardone
- 2000. Françoise David
- 2001. Martine Vandembroucq
- 2002. Michèle Herrmann
- 2003. Julie Gaffarel
- 2004. Brigitte Wyckaert
- 2005. Jacqueline Nouaillac
- 2006. Brigitte Lo Re
- 2007. Lydia Charrier
- 2008. Philippe Sebban
- 2009. Karine Sfez
- 2010. Geneviève Delahaie
- 2011. Maud Berton
- 2012. Pascal Cusin
- 2013. Dominique Prost
- 2014. Claudine Hébrard
- 2015. Emmanuelle Lefevre
- 2016. Jacques Checchi

- 2017. Marie José Chauby
- 2018. Claire Rebert
- 2019. Isabelle Perrier
- 2020. Sylvie Fraval
- 2021. Christine Sicard
- 2022. Anna Bouthier
- 2023. Pierre-Olivier Lattion
- 2024. Blandine Schmitt
- 2025. Chantal Cordier
- 2026. Jamel Moustaphe
- 2027. Tamar Souid
- 2028. Anne Jacquin
- 2029. Muriel Gruszka
- 2030. Agathe Tourenne
- 2031. Doris Cano
- 2032. Veronique Garas
- 2033. Michel Goutchtat
- 2034. Béatrice Robyn
- 2035. Paul Petit
- 2036. Cathedrale Bresch
- 2037. Sophie Dubé
- 2038. Bernard Guillaume
- 2039. Monique Niclot
- 2040. Nicolas Traon
- 2041. Brigitte Demars
- 2042. Michèle-Françoise Tartier
- 2043. Guy Fara
- 2044. Chantal Muller
- 2045. Paul Bousquet
- 2046. Richard Cross
- 2047. Philippe Houssin
- 2048. Isabelle Fuerxer
- 2049. Eric Laurent
- 2050. Antoine Schoenauer
- 2051. Jeanne Chretien
- 2052. Fabienne Consoli
- 2053. Agnès Le Dortz
- 2054. Therese Tetu
- 2055. Philippe Holay
- 2056. Alexandra Carrasco-Rahal

- 2057. Cédric Tschamber
- 2058. Pierre Klugé
- 2059. Chantal Francastel
- 2060. Thierry Ballaud
- 2061. Juliette Goutchtat
- 2062. Elsa Vaudaine
- 2063. Anne Noubel
- 2064. Yves Carrière
- 2065. Susi Berger
- 2066. Corinne Thomas
- 2067. Carmen Romero
- 2068. Patricia De Pas
- 2069. Mireille Potier
- 2070. Florence Chamalot
- 2071. Patricia Nagler
- 2072. Loic Sallet
- 2073. Marie-Pia Gobaille
- 2074. Sabine Le Clerc Pesle
- 2075. Jean-François Lebret
- 2076. Michel Gerard
- 2077. Elisa Rucci
- 2078. Josiane Vivier
- 2079. Sandrine Petiot
- 2080. Florence Malafosse
- 2081. Mathieu Houte
- 2082. Fabrice Barbarit
- 2083. Alain Grollier
- 2084. Bernard Stock
- 2085. Claudine Delangre
- 2086. Patricia Fioux
- 2087. Alexandra Pawlowski
- 2088. Tanguy Bambier
- 2089. Edith Vandenberghe
- 2090. Armelle Caudal
- 2091. Brigitte Iirilli
- 2092. Eliane Giffard
- 2093. Cécile Le Péchon
- 2094. Yolande Bellonte
- 2095. Aline Malardé
- 2096. Jacqueline Flinois

- 2097. Arnaud Babillon
- 2098. Yolande Mermin
- 2099. Chantal Chaminade
- 2100. Patricia Marquet
- 2101. Christian Bitschene
- 2102. Rene Pateau
- 2103. Agnès Rouaix
- 2104. Christine Hénot
- 2105. Martial Région
- 2106. Daniel Knecht
- 2107. Alain Thomas
- 2108. Valérie Grégoire
- 2109. Jeannine Montoriol
- 2110. Florence Coppi
- 2111. Guy Nuber
- 2112. Yasmina Boukhatem
- 2113. Michel Lecureur
- 2114. Annie Olivard
- 2115. Jean Huchet
- 2116. Robert Zimmer
- 2117. Gabrielle Ingouff
- 2118. Arlot Jeanine
- 2119. Hélène Rousset
- 2120. Reino Lehtinen
- 2121. Jean-Pierre Lebrun
- 2122. Jean-Louis Dellys
- 2123. Florence Arbez
- 2124. Sandrine Derler
- 2125. Maryse Fourcade
- 2126. Odile Peeters Perrin
- 2127. Joele Drouet
- 2128. Renaud Gillet
- 2129. Christian Breuer
- 2130. Vincent Kieffer
- 2131. Martine Chevalier
- 2132. Annie Coquard
- 2133. Renée Vandewiele Chatellier
- 2134. Gaelle Desmoriaux
- 2135. Sophie Mary
- 2136. Jérôme Dugast

- 2137. Marie Bargue
- 2138. Anne Marie Monet
- 2139. Sylvie Gignoux
- 2140. Cyrille Cinque
- 2141. Josette Petiteau
- 2142. Eve Bussu
- 2143. Magalie Abenza
- 2144. Andree Berthail
- 2145. Mohamed Yahia
- 2146. Laure Gouliardon
- 2147. Maryse Jambut
- 2148. Claudie Kameneff
- 2149. Monique Vallée
- 2150. Chantal Seck
- 2151. Isabelle Gambet
- 2152. Dominique Bristout
- 2153. Hélène Passeron
- 2154. Nelly Guilbert
- 2155. Sylviane Pham
- 2156. Delphine Mira
- 2157. Sophie Letellier
- 2158. Cecile Esselin
- 2159. Sibylle Sho
- 2160. Evelyne Paret
- 2161. Theo Fahrner
- 2162. Florent Rinaldi
- 2163. Jocelyne Tramon
- 2164. Franck Labeyrie
- 2165. Claudine Rubiella
- 2166. Anne Poivert
- 2167. Mireille Chieu
- 2168. Emmy Levy
- 2169. Françoise Bretagnolle
- 2170. Anne Laure Bret
- 2171. Catherine Dillies
- 2172. Dominique Berthault
- 2173. Ingrid Giacobbi
- 2174. Françoise Hulin
- 2175. Yvette Claveranne
- 2176. Patrice Lelievre

- 2177. Brigitte Groh
- 2178. Catherine Saintot
- 2179. Dominique Kuhn
- 2180. Christine Saint Dizier
- 2181. Anne Lespiaucq
- 2182. Martiny Saintilan
- 2183. Christine De La Motte
- 2184. Françoise Croisy
- 2185. Dominique Hunka Gely
- 2186. Dominique Bertram
- 2187. Claude Delage
- 2188. Rémi Poinas
- 2189. Elsa Thomasson
- 2190. Daniel Vialleville
- 2191. Yves Beaud
- 2192. Marie-Line Vaxelaire
- 2193. Maya Dubreuil
- 2194. Bernard Duboc
- 2195. Elisabeth Langfeldt
- 2196. Jacques Gonzalez
- 2197. Marie-Claude Chantrel
- 2198. Pierre Sable
- 2199. Françoise Hubert
- 2200. Jeff Scherrer
- 2201. Rozenn Evain
- 2202. Sheila Spencer
- 2203. Eliane Roche
- 2204. Robert Hamelin
- 2205. Mael Boureux
- 2206. Hugues Hollenstein
- 2207. Nicole Devaux
- 2208. Sophie Barthel
- 2209. Gilles Monteil
- 2210. Anne Claeys
- 2211. Carol Mahin
- 2212. Jacques Besson
- 2213. Michèle Bruet
- 2214. Marie Helene Mazo
- 2215. Marylène Lorans
- 2216. Jean-Luc Schloeder

- 2217. Colette Romain
- 2218. Josiane Morris
- 2219. Michel Mosnier
- 2220. Dominique Gayou
- 2221. Annie Logli
- 2222. Frédéric Georges
- 2223. Tanguy Lunven
- 2224. Pierrette Leray
- 2225. Patrick Annett
- 2226. Anne Paget
- 2227. Pascal Chantaz
- 2228. Nathalie Toueille
- 2229. Olivier Tassel
- 2230. Damien Cauvard
- 2231. Henri Schmeltz
- 2232. Francis Collin
- 2233. Charlotte Jullien
- 2234. Nelly Fouks
- 2235. Sophie Ducas
- 2236. Christiane Goyu
- 2237. Helene Crouzet
- 2238. Josaline Fourgaut
- 2239. Corinne Moura
- 2240. Nicole Martinez
- 2241. Paola Christine Nieto
- 2242. Erika Tomas
- 2243. Cyril Kocab
- 2244. Eva Florenstam
- 2245. Catherine Prevot
- 2246. Marcel Teboul
- 2247. Christiane Reltienne
- 2248. Muriel Picard
- 2249. Patrice Thuault
- 2250. Marie Biard
- 2251. Josette Roy
- 2252. Marie Chozenon
- 2253. Catherine Martin
- 2254. Marc Dalbanne
- 2255. Christine Noulez
- 2256. Valerie Bazin

- 2257. Céline Gaymard
- 2258. Pierre Meillassoux
- 2259. Élisabeth Oliveira
- 2260. Lyliane Battiato
- 2261. Nathalie Skogland
- 2262. Jocelyne Marechal
- 2263. Pascale Radovic
- 2264. Bruno Lizzi
- 2265. Brigitte Azinala
- 2266. Catherine Florin
- 2267. Jean Luc Demeure
- 2268. Sandra Stefanelli
- 2269. Ghislaine Brovelli
- 2270. Maryse Mazieres
- 2271. Laurence Docquier
- 2272. Bianca David
- 2273. Sylvaine Arnaud
- 2274. Hélène Le Meur
- 2275. Gilliane Le Gallic
- 2276. Éric Ruffet
- 2277. Emmanuel Quinquet
- 2278. Dominique Cauquil
- 2279. Guy Avril
- 2280. Nancy Rocchini
- 2281. Sylvie Dittiere
- 2282. Malou Le Palabe
- 2283. Marie Leroy
- 2284. Aimée Sérougne
- 2285. Eliane Antoine
- 2286. Catherine Huré
- 2287. Pierre-Yves Martin
- 2288. Philippe Bos
- 2289. Pierre Boudart
- 2290. Marlène Maurel
- 2291. Christophe Rocaboy
- 2292. Patrick Magnier
- 2293. Anna Lauwers
- 2294. Dominique Weicheldinger
- 2295. Marcelle Maillet
- 2296. Arielle Jusselle

- 2297. Florence Guittonny
- 2298. Serge Guittonny
- 2299. Marie-Christine Grousson
- 2300. Martine Rumeau
- 2301. Rose-Marie Marcet
- 2302. Martine Ballant
- 2303. Marie José Lacave
- 2304. Delphine Lamotte
- 2305. Philippe Fahrner
- 2306. Nathalie Turbeaux
- 2307. Hervé Turbeaux
- 2308. Sebastien Anest
- 2309. Rei Matsumoto
- 2310. Françoise Fourtalin
- 2311. Annie Barthet
- 2312. Françoise Ereseo Grimaldi
- 2313. Marianne Quiquandon
- 2314. Pierrette Syllebranque
- 2315. Marie-Christine Rocca
- 2316. Valérie Canivet
- 2317. Christophe Bourgois
- 2318. America Jackson
- 2319. Charles Henri Oudart
- 2320. Martine Meillan
- 2321. Slimane Bey
- 2322. Hades Terre
- 2323. Françoise Deluzarche
- 2324. Marie-Antoinette Tournemire
- 2325. Françoise Roudaut
- 2326. Gil Guéret
- 2327. Jacques Morel
- 2328. Francis Cassen
- 2329. Nico D Espagnac
- 2330. Cécile Arthus
- 2331. Géraldine Victoir
- 2332. Gérard Knibbe
- 2333. Maryline Renaut
- 2334. Pierre Perriquet
- 2335. Amelie Nouals
- 2336. Marie-Helene Giroud

- 2337. Jean-Michel Bonne
- 2338. Patrick Regnier
- 2339. Sylvie Verschoote
- 2340. Jean Claude Darchivio
- 2341. Bruno Lagarde
- 2342. Annick Dollo-Koller
- 2343. Isabelle Kern
- 2344. Virginie Bouille
- 2345. Solenn Guerrier
- 2346. Thomas Sallé
- 2347. Françoise Dufour
- 2348. Françoise Goyard
- 2349. Michael Lecuivre
- 2350. Samra Bouazza
- 2351. Jean Dobremez
- 2352. Chantal Savina
- 2353. Corine Espinose
- 2354. Maryline Allano
- 2355. Espérance Bidaud
- 2356. Arlette Dupont
- 2357. Catherine Vasseur
- 2358. Xavier Vasseur
- 2359. Catherine Manfredi
- 2360. Isabelle Foucher
- 2361. Christine Bourgeois
- 2362. Jean Louis Garrigo
- 2363. Françoise Couttier
- 2364. Genevieve Philippot
- 2365. Cyrielle Weber
- 2366. Kathalyne Ruhl
- 2367. Arnault Dereux
- 2368. Ghislaine Faure
- 2369. Yves Donet
- 2370. Claudine Cornier
- 2371. Véronique Barbaza
- 2372. Véronique Sanjuan
- 2373. Gilbert Brunel
- 2374. Christine Brunel
- 2375. Olivia Lesur
- 2376. Elisabeth Roukhadzé

- 2377. Françoise Crassant
- 2378. Bruno Schmidt
- 2379. Isabelle Guyard
- 2380. Bernadette Grelier
- 2381. Gaëlle Vandemeulebroecke
- 2382. Christine Mennesson
- 2383. Anne-Marie Durand
- 2384. Joelle Sentourens
- 2385. Nicolas Aizin
- 2386. Gilles Roth
- 2387. Jean-Yves Dorvault
- 2388. Flore De Sevin
- 2389. Vincent Grelier
- 2390. Patricia Provost
- 2391. Anne Flamand
- 2392. Martine Destandau
- 2393. Vincent Bourret
- 2394. Joëlle Weber
- 2395. Nadia Debreuil
- 2396. Chantal Rojas
- 2397. Albert Rabasse
- 2398. Philippe Romand
- 2399. Yumi Kawahara
- 2400. Martine Forque
- 2401. Noëlle Baud
- 2402. Quentin Fahrner
- 2403. Christian Barat
- 2404. Pearl Lopez
- 2405. Keran Liodas
- 2406. Martine Genre
- 2407. Dominique Tisserand
- 2408. Anne-Marie Guebhard
- 2409. William Brossard
- 2410. Anne Communal
- 2411. Michel Parra
- 2412. Catherine Crenais Faitg
- 2413. Patrick Nonclercq
- 2414. Marion Beaurain
- 2415. Fabrice Dieuseyre
- 2416. Marie-Françoise Brasselet

- 2417. Annick Grisot
- 2418. Fabrice Geny
- 2419. Antoine Siaux
- 2420. Carolyn Garcin
- 2421. Elisabeth Reynaud
- 2422. Françoise Vantard
- 2423. Gerald Jumentier
- 2424. Giannino Taraborrelli
- 2425. Muriel Arnoult
- 2426. Marie Therese Santos
- 2427. Philippe Frequelin
- 2428. Marie-Claire Lamy
- 2429. Michel Martorell
- 2430. Marie-José Cullet
- 2431. Marc Dumont
- 2432. Claudine Lapierre
- 2433. Jacqueline Aliouche
- 2434. François Robet
- 2435. Odile Martinet
- 2436. Marie-Noëlle Torlet
- 2437. Marie-Jeanne Cruchon-Dupeyrat
- 2438. Martine Hamon
- 2439. Patrice Gras
- 2440. Lise Servat
- 2441. Virginie Aumond
- 2442. Lydia Gleyses
- 2443. Patricia Pedron
- 2444. Yves Marie Colliez
- 2445. Arlette Triolaire
- 2446. Jeanne Petitier
- 2447. Christelle Louis
- 2448. Nathalie Gaspard
- 2449. Marie-Léa Jimenez
- 2450. Agnès Descollonges
- 2451. Martine Merour
- 2452. Odile Esteva
- 2453. Dominique Beuve
- 2454. Catherine Padellec
- 2455. Marie Dulou
- 2456. Sylvie Neuhuys

- 2457. Dominique Allemann
- 2458. Marjolaine Camus
- 2459. Claude Allard
- 2460. Valérie Coste
- 2461. Cathy Rebotton
- 2462. Brigitte Duriez
- 2463. Annette Caratori
- 2464. Mauricette Agnelli
- 2465. Isabelle Lacheze
- 2466. Denis Mazaud
- 2467. Desgrais Armelle
- 2468. Gilles Allory
- 2469. Cherif Aitaddi
- 2470. Michèle Ponsard
- 2471. Matthieu Petit
- 2472. Elise Boucly
- 2473. Aek Kouini
- 2474. Thierry Savoyen
- 2475. Alina Roubin
- 2476. Gilles Mialon
- 2477. Anne Esteva
- 2478. Alphonse Giordano
- 2479. René-Jean Blein
- 2480. Nicole Studer
- 2481. Annie Sacristain
- 2482. Andre Saria
- 2483. Odile Fage
- 2484. Isabelle Tomas
- 2485. Florence Saintilan
- 2486. Thomas Fernique
- 2487. Marie-Lise Belliot
- 2488. Elizabeth Chafer
- 2489. Pierre Coiffait
- 2490. Didier Poncet
- 2491. Joelle Gramondi
- 2492. Hannelore Barbotin
- 2493. Caroline Vaudou
- 2494. Françoise Revellat
- 2495. Christiane Lhoste
- 2496. Pia Lutier

- 2497. Chantal Cartron
- 2498. Nicolas Poltzien
- 2499. Jacques Martin
- 2500. Thierry De Givry
- 2501. Bruno Spagnoli
- 2502. Franca Lombardi
- 2503. Jean Elyovics
- 2504. Herve Leroy
- 2505. Olive Millet
- 2506. Marie Hel
- 2507. Yann Pointhiere
- 2508. Isabelle Marchand
- 2509. Julien Feignon
- 2510. Fariba Laubscher
- 2511. Alain Ségelle
- 2512. Virginie Maillard
- 2513. Isabelle Rebreyend
- 2514. Lo Moulis
- 2515. Alexandre Chuat
- 2516. Hélène Martin-Birsinger
- 2517. Valérie Garros
- 2518. Ghyslain Guichard
- 2519. Valerie Boyer
- 2520. Daniel Salefran
- 2521. Janine Comtois
- 2522. Alain Sudrie
- 2523. Yves Chautard
- 2524. Myriam Leneveu
- 2525. Joelle Soyer
- 2526. Angeles Duque
- 2527. Andre Bonneau
- 2528. Vincent Ballet
- 2529. Régine Riboreau
- 2530. Pierre Mante
- 2531. Evelyne Striff
- 2532. Guy Girard
- 2533. Roseline Mertz
- 2534. Marie Celine Fath
- 2535. Alain Arazi
- 2536. Francoise Del Amo

- 2537. Gisèle Le Cloarec
- 2538. Noel Mallet
- 2539. Marie Eveno
- 2540. Manon Prévost
- 2541. Muriel Berson
- 2542. Christophe Aronica
- 2543. Fabienne Falhun
- 2544. Fabrice Cognet
- 2545. Anne-Laure Terrier
- 2546. Marie De Livonnière
- 2547. Francoise Simon
- 2548. Damien Mansion
- 2549. Denise Januel
- 2550. Dominique Desquets
- 2551. Alexandra Beaudoin
- 2552. Sylvie Schleich
- 2553. Violaine Gauquelin
- 2554. Anne-Cécile Bideau
- 2555. Marijke Fonteneau
- 2556. Odile Bouclet
- 2557. Danielle Huguet
- 2558. Patricia Jouan
- 2559. Claire Cheminaud
- 2560. Jean Beaudoin
- 2561. Jean-Paul Jansen
- 2562. Raymond Chaussin
- 2563. Guy Merlin
- 2564. Louissette Masuy
- 2565. Allan Carrasco
- 2566. Stephan Besson
- 2567. Christiane Tarot
- 2568. Myra Ebenstein
- 2569. Hervé Raffaeli
- 2570. Joséphine Hermans
- 2571. Anne Charrière
- 2572. Philippe Pèlerin
- 2573. Isabelle Perrier
- 2574. Line Taillade
- 2575. Huguette Tanchoux
- 2576. Christiane Taesch

- 2577. Nicolas Raulin
- 2578. Francine Pierre
- 2579. Christiane Prevot
- 2580. Marc-Antoine Mariani
- 2581. Cyril Mossé
- 2582. Didier Gicquel
- 2583. Pierre-Jean Martines
- 2584. Pascale Barbier
- 2585. Henri Sene
- 2586. Michel Le Roux
- 2587. Marlene Biziou
- 2588. Anne-Marie Derbent
- 2589. Lysiane Soude
- 2590. Annick Jahan
- 2591. Jean-Jacques Thepaut
- 2592. Jean-Marie Lupart
- 2593. Maurizio Pierangeli
- 2594. Philippe Magnes
- 2595. Marguerite Fritz
- 2596. Bernard Molliex
- 2597. Gilles Septier
- 2598. Jean Paul Papin
- 2599. Debora Sanchez
- 2600. Yves Limoge
- 2601. Marie-Louise Moretti
- 2602. Yves Chapelain
- 2603. Françoise Chouik
- 2604. Joelle Francou
- 2605. Véronique Boulen
- 2606. Alain Libeaut
- 2607. Rachel Atmani
- 2608. Jacqueline Andre
- 2609. Catherine Rusquet
- 2610. Jiline Croze
- 2611. Catherine Cossin
- 2612. Isabelle Thébault
- 2613. Muriel Herbin
- 2614. Bernadette Boyer
- 2615. Serge Fiumefreddo
- 2616. Malène Dusseaux

- 2617. Jean-Jacques Gonella
- 2618. Fanny Deschamps
- 2619. France Prince
- 2620. Frédéric Ughetto
- 2621. Nadine Pelletier-Niel
- 2622. Elisabeth Ferolles
- 2623. Marie Laure Rousseau
- 2624. Pascal Bussy
- 2625. Joelle Bednarski
- 2626. Catherine Long
- 2627. Brigitte Martinant
- 2628. Andriana Kolios
- 2629. Sonia Simon
- 2630. Frédérique Lagier
- 2631. Serge Grenard
- 2632. Sébastien Watteau
- 2633. Lionel Torrens
- 2634. Yannick Bruneton
- 2635. Rose Marie Banicevic
- 2636. Cyrille Dormieu
- 2637. Rachel Chaigneau
- 2638. Salim Ettani
- 2639. J-Pierre Auffret
- 2640. Chantal Bouché
- 2641. Christine Josselin
- 2642. Frédéric Long
- 2643. Monique Cheruy
- 2644. Monique Peuziat
- 2645. Nathalie Caradot
- 2646. Marie Labreveux
- 2647. Frederic Hebert
- 2648. Frédéric Douzon
- 2649. Petit Isabelle
- 2650. Josette Goulet
- 2651. Florence Gay-Bellile
- 2652. Annie Bobenrieter
- 2653. Héliette Wzgarda
- 2654. Bénédicte Abbatucci
- 2655. Genevieve Dromard
- 2656. Jean Cesar

- 2657. Brigitte Remy
- 2658. Catherine Leroy
- 2659. Marc Venturini
- 2660. Angélique Tartière
- 2661. Andre Di Tuoro
- 2662. Roger Lepage
- 2663. Ghislaine Devailly
- 2664. Marie Brachet
- 2665. Françoise Populus
- 2666. Huguette Troncoso
- 2667. Didier Terrien
- 2668. Jean-Claude Brezillon
- 2669. Veronique Zmirou
- 2670. Laurence Maccario
- 2671. Albane Bervas
- 2672. Eric Villa
- 2673. Herve Quentin De Gromard
- 2674. Beatrice Weilenmann
- 2675. Isabelle Guerin
- 2676. Monique Dubreuil
- 2677. Benoit Debilly
- 2678. Anne-Marie Faury
- 2679. Manuel Barboux
- 2680. Alex Bartos
- 2681. Antoine Buttafoghi
- 2682. Nadine Bourgeois
- 2683. Nathalie Leverd
- 2684. Charles-Henri Viel
- 2685. Sabine Antony
- 2686. Anne Vittecoq
- 2687. Jean Pierre Croguennec
- 2688. Frank Loiseau
- 2689. Annick Andre
- 2690. Françoise Paloc
- 2691. Nolwen Baudonnel
- 2692. Anne Prost
- 2693. Patricia Aurouet
- 2694. Corynne Delseny
- 2695. Patricia Girardet
- 2696. Monique Vilmain

- 2697. Nicole Chosson
- 2698. Lucie Meloni
- 2699. Armelle Le Bastard
- 2700. François Cartan
- 2701. Sylvie Lelievre
- 2702. Michel Turiez
- 2703. Anne Prost
- 2704. Sylvia Fontanel
- 2705. Darwin Liegl
- 2706. Nicole Boucher
- 2707. Jean-Pierre Amblard
- 2708. Elisabeth Joly
- 2709. Marine Legeard
- 2710. Agnès Guillon
- 2711. Caroline Serrano
- 2712. Nathalie Stoclet
- 2713. Philippe Emonot
- 2714. Marie Claire Lancelot
- 2715. Pierre Vidal
- 2716. Marie-France Hamm
- 2717. Jonathan Chevallier
- 2718. Marie Coudray
- 2719. Sophie Massiasse
- 2720. Dominique Viel
- 2721. Marc Valdenaire
- 2722. Sébastien Mercier
- 2723. Marie-Claude Rafferme
- 2724. Annie Kerebel
- 2725. Marie Mignard
- 2726. Gabrielle Dietsch
- 2727. Patrice Richaume
- 2728. Laurence Monneret
- 2729. Jean Baptiste Tournier
- 2730. Nelly Henault
- 2731. Hugues Joly
- 2732. Véronique Boy
- 2733. Valérie Boldyreff
- 2734. Andrée Pinard
- 2735. Guy Noiry
- 2736. Joël Gendreau

- 2737. Rosemarie Begle
- 2738. Nadia Chehmana
- 2739. Jean-Philippe Souquiere
- 2740. Philippe Caze
- 2741. Isabelle Beck
- 2742. Aubac Michel
- 2743. Anne-Marie Saint-Marc
- 2744. Aline Chapron
- 2745. Bernard Bataille
- 2746. Marie Marque
- 2747. Monique Saras
- 2748. Baudouin De Sonis
- 2749. Bernard Parizet
- 2750. Jean-Marie Maignan
- 2751. Christophe Dubois
- 2752. Jean Luc Boyard
- 2753. Hélène Parizet
- 2754. Nathalie Vaz
- 2755. Olivier Champromis
- 2756. Geneviève Lopez
- 2757. Marie Maurin
- 2758. Elyette Bonnialy
- 2759. Blandine Reichling
- 2760. Guillaume Desplatz
- 2761. Dominique Moulin
- 2762. Jean-François Coutand
- 2763. Anne Marabuto
- 2764. Guy Cautenet
- 2765. Guillaume Mac Veigh
- 2766. Bertrand Mirail
- 2767. Marielle Cassan
- 2768. Patricia Chirot
- 2769. Nicole Lompret
- 2770. Julien Ferreira
- 2771. Helene Salzgeber
- 2772. Chantal Goirand
- 2773. Monique Terrasson
- 2774. Pierre Serpol
- 2775. Franck Renoux
- 2776. Camille Deveaux

- 2777. Marie Verger
- 2778. Dominique Masson
- 2779. Jean-François Thévenot
- 2780. Jean-Luc Porchier
- 2781. Martine Cayre
- 2782. Hervé D'hagerue
- 2783. Andrée Vincent
- 2784. Thierry Chollet
- 2785. Myriame Bouveret
- 2786. Corinne Burg
- 2787. Christiane Peter
- 2788. Franca Vincenti
- 2789. Philippe Gogo
- 2790. Brigitte Cichaszek
- 2791. Isabelle Bossu
- 2792. Brigitte Coutin
- 2793. Claudine Libaud
- 2794. Christiane Lechelle
- 2795. Bruno Della Maura
- 2796. Claude Payen-Henry
- 2797. Philippe Chesnier
- 2798. Nina Haag
- 2799. Liliane Boudruche
- 2800. Michelle Jenck
- 2801. Christiane Bresch
- 2802. Claude Rocheteau
- 2803. Evelyne Archenault
- 2804. Alain Dorieux
- 2805. Gildas Malassiné
- 2806. Arlette Mouillon
- 2807. Micheline Rochereau
- 2808. Cédric Antouly
- 2809. Anne Krahenbuhl
- 2810. Jacques Boissenin
- 2811. Jacques Tritsch
- 2812. André Dufour
- 2813. Denis Lemercier
- 2814. Tam Bariselle
- 2815. Agnès Lepeltier
- 2816. Yves Georget

- 2817. Marianne Malicet
- 2818. Orso Countryman
- 2819. Michelle Le Roux
- 2820. Guy Garaffoni
- 2821. Gisèle Antonelli
- 2822. Thierry Cosson
- 2823. Gaud Le Roux
- 2824. Jean Philippe Hoarau
- 2825. Agnès Djellab
- 2826. Christian Ledoux
- 2827. Christelle Bouchard
- 2828. Roger Haffner
- 2829. Jean-Claude Bessez
- 2830. Isabelle Pommerais
- 2831. Maryse Estrade
- 2832. Christian Schwartz
- 2833. Alain Steens
- 2834. Flore Henneveux
- 2835. Ariane Desusclade
- 2836. Patricia Fabre
- 2837. Sylvie Sarton
- 2838. Nadia Dupas
- 2839. Véronique Costa
- 2840. Emmanuel Lenclos
- 2841. Pascale Renault
- 2842. Claire Van Gorp
- 2843. Catherine Bloc
- 2844. Adrien Condet
- 2845. Marion Puthod
- 2846. Catherine Peyré
- 2847. Labesse Mireille
- 2848. Claire Charton Promeyrat
- 2849. Annie Dewez
- 2850. Sophie Cornet
- 2851. Dominique Cavallier
- 2852. Joelle Dulong
- 2853. Olivier Collet
- 2854. Elodie Croze
- 2855. Catherine Raulin
- 2856. Marie-Thérèse Latecoère

- 2857. Jean Maurice
- 2858. Cris Abadie
- 2859. Didier Saint Ouen
- 2860. Alain Labey
- 2861. Lina Perez
- 2862. Marie-Christine Brun
- 2863. Joelle Levy
- 2864. Laurence Cassou
- 2865. Frédérique Nicaise
- 2866. Pascal Declercq
- 2867. Catherine Le Meur
- 2868. Danièle Viarouge
- 2869. Elizabeth Dixneuf
- 2870. Carine Van Wolput
- 2871. Anne Francon
- 2872. Gerard Borri
- 2873. Carine Rajczyk
- 2874. Evelyne Voforniu
- 2875. Alain Marietti
- 2876. Denis Plancade
- 2877. Karine Chassagne
- 2878. Richard Faitg
- 2879. Jean-Pierre Delcroix
- 2880. Françoise De Bock
- 2881. Raymond Médard
- 2882. Mauricette Jacquot
- 2883. Christiane Panisset
- 2884. Martine Crestot
- 2885. Francis Gallou
- 2886. Liliane Laventure
- 2887. Gisèle Rappin
- 2888. Carole Le Gouallec
- 2889. Jean Paul Valleix
- 2890. Jean-Luc Normand
- 2891. Martine Baroux
- 2892. Patrick Larive
- 2893. Jacques Tereygeol
- 2894. Claudine Musard
- 2895. Gaetano Picilli
- 2896. Brigitte Lazarevic

- 2897. Jean Sarasin
- 2898. Anne Doutrelant
- 2899. Sylvie Schmidt
- 2900. Michaël Freva
- 2901. Evelyne Fleury
- 2902. Jimmy Thetis
- 2903. Dominique Thommen
- 2904. Brigitte Ragot
- 2905. Laure Crumiere
- 2906. Gene Hill
- 2907. Marinette Minne
- 2908. Sabine Prat
- 2909. Caroline Dumont
- 2910. Rémi Mâcon
- 2911. Jaques Bertholet
- 2912. Maria Corona Jimenez
- 2913. Dagmar Givelet
- 2914. Christophe Nonnenmacher
- 2915. Yves Le Quere
- 2916. Antoine Breuil
- 2917. Gilles Gueritault
- 2918. Nadine Séran
- 2919. Georges Griot
- 2920. Solweig Von Kleist
- 2921. Regis De Beaufort
- 2922. Guy Campidelli
- 2923. Françoise Buchon
- 2924. Sophie Lety-Kurtz
- 2925. Sylvain Boinet
- 2926. Emmanuelle Dieterle
- 2927. Cécile Michel
- 2928. René Dradem
- 2929. Micheline Solo
- 2930. France Vacher
- 2931. Annie Auclerc
- 2932. Gerda Leonard
- 2933. Pierrette Bitaudeau
- 2934. Pascale Chambe
- 2935. Nathalie Ziani
- 2936. Lucie Quéteineau

- 2937. Catherine Francotte
- 2938. Hélène Dufau
- 2939. Florence Vialsoubrane
- 2940. Touria Zine-Eddine
- 2941. Thibaut Jarrosson
- 2942. Marie-Andree Kint
- 2943. Daniel Persigant
- 2944. Thierry Yollant
- 2945. Martine Keller
- 2946. Amini Daouya
- 2947. Isabelle Milligan
- 2948. Christine Périgaud
- 2949. Christine Piérard
- 2950. Christiane Naffah
- 2951. Jean-Pierre Mercier
- 2952. Annick Vautrin
- 2953. Éric Heinrich
- 2954. Jacqueline Chevandier
- 2955. Alain Tacka
- 2956. Brigitte Chemel
- 2957. Annette Laviale
- 2958. Bertile Boucard
- 2959. Danielle Massot
- 2960. Simon Fayolle
- 2961. Monique Montenair
- 2962. Jean Vanderperre
- 2963. Marielle Devillers
- 2964. Laurence Martineau Deguilhem
- 2965. Brigitte Baudouin-Poirée
- 2966. Hamid Aylal
- 2967. Marie-Françoise Cherblanc
- 2968. Laurence Dromard
- 2969. Patrick Poirée
- 2970. Marion Tabeaud
- 2971. Damien Lemal
- 2972. Marjolaine Liotard
- 2973. Fabrice Pacoret
- 2974. Sébastien Roux
- 2975. Henri Weiken
- 2976. Muriel Megny-Marquet

- 2977. François Lequy
- 2978. Eric Rebaud
- 2979. Josette Lechene
- 2980. Celine Jacquot
- 2981. Marie-Christine Lecuyer
- 2982. Marie-Aimée Soonckindt
- 2983. Françoise Chanteux
- 2984. Isabelle Verschaeve
- 2985. Pascal Mort
- 2986. France Bernier
- 2987. Claude Amzallag
- 2988. Françoise Dural
- 2989. Valérie Anglionin
- 2990. Karine Lopes
- 2991. Elisabeth Briffaut
- 2992. Jeanne Loges
- 2993. Dagmar Lai
- 2994. Pierrot Lallet
- 2995. Noelle Randuineau
- 2996. Smeralda Ruspoli
- 2997. Yvelise Chedotal
- 2998. Jean-Bernard Arbeit
- 2999. Brigitte Duchand
- 3000. Nathalie Lampin
- 3001. Christine Le Luron
- 3002. Birgit Warschke
- 3003. Christelle Marcotte
- 3004. Gerard Macoge
- 3005. Geneviève Peynot
- 3006. Sylvie Goirand
- 3007. Nadine Tachon
- 3008. Guillaume Guino
- 3009. Estelle Delcourt
- 3010. Hervé Roche
- 3011. Noelle Bonvin
- 3012. Marie-France Gallet
- 3013. Élisabeth Mclean
- 3014. Gilbert Tora
- 3015. Edith Neboit
- 3016. Daniel Tzirline

- 3017. Jean Jacques Schuler
- 3018. Stanislas Couvreur
- 3019. Jean Louis Michel
- 3020. Camille Falgoux
- 3021. Daniel Tabeaud
- 3022. Martine Lemosle
- 3023. Philomene Mariage
- 3024. Kathy Decroix
- 3025. Hélène Duhoo
- 3026. Nathalie Kaminski
- 3027. Danielle Taddei
- 3028. Henri Hebraud
- 3029. Natacha Clouzet
- 3030. Christina Ribardiere
- 3031. Jean-Louis Vautrin
- 3032. Vanessa Cadrouil
- 3033. Pierre Favre
- 3034. Gisèle Lucht
- 3035. Juliette Stamatakis
- 3036. Regine Cappendyk
- 3037. Marie-Anne Fortesa
- 3038. Sylvie Barrio
- 3039. Beatrice Tournier
- 3040. Christine Peres
- 3041. Marilyn Burgonzeweb
- 3042. Martine Merle
- 3043. Marianne Schera
- 3044. Francoise Contet
- 3045. Mithou Richard
- 3046. Eric Stein
- 3047. Florence Dibetta
- 3048. Christine Lebrun
- 3049. Marie Ange Wade
- 3050. Nicole Laisney
- 3051. Jean-Pierre Guichard
- 3052. Aliette Bourdon
- 3053. Guillaume De Rémusat
- 3054. Cecile Orsini
- 3055. Sabrina Yalaoui
- 3056. Géraldine Imbert

- 3057. Monique Josse
- 3058. Alma Urango
- 3059. Jérôme Querry
- 3060. Thierry Delinchant
- 3061. Raphael Guegnaud
- 3062. Bénédicte Fleuriot
- 3063. Muriel Nottin
- 3064. Emmanuel Bonneau
- 3065. Catherine Bonafé
- 3066. Marc Pastor
- 3067. Sabine Angel
- 3068. Janiel Pruvot
- 3069. Dominique Mourrain
- 3070. Alexandra Amédée
- 3071. Brigitte Choserot
- 3072. Nathalie Bang
- 3073. Anne Marie Kolli
- 3074. Aline Cezerac
- 3075. Catherine Benezech
- 3076. Audrey Pémoulié
- 3077. Robert Logist
- 3078. Alain Baron
- 3079. Michel Hogueais
- 3080. Monique Trotin
- 3081. Michel Ballerini
- 3082. Suzanne Ferrier
- 3083. Daniel Julien
- 3084. Hélène Mallein
- 3085. Sylviane Murat
- 3086. Philippe Degroux
- 3087. Corinne Moreau
- 3088. Herve Le Hyaric
- 3089. Marie Petit
- 3090. Irène Bouchaud
- 3091. Dominique Prothin
- 3092. Marcos Aguirre
- 3093. Anna De Vittorio
- 3094. Monique Rejneri
- 3095. Emilie Haber
- 3096. Marina Di Tomaso

- 3097. Michel Ginoulhac
- 3098. Daniele Libois
- 3099. Flore Boruc
- 3100. Elisabeth Mccormick
- 3101. Gilles Floury
- 3102. Christine Lidon
- 3103. Philippe Collomb
- 3104. Manon Perez
- 3105. Pascale Gigon
- 3106. Ginette Brule
- 3107. Marie Bernhard
- 3108. Jacqueline Garnier
- 3109. Marie Lenoir
- 3110. Patrice Duval
- 3111. Mireille Erard-Rafis
- 3112. Claire Claret
- 3113. Aleth Pourquery
- 3114. Jacqueline Guyot
- 3115. Onorato Cioffi
- 3116. Didier Coureau
- 3117. Marcel Jouas
- 3118. Esra Aykin
- 3119. Audrey Joachim
- 3120. Hervé Malrieu
- 3121. Anne-Sophie Verkindere
- 3122. Jacques Jouanny
- 3123. Nadine Catan
- 3124. Alice Valette
- 3125. Georges Schmidt
- 3126. Gérard Wattier
- 3127. Jacques Kreb
- 3128. Roland Guétat
- 3129. Sybille Soulas
- 3130. Dominique Le Breton
- 3131. Olivier Savignan
- 3132. Pascale Métayer
- 3133. Christiane Barral
- 3134. Bruno Jacquemin
- 3135. Claire Garcia
- 3136. Christiane Debard

- 3137. Marie-Christine Azzaroni
- 3138. Joëlle Montier
- 3139. Nadine Consul
- 3140. Alain Morizot
- 3141. Sylvie Domenjoud
- 3142. Liliane Benabdallah
- 3143. Christian Brihaye
- 3144. Hervé Bernard
- 3145. Pascal Caduc
- 3146. Stéphane Lisabois
- 3147. Étienne Pinet
- 3148. Philippe Hubler
- 3149. Valerie Pottier
- 3150. Anne Bialais
- 3151. Sandy Lerognon
- 3152. Fabrice Cardenti
- 3153. Jacqueline Coutet
- 3154. Marc Descombes
- 3155. Jean Pierre Gay-Montchamp
- 3156. Catherine Duchene
- 3157. Bernard Heit
- 3158. Mireille Thebault
- 3159. Sophie Painchault
- 3160. Celine Cart-Lamy
- 3161. Corinne Mori
- 3162. Huguette Vidau
- 3163. Jean-Michel Pey
- 3164. Renaud Maurice
- 3165. Annette Cordelier
- 3166. Francoise Lombard
- 3167. Pascal Perez
- 3168. Julie Ollier
- 3169. Alain Guillou
- 3170. Damien Le Berre
- 3171. Maelle Cattiaux
- 3172. Veronique Damez
- 3173. Philippe Perez
- 3174. Christine Durpoix
- 3175. Nathalie Chretien
- 3176. Pavla Rozkovcova

- 3177. Michèle Pirbay
- 3178. Pierrette Baudoin
- 3179. Alain Devarenne
- 3180. Clotilde Bornhauser
- 3181. Guy Bourg
- 3182. Catherine Gotti
- 3183. Laure Bordenave
- 3184. Madame Pizon
- 3185. Anne Zam
- 3186. Claude Coqblin
- 3187. Bernard Escudier
- 3188. Patricia Roma
- 3189. Amina Rocci
- 3190. Florence D Hagerue
- 3191. Caroline Prayag
- 3192. Josselyne Portaz
- 3193. Joel Kaigre
- 3194. Philippe Kischel
- 3195. Anne Gressier
- 3196. Magali Gislard
- 3197. Josiane Hologne
- 3198. Marion Baumgartner
- 3199. Sabine Renaux
- 3200. Fabien Fab
- 3201. Odile Jonchere
- 3202. Christine Guignard
- 3203. Marc Griveaud
- 3204. Philippe Fouchard
- 3205. Joël Raymond
- 3206. Didier Durand
- 3207. Patrice Pezet
- 3208. Alain Karli
- 3209. Daniel Deloison
- 3210. Martine Leger
- 3211. Celine Lamboux
- 3212. Michel Bocket
- 3213. Muriel Occelli
- 3214. Pascale Minodier
- 3215. Melkhir Melaine
- 3216. Eric Testut

- 3217. Mireille Giraud
- 3218. Claude Desmas
- 3219. Jean-Michel Guerrier
- 3220. Maryse Madec
- 3221. Martine Toussaint
- 3222. Philippe Bonneville
- 3223. Francine Blazquez
- 3224. Annie-France Bertin
- 3225. Marie-Jeanne Ohlsson
- 3226. Marc Sibillot
- 3227. Helene Martinez
- 3228. Christine Guillou
- 3229. Catherine Jolif
- 3230. Roselyne Le Du
- 3231. Véronique Raix
- 3232. Sophie Bruet
- 3233. Anne Catelin
- 3234. Isabelle Ruffle
- 3235. Roland Comte
- 3236. Cam-Tu Ho
- 3237. Marie Vignaud
- 3238. Maïte Deniot
- 3239. Thieblin Chantal
- 3240. Florent Duval
- 3241. Franck De Palma
- 3242. Maxime Samson
- 3243. Joanna Bankowska
- 3244. Brigitte Hanse
- 3245. Ber Nard Vignaud
- 3246. Helene Godard
- 3247. Pascal Berland
- 3248. Véronique Trauchessec
- 3249. Marie Claude Janin
- 3250. Lionel Dubosc
- 3251. Brigitte Pécret
- 3252. Roger Curnier
- 3253. Anne-Marie Benso
- 3254. Carla Deirklian
- 3255. Pierrette Vallee
- 3256. Sylvie Cartayrade

- 3257. Sandra Bouchire
- 3258. Ivan Maltcheff
- 3259. Mireille Halary
- 3260. Marina Berlendis
- 3261. Dominique Carrascosa
- 3262. Vincent Uhrich
- 3263. Jean-Marc Rulleau
- 3264. Alain Masker
- 3265. Michel Angles
- 3266. Bruno Laflaquiere
- 3267. Marie-Julie Failler
- 3268. Christian Potier
- 3269. Christophe Laflaquiere
- 3270. Valerie Castaldo
- 3271. Carole Mollard
- 3272. Jeanne Meichelbeck
- 3273. Ghislaine Giraud
- 3274. Jeanne Perigaud
- 3275. Veronique Dumond
- 3276. Luce Dubourgoux
- 3277. Marie France Ringeissen
- 3278. Ronan Coignard
- 3279. Stéphane Bier
- 3280. Chloe Paris
- 3281. Françoise Putz
- 3282. Isabelle Delage
- 3283. Dominique Le Halpert
- 3284. Claire Theze
- 3285. Chantal Duret
- 3286. Gerard Charmet
- 3287. Jacques Lechesne
- 3288. Christian Sarthe
- 3289. Marie Verdon
- 3290. Maryvonne Courcelles
- 3291. Marie-France Commeau
- 3292. Florence Lair
- 3293. Beate Davighi
- 3294. Michele Saulou
- 3295. Louise Faure
- 3296. Patricia Landry

- 3297. Angelique Meunier
- 3298. Rémy Quillé
- 3299. Marie-Annick Macke
- 3300. Dominique Selzer
- 3301. Claude Lesty
- 3302. Carine Dubicki
- 3303. Agnès Gourmand
- 3304. Anne Soula
- 3305. Françoise Grandjean
- 3306. Christelle Perilhon
- 3307. Béatrice Badin
- 3308. Pascale Autret
- 3309. Dominique Leleu
- 3310. A-M Silvia
- 3311. Marie Paule Bados
- 3312. Nadine Fourré
- 3313. Josy Grouhel
- 3314. Monique Lurol
- 3315. Laurent Negrier
- 3316. Uriel Santini
- 3317. Françoise Jouan
- 3318. Philippe Kopf
- 3319. Rose Ceraudo
- 3320. Frédéric Georges
- 3321. Yvette Brondel
- 3322. Michèle Pèlerin
- 3323. Isabelle Lépeule
- 3324. Claudine Zablith
- 3325. Valerie Loomer
- 3326. Janine Nicolas
- 3327. Marie Tomasina
- 3328. Jacqueline Demons
- 3329. Damien Charpentier
- 3330. Patricia Zaza
- 3331. Emmanuel Fritsch
- 3332. Annick Vernier
- 3333. Philippe Pointon
- 3334. Béatrice Stantina
- 3335. Sylvie Felix
- 3336. Loic Lehaneur

- 3337. Xavier Arnauld
- 3338. Laetitia Comiti
- 3339. Sylvie Maria
- 3340. Aurélien Scherrer
- 3341. Sonia Percebois
- 3342. Florence Valez
- 3343. Jeanne Brunet
- 3344. Isabelle Guerchonovitch
- 3345. Jean Bretonelle
- 3346. Magali Faugeras
- 3347. Joséphine Bartuccio
- 3348. Sylvie Daviau-Letoux
- 3349. Isabelle Verguin
- 3350. Nicole Lozay
- 3351. Angelique Frecht
- 3352. Carole Cernobori
- 3353. Elke Beaune
- 3354. Remi Leroy
- 3355. Ana Lucas
- 3356. Sonia Rognard
- 3357. Didier Broussas
- 3358. Lucien Guilhem
- 3359. Patrice Faucher
- 3360. Michel Monchaux
- 3361. Béatrice Saint-Cerin
- 3362. Thérèse Lucas
- 3363. Daniel Pellegrin
- 3364. Gaëtan Rey
- 3365. Jean-Fabien Chesnel
- 3366. Hélène Cordier
- 3367. Daniel Turret
- 3368. Eric Biette
- 3369. Jean-Louis Boretti
- 3370. Jean Pierrard
- 3371. Felix Goury
- 3372. Jacques Allemmoz
- 3373. Roger Strobel
- 3374. Céline Cautenet
- 3375. Said Mhoumadi
- 3376. Olivier Blot

- 3377. Bruno Lancon
- 3378. Eudes Lorthiois
- 3379. Elisa Raviele
- 3380. Solange Boyer
- 3381. Jacqueline Dubois
- 3382. Ewa Demus
- 3383. André Bosom
- 3384. Florence Prêtre
- 3385. Laurent Martinez
- 3386. Béatrice Nouhet
- 3387. Gerard Raimbaux
- 3388. Claudine Baptiste
- 3389. Martine Baldeck
- 3390. Géraldine Migard
- 3391. Christine Mouilla
- 3392. Annie Francoz
- 3393. Sylvie Senaillat
- 3394. Diane Bellego
- 3395. Katia Steiner
- 3396. Hugues Herlin
- 3397. Laurent Cavaliere
- 3398. Martine Lambert
- 3399. Alain Pons
- 3400. Arlette Guerry
- 3401. Nicole Devigne
- 3402. Nadine Rondel
- 3403. Christiane Ravix
- 3404. Florence Thoumy
- 3405. Nathalie Leloup
- 3406. Ivo Van Gils
- 3407. Cécile Wiethaler
- 3408. Geneviève Bedane
- 3409. Marie-Hélène Vercampt
- 3410. Ruxanda Ionita
- 3411. Evelyne Zulian
- 3412. Guy Fradin
- 3413. Jacky Ride
- 3414. Corinne Touche
- 3415. Dominique Fayard
- 3416. Danièle Gellée

- 3417. Liliane Vishnuram
- 3418. Valérie Meurant
- 3419. Kjean Alain
- 3420. Claude Pontone
- 3421. Maryse Dubourg
- 3422. Odile Leclercq
- 3423. Vivien Gruss
- 3424. Christine Geadà
- 3425. Angèle Martin
- 3426. Dominique Vincent
- 3427. Guy Arnaud
- 3428. Georges Saby
- 3429. Nadia Lamm
- 3430. Jacques Ferré
- 3431. Joël Sabourin
- 3432. Sylvie Tubiana
- 3433. Gilles Cauderlier
- 3434. Philippe Biguet
- 3435. Didier Gonord
- 3436. Evelyne Lantoine
- 3437. Marc Brisson
- 3438. Alexandra Mougèl
- 3439. Jean-Jacques Schildknecht
- 3440. Daniel Villez
- 3441. Michèle Tourte
- 3442. Robert Vairon
- 3443. Jeanpierre Boutillier
- 3444. Margherita Prunier
- 3445. Nicolas Carreau
- 3446. Jean Tharrault
- 3447. Claude Bruere
- 3448. Nicile Barrere
- 3449. Anne-Marie Dalbavie
- 3450. Françoise Martin
- 3451. Baudoin Wart
- 3452. Francine Van Dyck
- 3453. Corinne Corona
- 3454. Françoise Démoulin
- 3455. Michel Girardin
- 3456. Annie Nguyen

- 3457. Yolande Pignères
- 3458. Catherine Lapalus
- 3459. Myriam Megoeuil
- 3460. Claire Saves
- 3461. Christian Lapierre
- 3462. Janine Legen
- 3463. Rita Piccolo
- 3464. Claude Praud
- 3465. Nathalie Gaborit
- 3466. Bernard Paumier
- 3467. Claude Fuchs
- 3468. Francoise Brossier
- 3469. Gilles Merlot
- 3470. Christophe Naveau
- 3471. Ewa Chauvet
- 3472. Sylvaine Hélin
- 3473. Gislaine Gonçalves
- 3474. Pascale Floch
- 3475. Ghislaine Duhauvelle
- 3476. Martine Rippo
- 3477. Christine Baguette
- 3478. Thierry Muller
- 3479. Celestine Bremond
- 3480. Yamina Boutillier
- 3481. Sabrina Bineau
- 3482. André Yanelle
- 3483. Magali Baudry
- 3484. Benoni Gwirieg
- 3485. François Gasser
- 3486. Aurélie Thivolle
- 3487. Rose Sortais
- 3488. Dominique Dach
- 3489. Pauline Le Voyer
- 3490. Christian Henri
- 3491. Mimi Liaigre
- 3492. Karim Boudjedir
- 3493. Jean Louis Chavan
- 3494. Mireille Ferrara
- 3495. Valérie De Fosseux
- 3496. Frederique Roux

- 3497. Régis Badet
- 3498. Delphine Davoust
- 3499. Caroline Deconinck
- 3500. Dominique Silaire
- 3501. Cécile Hericher
- 3502. Jean-Pierre Grillot
- 3503. Marie Le Calve
- 3504. Tansuk Marlin
- 3505. Fabien Falgoux
- 3506. Gabrielle Raoult
- 3507. Géraldine Pélage
- 3508. Hervé Wotin
- 3509. Jennifer Clermont
- 3510. Zoé Debain
- 3511. Nathalie Pigot
- 3512. Claire Drapier
- 3513. Laurent Puyrigaud
- 3514. Christophe Paupe
- 3515. Martine Piriou
- 3516. Jacques Vasseur
- 3517. Françoise Faury
- 3518. Mohamed Ghachim
- 3519. Michel Sinou
- 3520. Martine Jouannin
- 3521. Marie Huot
- 3522. Jean-Yves Connoir
- 3523. Françoise Couillaud
- 3524. Isa Van Hinloopen
- 3525. Françoise Bousser
- 3526. Simone Jalbert
- 3527. Françoise Brianceau
- 3528. Olivier Blond
- 3529. Odile Hélier
- 3530. Anne-Valérie Ruinet
- 3531. Catherine Romagne
- 3532. Cathy Delort
- 3533. Mireille Coudechon
- 3534. Marie-Brigitte Papin
- 3535. Elena Reyes
- 3536. Brigitte Le Louarn

- 3537. Jean Perault
- 3538. Natacha Pawlowski
- 3539. Jean-François De Murcia
- 3540. Jacques Strady
- 3541. Pierre Jouhannaud
- 3542. Lecarpentier Geneviève
- 3543. Francois Stephane
- 3544. Sylvie Spatz
- 3545. Didier Chamot
- 3546. Helene Courtes
- 3547. Delphine Menard
- 3548. Dominique Giral
- 3549. Nicolas Galabrun
- 3550. Franck Peynot
- 3551. Élisabeth Herbin
- 3552. Valérie Pfaff
- 3553. Bernard Bonnot
- 3554. Yves Touillon
- 3555. Eve Gaston
- 3556. Pierre Kister
- 3557. Helene Drozd
- 3558. Franck Guilloux
- 3559. Anthony Soulard
- 3560. Aicha Brarda
- 3561. Isabelle Rey
- 3562. Marie Bonnewitz
- 3563. Dominique Ewertz
- 3564. Françoise Sanchez
- 3565. Brigitte Hamonic
- 3566. Mireille Laudat
- 3567. Philippe Le Breut
- 3568. Catherine Labadens
- 3569. Juliette Bouchery
- 3570. Annick Meheust
- 3571. Daniel Bonnot
- 3572. Marie Bellot
- 3573. Pascal Engleraud
- 3574. Jean-Marc Le Saux
- 3575. Jean Paul Guidat
- 3576. Irène Lairaud

- 3577. Pierre Cattin
- 3578. Magali Giaume Emery
- 3579. Francis Chiche
- 3580. Gérard Second
- 3581. Dominique Bardin
- 3582. Muriel Dodin
- 3583. Françoise Doray
- 3584. Christine Sidor
- 3585. Richard Poyet
- 3586. Raymond Ceron
- 3587. Fabrice Gérard
- 3588. Christophe Juvan
- 3589. Gilles Olivier
- 3590. Christophe Champ
- 3591. André Guillot
- 3592. Claire Taillard
- 3593. Valérie Jacob
- 3594. Jean Garsot
- 3595. Franck Mellier
- 3596. Jean Claude Valorge
- 3597. Ilse Gollitscher
- 3598. Maud Lefeuvre
- 3599. Jean De Castelet
- 3600. Marc Lucasse
- 3601. Eric Ferry
- 3602. Monique Tournay
- 3603. Georges Michalet
- 3604. Fabienne Jude
- 3605. Elisabeth Blin
- 3606. Bernadette Sacilotto
- 3607. Michèle Bureau
- 3608. Maryline Perrier
- 3609. Stellie Figuin
- 3610. Johnny Anibaldi
- 3611. Marie-France Thoorens
- 3612. Marie-José Colibeau
- 3613. Valérie Poirier
- 3614. Viviane Lemaigre Dubreuil
- 3615. Michael Paul
- 3616. Christophe Bissonnier

- 3617. Jacques Thiebaut
- 3618. Pierre Mialet
- 3619. Thierry Poulain
- 3620. Marie Claude Lagueyte
- 3621. Patricia Piozin
- 3622. Anna Lemasle
- 3623. Anne-Marie Pegoud
- 3624. Marylaure Tabuteau
- 3625. Helene Girard
- 3626. Nicole Genty
- 3627. Karen Braden
- 3628. Lionel Limeri
- 3629. Fanny Zeiger
- 3630. Jacques Raymond
- 3631. Slavka Mihaylova
- 3632. Claude Buzon
- 3633. Célin Frétard
- 3634. Nadine Kieffer
- 3635. Carole Matassoni
- 3636. Sophie Bruneau
- 3637. Alain Renouf
- 3638. Marjault Lydie
- 3639. Marie-Gabrielle Maso
- 3640. Nicole Carrand
- 3641. Paul Lievin
- 3642. Jean Michel Paupardin
- 3643. Brigitte Wiener
- 3644. Françoise Campo
- 3645. Jenna Guerlla
- 3646. Patrick Rivelon
- 3647. Valérie Bodkier
- 3648. Nicole Chamberlanf
- 3649. Linda Schmidt
- 3650. Gilles Chamberland
- 3651. Benoît Pradal
- 3652. Pierre Gerardin
- 3653. Françoise Moreau
- 3654. Pierre-Marie Vetard
- 3655. Benoit Leys
- 3656. Annick Redais

- 3657. Jean-Yves Casaux
- 3658. Eric Beall
- 3659. Yamouna David
- 3660. Nathalie Prokhoris
- 3661. Catherine Fevai
- 3662. Luc Laeti
- 3663. Christiane Moisan
- 3664. Eric Aubrahn
- 3665. Roselyne Charvet Dischly
- 3666. Florence Carlin
- 3667. Brigitte Iweins
- 3668. Catherine Wavrant
- 3669. Alain Demeur
- 3670. Tiwi Pub
- 3671. Guilhem Fau
- 3672. Chantal Pécou
- 3673. Dany Fortune
- 3674. Blanche Calixte
- 3675. Frédéric Ruyer
- 3676. Eric Vauvert
- 3677. Véronique Houradou
- 3678. Michele Sirera
- 3679. Maryse Coste
- 3680. Rene Torra
- 3681. Muriel Giry
- 3682. Michel Durand
- 3683. Bélaid Akrim
- 3684. Marie Annette Gregnanin
- 3685. Claude Bouchy
- 3686. Gilles Perret
- 3687. Marie Pujol
- 3688. Bernadette Guilbert
- 3689. Pascal Henriot
- 3690. Manuella Teixeira
- 3691. Nora Foulon
- 3692. Gisèle Leprince
- 3693. Thierry Saintilan
- 3694. Ivan Joumard
- 3695. Sylvie Entzmann
- 3696. Thibaut Olivier

- 3697. Christophe Romero-Romero
- 3698. Sébastien Thillier
- 3699. François Laperriere
- 3700. Marie Noelle Kazalac
- 3701. Marie Brotte
- 3702. Samuel Haldimann
- 3703. Patrick Dubois
- 3704. Marie-Annette Beyne
- 3705. Anne Planchon
- 3706. Jean-Claude Lavignac
- 3707. Pierre Molinet
- 3708. Myriam Vitello
- 3709. Vitello Claudio
- 3710. Serguianne Vitello
- 3711. Walter Grunenwald
- 3712. Alain Barbot
- 3713. Stéphanie Beaune
- 3714. Marie Duval
- 3715. Gil Florence
- 3716. Jérôme Bouvène
- 3717. Joëlle Jourdan
- 3718. Laurent Bicheu
- 3719. Maurice Beaufils
- 3720. Myriam Debergue
- 3721. Francoise Ducloux
- 3722. Chantal Douguet
- 3723. Franck Le Callonnec
- 3724. Jacqueline Boehly
- 3725. Serge Scotti
- 3726. Myriam Marchaudon
- 3727. Joelle Londeix
- 3728. Lucie Dubois
- 3729. Jean Le Sauze
- 3730. Marc Cellura
- 3731. Valérie Minelli
- 3732. Maryse Pointet
- 3733. Claude Levy
- 3734. Pat Demeyere
- 3735. Andréa Le Roux
- 3736. Michel Haillant

- 3737. Anne-Laure Pillot
- 3738. Christiane Astier
- 3739. Marie Moreira
- 3740. Anne Deconinck
- 3741. Mary Le Cloerec
- 3742. Jackie Domer
- 3743. Tony Videgrain
- 3744. Philippe Kaeuffer
- 3745. Bernard Philip
- 3746. Éliane Vielmon
- 3747. Jeannine Blandiot
- 3748. Janine Mourtier
- 3749. Anne Genestier
- 3750. José Marc Attard
- 3751. Etienne Eynard
- 3752. Christrian Petit
- 3753. Joëlle Desmas
- 3754. Odile Arru
- 3755. Patricia Lavigne
- 3756. Sylvie Beaulieu
- 3757. Elisabeth Germain
- 3758. Suzanne Poutes
- 3759. Mylène Poirier
- 3760. Sylvie Jaouen
- 3761. Alexandre Kamp
- 3762. Gwendal Lidec
- 3763. Emma Viaud
- 3764. Thérèse Garnier
- 3765. Nicole Belliot
- 3766. Magali Lussiez
- 3767. Nicole Hubert
- 3768. Thérèse Coelo
- 3769. Jeanne Boesch
- 3770. Hulpa Marlin
- 3771. Christel Cfc
- 3772. Marion Langloiss
- 3773. Pascal Boucher
- 3774. Gerard Delbreil
- 3775. Antoine Huntziger
- 3776. Caroline Rault

- 3777. Francis Walleth
- 3778. Jocelyne Izquierdo
- 3779. Frederic Chercheve
- 3780. Jean Boyer
- 3781. Martine Andissac
- 3782. Josette Lava
- 3783. Chantal Saint Marc Girardin
- 3784. Patrick Meuley
- 3785. Claire Demathieu
- 3786. Béatrice Horel
- 3787. Sylvie Blanchard-Guiguin
- 3788. Didier Bournisien
- 3789. Gilles Lebre
- 3790. Gonzague Guilhem
- 3791. Ismael Grilli
- 3792. Dom Delaval
- 3793. Violette Fos
- 3794. Monique Darry
- 3795. Claire Blanc Mathevon
- 3796. Michel Catho
- 3797. Lénaïg Dianéa
- 3798. Angelika Weitzel-Dumoulin
- 3799. Pascal Viot
- 3800. Michèle Buret
- 3801. Sophie Bediou
- 3802. Marc Frmeaux
- 3803. Alain Peynaud
- 3804. Hervé Arot
- 3805. Catherine Dubisson
- 3806. Vincent Choisnel
- 3807. Sophie Dusser
- 3808. Jean-Pierre Portat
- 3809. Ganesh Keppler
- 3810. Louis Leblay
- 3811. Claire Biquard
- 3812. Valerie Mondor
- 3813. Annie Valery
- 3814. Marie José Justamond
- 3815. Martine Jeanne
- 3816. Blandine Baur

- 3817. Isabelle Ducau
- 3818. Sophie Renard
- 3819. Maryvonne Pons
- 3820. André Pons
- 3821. Prissyla Dechaumet
- 3822. Dominique Rossi
- 3823. Aurelie Estocq
- 3824. Cathie Garnier
- 3825. Marie-Andrée Espinasse
- 3826. Maryse Pellé
- 3827. Christine Pointurier
- 3828. Véronique Borde
- 3829. Carole Sautel
- 3830. Daniel Allix
- 3831. Pierre Bonnefoy
- 3832. Anna Philippe
- 3833. Martin Skulec
- 3834. Laurence Loreau
- 3835. Jacques Celle
- 3836. Patricia Demangeon
- 3837. Evelyne Fazari
- 3838. Agnès Rasneur
- 3839. Claude Delorieux
- 3840. Joëlle Degryse
- 3841. Anne Pelle
- 3842. Nicolas Perrot
- 3843. Béatrice Lechartier
- 3844. Catherine Serreau
- 3845. Christian Pelletier
- 3846. Marie-Aimée Comte
- 3847. Lucile Roussier
- 3848. Dominique Mouge
- 3849. Béatrice Arias
- 3850. Corinne Reverbel
- 3851. Elisabeth Schlumberger
- 3852. Pierre Wurtz
- 3853. Carole Plocus
- 3854. Mylène Valls
- 3855. Neven Klein
- 3856. Pascale Etheve

- 3857. Ben Salu
- 3858. Bertrand De Maleprade
- 3859. Hervé Condamin
- 3860. Darling Pautehea
- 3861. Nicole Usureau
- 3862. Jean Marc Etchegorry
- 3863. Anne Verdier
- 3864. Daniel Guerbet
- 3865. Nicole Petitjean
- 3866. Muata Degotoga
- 3867. Andree Bottini
- 3868. Carole Mary
- 3869. Evelyne Dubuc
- 3870. Pascale Besnier
- 3871. Arnaud Bentz
- 3872. Sylvie Dyon
- 3873. Gauthier Krikorian
- 3874. Michèle Arnoult
- 3875. Laurence Exbrayat
- 3876. Nicole De Montangon
- 3877. Séverine Bottura-Rouff
- 3878. Wout Somers
- 3879. Roseline Ripault
- 3880. Michele Camy
- 3881. Simone Tessier-Baud
- 3882. Georges Jaude
- 3883. Raymonde Rum
- 3884. Mohn Pincemin
- 3885. Marie Aude Lhotellery
- 3886. Cathy Tanguy
- 3887. Catherine Cadieu
- 3888. Bruno Genty
- 3889. Claudine Lecaudey
- 3890. Pierre Lorber
- 3891. Anne Lebas
- 3892. Frédéric Lebouc
- 3893. Françoise Genestier
- 3894. Lorenzo Boldarino
- 3895. Bruno Turpin
- 3896. Florence Liger

- 3897. Luc Matjelmis
- 3898. Nicole Seoane
- 3899. Thierry Ulrich
- 3900. Myriam Cousquer
- 3901. Sandrine Boutry
- 3902. Philippe Coutelen
- 3903. Sabine Percebois
- 3904. Veronique Dullier
- 3905. Laurence Devauchelle
- 3906. Cynthia Simla
- 3907. Catherine Simon
- 3908. Cécile Dufour
- 3909. Marie-Jose Lacroix
- 3910. Francine Gorwecki
- 3911. Jeanne Laurent
- 3912. Patrice Talamona
- 3913. Olivier Besse
- 3914. Dany Guignard
- 3915. Philippe Ribes
- 3916. Huguette Piana
- 3917. Dominique Cottin
- 3918. Gian Laurens
- 3919. Sebastian Araujo
- 3920. Serge Garcia
- 3921. Claude Singer
- 3922. Frederic Faitot
- 3923. Nicole Auboin
- 3924. Dalila Lazari
- 3925. Benoit Laplanche
- 3926. Gabrielle Burgnard
- 3927. Bernard Burlet
- 3928. Laure Marier
- 3929. Frederic De Sousa
- 3930. Gilles Pradier
- 3931. Jean Marc Delamarche
- 3932. Veronique Hervouet
- 3933. Iris Wijnen
- 3934. Nicole Hergault
- 3935. Serge Campistrous
- 3936. Céline Vanetti

- 3937. Patrick Fouque
- 3938. Virginie Hamery
- 3939. Roberte Roche
- 3940. Karine Farina
- 3941. Florence Hériveaux
- 3942. Isabelle Schimp
- 3943. Nadia Vagniez
- 3944. Elisabeth Lesbroussart
- 3945. Isabelle Guillot
- 3946. Pascale Julien
- 3947. Sylvain Barthélémy
- 3948. Frédéric Ronsse
- 3949. Véronique Bayle
- 3950. Ségolène Perrot
- 3951. Gilles Perrot
- 3952. Laurie Gregoire
- 3953. Jocelyne Caignaert
- 3954. Christiane Andrey
- 3955. Frederic Dimey
- 3956. Gabriel Mercier
- 3957. Evelyne Mercier
- 3958. Jean-Jacques Bourgois
- 3959. Yves Duvergé
- 3960. Gilles Bourgeois
- 3961. Christiane Mirandola
- 3962. Christian Chemin
- 3963. Eve Lacroix
- 3964. Jean-Francois Poissonnet
- 3965. Malise Maury
- 3966. Fabien Briffa
- 3967. Catherine Kulinski
- 3968. Christian Ronceray
- 3969. Caroline Amigues
- 3970. Maryse Dmitrasinovic
- 3971. Daniel Perraudin
- 3972. Hugues Maury
- 3973. Sylvie Denechere
- 3974. Marie-Agnès Pottier
- 3975. Ghislain Gilot
- 3976. Carmen Tanase

- 3977. Gérard Miech
- 3978. Noel Lutz
- 3979. Anne Dalloz
- 3980. Frederique Maldidier
- 3981. Cécile Margaria
- 3982. Estelle Pomeyrol
- 3983. Sarah Wohlgemuth
- 3984. Isabel Delaet
- 3985. Pascal Rennié
- 3986. Anne Le Merdy
- 3987. Michel Schmidt
- 3988. Olivier Andre
- 3989. Nelly Ayache
- 3990. Patrick Gallet De Saint Aurin
- 3991. Nathalie Fromage
- 3992. Béatrix Puch
- 3993. Fanny Batot
- 3994. Catherine Demarchi
- 3995. Marie-Claire Kriegel
- 3996. Marie Claude Brogly
- 3997. Gisele Cahuzac
- 3998. Nathalie Guenot
- 3999. Marilou Polzin
- 4000. Dany Thibaut
- 4001. Lise Lienhard
- 4002. Véronique Samier
- 4003. Annie Belly
- 4004. Catherine Mathey
- 4005. Marie-Rose Riquet
- 4006. Marie Claude Daloz
- 4007. Fabrice Glemot
- 4008. Evelyne Kennedy
- 4009. Danielle Geneston
- 4010. Didier Martel
- 4011. Denise Bogey
- 4012. Vincent Giacalone
- 4013. Jean François Penouilh
- 4014. Carol Lecat
- 4015. Florence Riond
- 4016. Florence Théron

- 4017. Martine Tracol
- 4018. Pierre Curti
- 4019. Claude Jamot
- 4020. Catherine Langer
- 4021. Karine Saulnier
- 4022. Jean-Philippe Tard
- 4023. Laurence Estival
- 4024. Catherine Thomas
- 4025. Christiane Mathiou
- 4026. Pascal Montreuil
- 4027. Nagie Ammar
- 4028. Mireille Ahn
- 4029. Véronique Carletti
- 4030. Claudette Bart
- 4031. Brigitte Pierrot
- 4032. Régine Bajen
- 4033. Cyril Quétier
- 4034. Jean-Noel Chouard
- 4035. Annie Van Gilst
- 4036. Marie-Christine Lesclaux
- 4037. Nadia Granlin
- 4038. Patricia Mouliot
- 4039. Marie-Jose Bouyer
- 4040. Marie Claude Boudet
- 4041. Philippe Blanc
- 4042. Alain Hayot
- 4043. Dominique Martin
- 4044. Sylvie Lemesle
- 4045. Geneviève Denys
- 4046. Pierre Laurence
- 4047. Joelle Bouclon
- 4048. Monique Lamoure
- 4049. Buffière Jean-Louis
- 4050. Béatrice Varlet
- 4051. Miguel Paul Fernandez
- 4052. Isabelle Bedikian
- 4053. Bernadette Mort
- 4054. Edouard Pierron
- 4055. François Peschaud
- 4056. Alain Prince

- 4057. Sylvie Tauziede
- 4058. Michel Cabut
- 4059. Didier Meckert
- 4060. Nicole Dehoux
- 4061. Laurent Virlouvét
- 4062. Régine Cutrone
- 4063. Patricia Kruth
- 4064. Catherine Blanchard
- 4065. Martine Carbon
- 4066. Christine Hottlet
- 4067. Chantal Offret
- 4068. Véronique Lesage
- 4069. Jean Pech
- 4070. Martine Chiumenti
- 4071. Catherine Joliez
- 4072. Jocelyne Francou
- 4073. Daniel Brebbia
- 4074. Daniel Leygnat
- 4075. Christine Courot
- 4076. Gérard Chiumenti
- 4077. Françoise Felix
- 4078. Véronique Méret
- 4079. Yvon Carpeaux
- 4080. Philippe Baracani
- 4081. Martine Duval
- 4082. Sylvie Gueguen
- 4083. Josiane Schircker
- 4084. Erwan Veret
- 4085. Pascal Aquaviva
- 4086. Francis Baroux
- 4087. Jean Louis Duret
- 4088. Lucie Fuhrer
- 4089. Kathy Bisceglia
- 4090. Meryem Baskal
- 4091. Marie-Hélène Le Breton
- 4092. Xavier Lefranc
- 4093. Jocelyne Vinot
- 4094. Agnès Robert
- 4095. Alain Gauthier
- 4096. Fanny Don

- 4097. Jean-Jacques Langlois
- 4098. Chantal Curti
- 4099. Gisele Capbal
- 4100. Stéphanie Brakha
- 4101. Cyrille Augis
- 4102. Florence Filuzeau
- 4103. Gael Kozlowski
- 4104. Erwan Andre
- 4105. Henri Barbary
- 4106. Marie-France Gatin
- 4107. Sylviane Godefroy
- 4108. Franck Andrieux
- 4109. Joëlle Riche
- 4110. Jacques Moriette
- 4111. Daniel Brugère
- 4112. Hubert Follet
- 4113. Yann Mathieu
- 4114. Henri Dubois
- 4115. Véronique Moulin
- 4116. Chantal Fabrice
- 4117. Anne-Marie Ivernel
- 4118. Lyonnell Democrite
- 4119. Marie Christine Memain
- 4120. Hervé Petitjean
- 4121. Valérie Barou
- 4122. Isabelle Amiaut
- 4123. Marianne Legendre
- 4124. Alain Marduel
- 4125. Kiki Parodi
- 4126. Jean Claude Saliou
- 4127. Odile Beauverger
- 4128. Christiane Kempf
- 4129. Benoît Gat
- 4130. Chantal Levraut
- 4131. Catherine Plasse
- 4132. Hélène Ouradou
- 4133. Jocelyne Macquet
- 4134. Dominique Marteau
- 4135. Laurent Gillier
- 4136. Arnaud Damy

- 4137. Hubert Boutry
- 4138. Dominique Delnegro
- 4139. Philippe Colas-Adler
- 4140. Martine Arbona
- 4141. Alain Oliveres
- 4142. Sabine Gouzy
- 4143. Llandry Geffroy
- 4144. Claire Petit
- 4145. Els De Mol
- 4146. Dominique Vallon-Brochier
- 4147. Pascale Jourdy
- 4148. Vincent Brun
- 4149. Dimitri Zakon
- 4150. Jean-Paul Jaupart
- 4151. Patrick Grandin
- 4152. Françoise Mong
- 4153. Sylvie Lirante
- 4154. Yves Naud
- 4155. Elisa Garin
- 4156. Martine Guilbert
- 4157. Daniele Heuze
- 4158. Christophe Giraud
- 4159. Cécile Bazot
- 4160. Alain Hamel
- 4161. Jean Michel Taille
- 4162. Monique Boudouresque
- 4163. Anne Peclet
- 4164. Patricia Galarneau
- 4165. Wilfried Chaillat
- 4166. Michel Crevel
- 4167. Nathalie Bertrand
- 4168. Philippe Deyzieux
- 4169. Maryline Truchet
- 4170. Gilles Roussin
- 4171. Corinne Pierre
- 4172. Yamina Boudaoua
- 4173. Isabelle Terrassier
- 4174. Chantal Quillot
- 4175. Sonia Bounouar
- 4176. Charles-Antoine Cataldi

- 4177. Philippe Lecerf
- 4178. Catherine Laurent
- 4179. Bernard Fribourg-Blanc
- 4180. Maria Teresa Forzan
- 4181. Celine Guillemain
- 4182. Danielle Quillé
- 4183. Anne-Marie Grand Clement
- 4184. Maelle Avril
- 4185. Regis Loez
- 4186. Remy Kerdraon
- 4187. Jean Vinazza
- 4188. Benjamin Beauville
- 4189. Muriel Vieville
- 4190. Marie-Claude Luley-Leroide
- 4191. Joseph Thomas
- 4192. Regine Benit
- 4193. Martine Chevalier
- 4194. Franck Moulette
- 4195. Jean-Pierre Goiffon
- 4196. Solange Soinard
- 4197. Dominique Cuingnet
- 4198. Michel Billotte
- 4199. Yvan Touzé
- 4200. Marie Michaud
- 4201. Elisabeth Lespineux
- 4202. Valerie Laux
- 4203. Elodie Recourt
- 4204. Genevieve Richard
- 4205. Nathalie Ibanez
- 4206. Fabienne Rich
- 4207. Karine François
- 4208. Jean-Michel Anglada
- 4209. Marylene Poirie
- 4210. David Augusto
- 4211. Conrad Utrera
- 4212. Nathalie Royer
- 4213. Bernard Piedavent
- 4214. Gisele Benazech
- 4215. Jean-Pierre Deglos
- 4216. Laure Noe

- 4217. Josiane Berteaud
- 4218. Anne Foglia
- 4219. Jacqueline Bohers
- 4220. Paule Fourcade
- 4221. Martine Sahuc
- 4222. Thierry Clement-Bayard
- 4223. Joelle Rodet
- 4224. Virginie Mac Millan
- 4225. Anne Demagny
- 4226. Ariane Durousseau
- 4227. Brigitte Liegaux
- 4228. Joëlle Sablon
- 4229. Achil Lantin
- 4230. Valérie Martin
- 4231. Danièle Grignon
- 4232. Sylvie Rencurel
- 4233. Guillaume Sebilleau
- 4234. Carmela Sibaud
- 4235. Eva Evrard
- 4236. Paulette Vitry
- 4237. Martine Gardet
- 4238. Monique Texandier
- 4239. Salinna Del Soll
- 4240. Nathalie Crocquet
- 4241. Lucien Troine
- 4242. Denise Zayan
- 4243. Michèle Mathis
- 4244. Jean-Luc Robillard
- 4245. Christiane Autret
- 4246. Pierre Marcel
- 4247. Christian Bergé
- 4248. Joëlle Paprocki
- 4249. Reine Pretre
- 4250. Dominique Le Bihan
- 4251. Christian Pretre
- 4252. Jacqueline Papoz
- 4253. Daniel Martin
- 4254. Chantal Belaygue
- 4255. Thibaud Marchand
- 4256. Alvio Andriolli

- 4257. Felicette Debonis
- 4258. Jean-Jacques Dubois
- 4259. Nadine Risoli
- 4260. Laurent Crombet
- 4261. Nancy Drapeau
- 4262. Hervé Ondriozola
- 4263. Catherine Blanchard
- 4264. Bernard Perret
- 4265. Cécile De Maillard
- 4266. Anne-Marie Rauscher
- 4267. Sabine Ghidalia
- 4268. Claire Roques
- 4269. Lesueur Claudine
- 4270. Alexandre Couttier
- 4271. Valerie Levent
- 4272. Claude Lefrancois
- 4273. Michel Canallas
- 4274. Nicolas Saravia
- 4275. Valérie Genillon
- 4276. Marcel Hocquet
- 4277. Viviane Dubouays
- 4278. Christopher Stead
- 4279. Violette Bouet
- 4280. Rachel Bullat
- 4281. Magali Bazerolle
- 4282. Didier Geyer
- 4283. Pascal Julien
- 4284. Odile Michaux
- 4285. Elsa Sémonin
- 4286. Valérie Bérenger
- 4287. Marie France Vachery
- 4288. Marion Sandner
- 4289. Helene San Clemente
- 4290. Marc Kassapian
- 4291. Angélique Harrison
- 4292. Michelle Sauvaget
- 4293. Marie Zahnd
- 4294. Eve Courteville
- 4295. Fabienne Wibrotte
- 4296. Elyane Wauters

- 4297. Annie Muselet
- 4298. Laurence Messagué
- 4299. Jean Daniel Chevalier
- 4300. Fabienne Bigot
- 4301. Christiane Vergnes
- 4302. Sylviane Malbouvier
- 4303. Anne-Marie Racine
- 4304. Didier Breton
- 4305. Catherine Thinon Bernigaud
- 4306. Marie Batarec
- 4307. Pascal Aigle
- 4308. Laurent Clapasson
- 4309. Pierre Meunier
- 4310. Carine Pivette
- 4311. Gerard Wolff
- 4312. Yvette Langlois
- 4313. Veronique Hennegraeve
- 4314. Jordan Gregori
- 4315. Sébastien Boucher
- 4316. Michel Nonnet
- 4317. Anne-Marie Rossignol
- 4318. Jocelyne Osouf-Blin
- 4319. Elizabeth Muller
- 4320. Mary Tran
- 4321. Odile Bourgneuf
- 4322. Marie-Paule Ladet
- 4323. Eliane Brochier
- 4324. Pierre Le Mee
- 4325. Yves Maillet
- 4326. Jean-Baptiste Tollet
- 4327. Alix Gombault
- 4328. Pascale Costet
- 4329. Jeanne Sarda
- 4330. Jean-Jacques Herbin
- 4331. Claudine Lafontaine
- 4332. Jean-Paul Bellone
- 4333. Viviane Staincq
- 4334. Chantal Jourdes
- 4335. Sylvie Fesquet
- 4336. Marie Cayrol

- 4337. Marguerite Gavillet
- 4338. Mireille Brun-Berthet
- 4339. Raphaël Loseille
- 4340. Xavier Chaubet
- 4341. Patricia De Gennes
- 4342. Patricia Deligne
- 4343. Rita Azoulai
- 4344. Chantal Outhier
- 4345. Philippe Chevalier
- 4346. Corinne Houdmond
- 4347. Mireille Cohen
- 4348. Huguette Lacoste
- 4349. Alain Taraud
- 4350. Marcel Noto
- 4351. Isabelle Philippe
- 4352. Catherine Foubert
- 4353. Claude Thi
- 4354. Martine Berlier
- 4355. Michael Magoga
- 4356. Éric Prud'homme
- 4357. Louis Liger
- 4358. Jocelyne Lamperin
- 4359. Brigitte Obert
- 4360. Hélène-Huguette Glain
- 4361. Marie Courti
- 4362. Bernadette Meignan
- 4363. Pascale Suhubiette
- 4364. Patricia Balossini
- 4365. Marie-Eve Sytek
- 4366. Jennyfer Chery
- 4367. Marie Kuenemann
- 4368. Yves Masson
- 4369. Michele Cesbron
- 4370. Didier Cothenet
- 4371. Flavie Houivet
- 4372. Margaret Guillou
- 4373. Catherine Darbord
- 4374. Franceschi Danielle
- 4375. Daniele Dravet
- 4376. Guylaine Gogo

- 4377. Jean-Marie Briolat
- 4378. Emmanuelle Foulon
- 4379. Juliette Lucas
- 4380. Gisele Ferriere
- 4381. Louis Marie Boisard
- 4382. Karine Troutot
- 4383. Joëlle Jouinot
- 4384. Guylaine Robquin
- 4385. Marie-Agnès Kopp
- 4386. Laurie Guittonny
- 4387. Sylvie Gauthier
- 4388. Guy Grandjean
- 4389. Denis Bigeard
- 4390. Miriam Almeida Duc
- 4391. Bernadette Strady
- 4392. Alfonso M Dorado
- 4393. Brigitte Lemaire
- 4394. Myriam Curran
- 4395. Jean Paul Davion
- 4396. Annie Guittard
- 4397. David Le Flochmoine
- 4398. Jean Jacques Mercier
- 4399. Annick Bernard
- 4400. Maurice Hurstel
- 4401. Joëlle Piedtenu
- 4402. Jacques Hurel
- 4403. Daniele Vial
- 4404. Jenny Desse
- 4405. Céline Caumel
- 4406. Eric Bartalena
- 4407. Dominique Weltzer
- 4408. Françoise Romand
- 4409. Florent Cat
- 4410. Anne-Sophie Marchand
- 4411. Jeanclaude Denis
- 4412. Corinne Beau
- 4413. Edmond Scouarnec
- 4414. Yvan Boudry
- 4415. Brigitte Moutté
- 4416. Chantal Hoedts

- 4417. Céline Lemaître
- 4418. Murielle Navizet
- 4419. Yohann Decharraud
- 4420. Guy Delage
- 4421. Marie Cayrol
- 4422. Fabienne Goepfert
- 4423. Henri Masson
- 4424. Isabelle Aichele
- 4425. Isabelle Daffroux
- 4426. Patricia Fraisse
- 4427. Alain Heinrich
- 4428. Odile Théraud
- 4429. Dominique Biscontini
- 4430. Odile Jeambon
- 4431. Raymond Favre
- 4432. Dan Vautrin
- 4433. Yvon Cottet
- 4434. Christophe Gaudenzi
- 4435. Marie Lagier
- 4436. Guy Colaianni
- 4437. Patrick Leveque
- 4438. Jean Barrette
- 4439. Noelle Calmels
- 4440. Gerard Laine
- 4441. Rodolphe Victorri
- 4442. Carmen Duhaime
- 4443. Michel Dizier
- 4444. Monique Fradon
- 4445. Viviane Bourgeteau
- 4446. Lisa Cannelle
- 4447. Nicole Vila
- 4448. Hélène Guinand
- 4449. Nicole Morin
- 4450. Adrien Roguet
- 4451. Frédéric Favier
- 4452. Christian Weis
- 4453. Margaret Hermel
- 4454. Chrystelle Maréchal
- 4455. Jean-Marc Angibaud
- 4456. Emmanuelle Grenon

- 4457. Marie-José Arbel
- 4458. Christel Dalsbaek
- 4459. Nathalie Lebeaud
- 4460. Jean-Marie Prêtre
- 4461. Jacqueline Iché
- 4462. Patricia Brunellière
- 4463. Christian Houlès
- 4464. Axelle Garoby
- 4465. Aurelie Tetot
- 4466. Edith Luhmann
- 4467. Catherine Maupu
- 4468. Eliane Pfister
- 4469. Marie Guilbaud
- 4470. Pete Barker
- 4471. Bruno Dessailly
- 4472. Claude Brandi
- 4473. François Latour
- 4474. Yves Fossati
- 4475. Patricia Guiderdoni
- 4476. Samy Gyo Rei
- 4477. Lili Fleury
- 4478. Morgane Besson
- 4479. Didier Ares
- 4480. Isabelle Chemarin
- 4481. Gael Cabot
- 4482. André Yanelle
- 4483. Anne Lebret
- 4484. Isabelle Rey
- 4485. Emmanuelle Temple
- 4486. Joëlle Alwan
- 4487. Jean-Claude Huvelle
- 4488. Christian Bonnaud
- 4489. Stéphane Auriault
- 4490. Christiane Lecoustey
- 4491. Marie Ferey
- 4492. Olivier Tret
- 4493. Françoise Jullion
- 4494. Michelle Fanton
- 4495. Sandrine Walfisch
- 4496. Catherine Didier

- 4497. Patrice Carteret
- 4498. Christine Frois
- 4499. Francoise Foubert
- 4500. Marcel Aida
- 4501. Myriam Provost
- 4502. Alix Nadaillac
- 4503. Gaël Chassériaud
- 4504. Roger Avanian
- 4505. Olivia Blanche
- 4506. Pascale Du Mesnildot-Lefevre
- 4507. Christophe Godard
- 4508. Isabelle Lenoir
- 4509. Pierre Jaboulet-Vercherre
- 4510. Frederique Danneels
- 4511. Katie Kelma
- 4512. Guy Laudwein
- 4513. Alban Joumard
- 4514. Vivien Nardy
- 4515. Béatrice Gauthier
- 4516. Dominique Filoda
- 4517. Françoise Castan
- 4518. Sophie Chevrant
- 4519. Bertrand Bordet
- 4520. Annick Proix
- 4521. Franc Poche
- 4522. Sylvie Weis
- 4523. France Fischer
- 4524. Gisèle Montuoro
- 4525. Marie-Christine Frustec
- 4526. Jean-Marc Debono
- 4527. Josette Ancillon
- 4528. Benoît Bon
- 4529. Alain Bru
- 4530. Evelyne Bazylak
- 4531. Marc Glémarec
- 4532. Michele Elie
- 4533. Lola Catalpa
- 4534. Arnaud Oger
- 4535. Sylvie Cormier
- 4536. Claude Foix

- 4537. Muriel Guennec
- 4538. Lucille Houpiez
- 4539. Jeannine Bertau
- 4540. Michel Lacroix
- 4541. Monique Lachaud
- 4542. Christian Savary
- 4543. Jacques Arnaud
- 4544. Hélène Genevois
- 4545. Didier Richeton
- 4546. Eric Misme
- 4547. Bernard Bernex
- 4548. Michèle Cousin
- 4549. Mireille Renard
- 4550. Jean-Louis Valette
- 4551. Jean Michel Gabet
- 4552. Noriko Quenot
- 4553. Nicole Flavier
- 4554. Martine Eisenfisz
- 4555. Mary Herson
- 4556. Jacques Rayssac
- 4557. Serge Becq
- 4558. Nathalie Wou
- 4559. Dominique Boudier
- 4560. Helene Tanezie
- 4561. Patricia Nervi
- 4562. Françoise Busa
- 4563. Daniel Salvaja
- 4564. Stephane Claude
- 4565. Jean Pascal Thau
- 4566. Theo Kleinmann
- 4567. Wendy Van Belle
- 4568. Denise Jacques
- 4569. Michel Giacomazzioo
- 4570. Patrice Pouzet
- 4571. Monique Guillermet
- 4572. Michel Rozzi
- 4573. Michèle Sourbié
- 4574. Hervé Esnault
- 4575. Petit Aurelie
- 4576. Sylvie Chapelain

- 4577. Marie Jeanne Quinton
- 4578. Sophie Magnin
- 4579. Laetitia Geneste
- 4580. Caroll Poupon
- 4581. Chantal Vellas
- 4582. Nathalie Deverrewaere
- 4583. Laurence Vanoye
- 4584. François Toujan
- 4585. Chantal Bigot
- 4586. Marie Claude Rouffet
- 4587. Jean-Claude Lacaille
- 4588. Catherine Bonnevie
- 4589. Christian Reder
- 4590. Zahra Aissiouane
- 4591. Florence Moreau
- 4592. Florian Bussy
- 4593. Dominique Lacoïnte
- 4594. Isabelle Bonnat
- 4595. Dominique Rodet
- 4596. Sonia Decros
- 4597. Elisabeth De Saint Basile
- 4598. Martine Peccoux
- 4599. Albert Luttrin
- 4600. Christian Lienhardt
- 4601. Loïc Pineau
- 4602. Damien Théron
- 4603. José Denis
- 4604. Katia Troutot
- 4605. Pierre Joseph
- 4606. Bernadette Rouy
- 4607. Sylvie Ponsot
- 4608. Monique MoniqueColombier
- 4609. Monique Mejane
- 4610. Martine Braun
- 4611. Marylène Bonneau
- 4612. Christophe Albet
- 4613. Fleur Fuentes
- 4614. Marie-Blanche Arrignon
- 4615. Yves Lebecq
- 4616. Mha Raola

- 4617. Anouk Barolet
- 4618. Etienne Mallaret
- 4619. Roxane Cornier
- 4620. Krystyna Pasquier
- 4621. Frédéric Scellier
- 4622. Claude Thibaut
- 4623. Francine Wattiaux
- 4624. Michel Betouret
- 4625. Claude Michelin
- 4626. Eric Diounou
- 4627. Michele Peillex
- 4628. Brigitte Canot
- 4629. Isabelle Noisette
- 4630. Martine Chiffлот
- 4631. Agathe Migliaccio
- 4632. Emmanuel Poulmarc'h
- 4633. Patrick Pennequin
- 4634. Joelle Mendez
- 4635. Maud Legeay
- 4636. Josée Gammino
- 4637. Martine Fouchard
- 4638. Silvère Le Guen
- 4639. Bernard Gervex
- 4640. Jacky Gaillard
- 4641. Nadia Berthereau
- 4642. Genevieve Bonnemort
- 4643. Brigitte Morelle
- 4644. Christophe Maupouet
- 4645. Anne Vinel
- 4646. Didier Schneider
- 4647. Fabienne Daret
- 4648. Christian-Luc Houze
- 4649. Jean Paul Foucaud
- 4650. Frederic Ribot
- 4651. Karl Brizard
- 4652. Jean-Marc Gautsch
- 4653. Daniel Brisse
- 4654. Myriam Berna
- 4655. Serge Zeitlin
- 4656. Françoise Boulanger

- 4657. Jean-Luc Tayol
- 4658. Karima El Atlassi
- 4659. Céline Goudonnet
- 4660. Marie France Celier
- 4661. Grace Magalhaes
- 4662. Marcel-Marie Gricourt
- 4663. Thierry Gauche
- 4664. Yvette Elie-Gardini
- 4665. Alexis Coupé
- 4666. Blandine Montémont
- 4667. Anne Remy
- 4668. Claudette Lyonnet
- 4669. Cyril Zamora
- 4670. Elizabeth Grandin
- 4671. Désiré Brémont
- 4672. Maik Maigrot
- 4673. Monique Leger
- 4674. Christine Roux
- 4675. Françoise Decourt
- 4676. Florenc Goyon
- 4677. Danielle Malas
- 4678. Godzhelov Yovko
- 4679. Laetitia Vareille
- 4680. Christian Pilastre
- 4681. Thierry Berchoux
- 4682. Antoinette Duboc
- 4683. Virginie Baisez
- 4684. Alexandre Clement
- 4685. Danielle Delord
- 4686. Carole Drancourt
- 4687. Sandra Riggio
- 4688. Anik Turchet
- 4689. Jacky Caudron
- 4690. Patrick Burtin
- 4691. Sylvie Hannecart
- 4692. Dimitri Dubé
- 4693. Joel Guérin
- 4694. Betty Obadia
- 4695. Christophe Reynaud
- 4696. Françoise Boningre

- 4697. Pierre Moulier
- 4698. Sylvie Chretien
- 4699. Beatrice Champion
- 4700. Martine Coumert
- 4701. Michele Hermelin
- 4702. Michel Duhamel
- 4703. Christine Sillere
- 4704. Armande Clerfayt
- 4705. Jeanine Pellissier
- 4706. Cyrille Le Moing
- 4707. Elyette Jouenne
- 4708. Nathalie Torres
- 4709. Joel Vellard
- 4710. Mireille Catillon
- 4711. Françoise Autin
- 4712. Bernadette Najdek
- 4713. Anne Bergeret
- 4714. Helen Boivent
- 4715. Delphine Smith
- 4716. Viviane Barret
- 4717. Therese Belline
- 4718. Christiane Bazin
- 4719. Christine Derône
- 4720. Myriam Kerneis
- 4721. Aline Decombe
- 4722. Suzanne Chaineaud
- 4723. Veronique Sic
- 4724. Gilbert Sic
- 4725. Remy Mateo
- 4726. Marie Claire Lamota
- 4727. Patrick Moriceau
- 4728. Danièle Cabantous
- 4729. Jean-Marc Caschetta
- 4730. Jacques Teillet
- 4731. Nicole Rigo
- 4732. Michele Lainet
- 4733. Daniel Menelli
- 4734. Christian Devillers
- 4735. Walter Cabrita
- 4736. Christian Desbiez

- 4737. Claude Espinasse
- 4738. Saad Lahbil
- 4739. Dominique Billebaud
- 4740. Christine Degand
- 4741. Cristina Diz
- 4742. Pascaline Bondon
- 4743. Claude Fere
- 4744. Chantal Janin-Thivos
- 4745. Helene Fraschini
- 4746. Kathleen Caillaud
- 4747. Fabienne Barral
- 4748. Corinne Kramer
- 4749. Mauricette Bersac
- 4750. Patricia Lecompte
- 4751. Francois Clairotte
- 4752. Danièle Mornas
- 4753. Patrick Mangel
- 4754. Corinne Brillat
- 4755. Luce Calderini
- 4756. Eveline Lecomte
- 4757. Nadine Renard
- 4758. Richard Boudarham
- 4759. Sylvianne Cuiffardi
- 4760. Catherine Pelletier
- 4761. Isabelle Grenier
- 4762. Charlotte Cattan
- 4763. Nicole Finas
- 4764. Lionel Bresson
- 4765. Evelyne Barrier
- 4766. Monique Ruhlmann
- 4767. Olga Bureau
- 4768. Debora Oddoux
- 4769. Arnaud Maumy
- 4770. Helene Poumarat
- 4771. Charline Jouglà Riu
- 4772. Michele Beroud
- 4773. Christine Dusart
- 4774. Patricia Lardini
- 4775. Benoit Combes
- 4776. Pierre Guilhem

- 4777. France Richemond
- 4778. Françoise Brousse
- 4779. Georges Garcin
- 4780. Bernard Maillier
- 4781. Isabelle Dewasmes
- 4782. Francine Haton
- 4783. Michel Breton
- 4784. Muriel Reid
- 4785. Françoise Beguin
- 4786. Corinne Gorre
- 4787. Audrey Dufour
- 4788. Marie Laure Leulier
- 4789. Maria Sallé
- 4790. Danielle Dan
- 4791. Christian Feyeux
- 4792. Christelle Bonhomme
- 4793. Annick Wolinski
- 4794. Michael Gallouët
- 4795. Marie Pierre Bascoul
- 4796. Valérie Piazza
- 4797. Jean Crenn
- 4798. Sylvie Degrange
- 4799. Sara Alphonso
- 4800. Muteau Liliane
- 4801. Louis Gaudin
- 4802. Christine Couillault
- 4803. Philippe Luy
- 4804. Muriel Didier-Cartier
- 4805. Françoise Jouffray
- 4806. Marie-Jeanne Vogel
- 4807. Fedoua Hamzaoui
- 4808. Nicole Kerouredan
- 4809. Guy Ordonneau
- 4810. Frédérique Athané
- 4811. Francois Cottignies
- 4812. Alain Charron
- 4813. Jocelyne Serre
- 4814. Patricia Litardi
- 4815. Maryse Thoueilles
- 4816. Etienne Guinot

- 4817. Veronique Paupy
- 4818. Viviane Lange
- 4819. Chantal Le Meur
- 4820. Bernard Marguerite
- 4821. Cathy Cheze
- 4822. Godat Godat
- 4823. Fabienne Courcel
- 4824. Elizabeth Roux
- 4825. Nathalie Huet
- 4826. Marc Bernad
- 4827. Claude Gay
- 4828. Patricia Bres
- 4829. Roger Poulet
- 4830. Marie Petit
- 4831. Stephane Dubost
- 4832. Guy Verga
- 4833. Anne Marie Baget
- 4834. Antonio Lucas
- 4835. Tatiana Merhi
- 4836. Liliane Helfen
- 4837. Jean Pierre Campagne
- 4838. Brigitte Forestier
- 4839. Emma Bism
- 4840. Nathalie Le Flohic
- 4841. Cecile Lanoir
- 4842. Olivier Veissid
- 4843. Valérie Servas
- 4844. Sophie Masson
- 4845. Madeleine Desbordes
- 4846. Denis Almansa
- 4847. Sophie Libert Dath Paris
- 4848. Michele Henry
- 4849. Patrick Farsi
- 4850. Rudy Urth
- 4851. Th Vdv
- 4852. Carole Aerts
- 4853. Artur Duarte Ferreira
- 4854. Richard Badoc
- 4855. Farida Krouri
- 4856. Irène Mondy

- 4857. Gilles Segretin
- 4858. Sabine Thomas
- 4859. Bénédicte Perfumo
- 4860. Gian Battista Ermacora
- 4861. Alexandre Marcus
- 4862. Marie Kuenemann
- 4863. Loic Rulliat
- 4864. Bernard Walle
- 4865. Evelyne Leroy
- 4866. Olivier Ribeau
- 4867. Roxane Ardoin
- 4868. Sara Mangano
- 4869. Patricia Farez
- 4870. Didier Lejean
- 4871. Lionel Loiseleux
- 4872. Sylvie Audouin
- 4873. Desy Briolle
- 4874. Laurence Magagna
- 4875. Agnès Vikouloff
- 4876. Arlette Fourier
- 4877. Bernadette Madoeuf
- 4878. Sylvie Cogneau
- 4879. Patrizio Mandoni
- 4880. Jacques Fontana
- 4881. Antonio Fernandes
- 4882. Bruno Hamon
- 4883. Martine Ibarburu
- 4884. Philippe Lobjeois
- 4885. Patrick Groseil
- 4886. Gilles Dodos
- 4887. Cora Truchetet
- 4888. Jean-Jacques Ledoux
- 4889. Domi Pzpon
- 4890. Pilar Bitran
- 4891. Dominique Benoît
- 4892. Philippe Moquet
- 4893. Daniel Huckel
- 4894. Laure Danion
- 4895. Marie Lardoux
- 4896. Anne-Marie Ponsot

- 4897. Jacques Lardoux
- 4898. Regis Danniell
- 4899. Christian Nugier
- 4900. Dominique Pinson
- 4901. Philippe Lacoste
- 4902. Isabelle Chaussod
- 4903. Gilles Charpentier
- 4904. Thierry Cargoles
- 4905. Suzanne Juan
- 4906. Martine Bidois
- 4907. Lucie Claudel
- 4908. Julien Lhuillier
- 4909. Patricia Marionneau
- 4910. Marie-Yves Palau
- 4911. Guy Fleyrat-Coustillas
- 4912. Sylvie Sénécal
- 4913. Jérôme Paitel
- 4914. Bertrand Boisson
- 4915. Sophie Touzeau
- 4916. Isabelle Armet
- 4917. Léopold Dory
- 4918. Vero Monjo
- 4919. Christine Escargueil
- 4920. Philippe Polia
- 4921. Mireille Landrin
- 4922. Catherine Baldenweck
- 4923. Edouard Vicquelin
- 4924. Laurence Elia
- 4925. Thierry Braem
- 4926. Christine Starnini
- 4927. Christian Vergne
- 4928. Valerie Sansiquet
- 4929. Josy Bluet
- 4930. Nathalie Piquet
- 4931. Martine François
- 4932. Valérie Smouts
- 4933. Simone Lutzwiller
- 4934. Romane Cornen
- 4935. Christiane Lemmet
- 4936. Christophe Carré

- 4937. Sylviane Gauthier
- 4938. Véronique Roques
- 4939. Rose Marie Occhipinti
- 4940. Bernard Garet
- 4941. Marie-Laure Simoulin
- 4942. Marie Prinnet
- 4943. Monique Lenhard
- 4944. Frédérique Leroy
- 4945. Martine Lerouxel
- 4946. Luc Sirop
- 4947. Philippe Franke
- 4948. Juliette Weiss
- 4949. Nathalie Pingwarski
- 4950. Béatrice Kerivel
- 4951. Thierry De Beaujon
- 4952. Maurice Sachot
- 4953. Catherine Tremelet
- 4954. Gino Willhelm
- 4955. Claire Dumelz
- 4956. Charles Berguerand
- 4957. Jean-François Guyonneau
- 4958. Anne-Sophie Marie
- 4959. Genevieve Cleguer
- 4960. Candice Brown
- 4961. Ayril Laeticia
- 4962. Philippe Pericchi
- 4963. Edwige Payet
- 4964. Estelle Zins
- 4965. Anne-Marie Chavagnas
- 4966. Maie José Renaud
- 4967. Arnaud Carouge
- 4968. Aurélie Varlez
- 4969. Marceline Vanoeteghem
- 4970. Joelle Chartier
- 4971. Eve Guff
- 4972. Jean-Eric Monfort
- 4973. Marie Decroix
- 4974. Claudine Funcken
- 4975. Brigitte Bladou
- 4976. Anne-Marie Dransart

- 4977. Jeanne Tulasne
- 4978. Marie-Françoise Mayoud
- 4979. Marie-Charlotte Leclaire
- 4980. Sabine Lopez
- 4981. Françoise Storey
- 4982. Nicole Poujoulet
- 4983. Virginie Troubat D Aubigny
- 4984. Daniel Fontanne
- 4985. Catho Canonge
- 4986. Lord Afflot
- 4987. Marie Christine Biget
- 4988. Anne Cécile Poncet
- 4989. Alain Ribis
- 4990. Jean-Yves Croizé
- 4991. Dadaniel Marsan
- 4992. Marie Vallet
- 4993. Mareike Blume
- 4994. Laurence Carcelès
- 4995. Guy Fel
- 4996. Jean-Christophe Rosaz
- 4997. Philippe Bouvret
- 4998. Ralph Dillenseger
- 4999. Monique Badiali
- 5000. Dominique Huet
- 5001. Frederique Renier
- 5002. Delphine Ros
- 5003. Patrick Levacher
- 5004. Claude Begle
- 5005. Michel Bord
- 5006. Anna Diaz
- 5007. Patrick Poulain
- 5008. Sophie Plantade
- 5009. Gérard Tisseyre
- 5010. Yves Sallier
- 5011. Catherine Antoine
- 5012. Sophie Thenot
- 5013. Patrick Marc
- 5014. Fabienne Raynal
- 5015. Gabrielle Goepp
- 5016. Ghislaine, Caprin

- 5017. Hélène Pillot
- 5018. Carolle Tschirhardt
- 5019. Patrick Manigold
- 5020. Marie-Hélène Jeudy-Schreiber
- 5021. Carole Thete
- 5022. Marie Josee Vedrines
- 5023. Daniel Goncalves
- 5024. Agnès Lalliot
- 5025. Francis Jaegler
- 5026. Marie Bernard
- 5027. Jeanne Gentilleau
- 5028. Isabelle Tribou
- 5029. Colette Ménigot
- 5030. Josie Lefebvre
- 5031. Bruno Dal Pont
- 5032. Martine Huart
- 5033. Sophie Vignitchouk
- 5034. Janine Hoorelbeke
- 5035. Christel Bouakaz
- 5036. Renée Burochain
- 5037. Dominique Bruneau
- 5038. Geneviève Ducom
- 5039. Marie Minier
- 5040. David Ansoine
- 5041. Alban Lauriac
- 5042. Marie-Hélène Turcat
- 5043. Helene Del Nista
- 5044. Michele Litzler
- 5045. Sabrina Tilmont
- 5046. Valerie Lossouarn
- 5047. Marc Laverdant
- 5048. Sylvie Laudebat
- 5049. Marc Pinard
- 5050. Adrien Lavergnat
- 5051. René Yves Le Gléau
- 5052. Christian Hanry
- 5053. Daniele Galipaud
- 5054. Christine Carry
- 5055. Beatrice Perrin
- 5056. Francoise Baille

- 5057. Véronique Fenfler
- 5058. Delphine Loger
- 5059. Pascale Madetto
- 5060. Laetitia Chanriond
- 5061. Marianne Mahieu
- 5062. Lynda Mallin
- 5063. Mireille Desprez
- 5064. Beatrice Donot
- 5065. Jennifer Goffaux
- 5066. Tania Barette
- 5067. Edith Santamaria
- 5068. Georges Vasseur
- 5069. Pierre Huber
- 5070. Chantal Schroeder
- 5071. Cath Sondaz
- 5072. Yolande Sinizergues
- 5073. Frederic Guyot
- 5074. Lysiane Locci
- 5075. Françoise Dubos
- 5076. Martine Bideau
- 5077. Marie-Laure Mailles
- 5078. Anne Dobrzynski
- 5079. Cecile Cardot
- 5080. Colette Nichli
- 5081. Joëlle Paprocki
- 5082. Elisabeth Robin
- 5083. Jean Derksema
- 5084. Marie Noëlle Bodin
- 5085. Christophe Kris
- 5086. Martine Conan
- 5087. Patricia Girardet
- 5088. Cathy Sainsot-Navello
- 5089. Christiane Ségalen
- 5090. Jean-Paul Depres
- 5091. Marie Cholain
- 5092. Stéphanie Peillet
- 5093. Françoise Delicq
- 5094. Caroline Maurinier
- 5095. Joëlle Pasanisi
- 5096. Giovanna Christmann

- 5097. Bernadette Debailleul
- 5098. Danielle Talnot
- 5099. Françoise Massonneau
- 5100. Nicole Mosser
- 5101. Dominique Guilbert
- 5102. Nany Dulac
- 5103. John McClane
- 5104. Milene Pirola
- 5105. Caroline Waskowiak
- 5106. Magali Excoffier
- 5107. Erick Baldasso
- 5108. Sabine Sandoval
- 5109. Cathy Lachênaie
- 5110. Jean-Yves Ringenbach
- 5111. Carole Villard
- 5112. Florence Chandelle
- 5113. Nicole Miranda
- 5114. Marie Delhoume
- 5115. Marie Perré
- 5116. Samuel Veulemans
- 5117. Claire Arnold
- 5118. Sophie Ray
- 5119. Joëlle Mazzolo
- 5120. Béatrice Boyer
- 5121. Danielle Gardien
- 5122. Clotilde Petaut
- 5123. Aurélie Wirotius Lenglard
- 5124. Jocelyne Geraci
- 5125. Yannick Raphel-Pontgelard
- 5126. Agnès Etienne
- 5127. Annick Simonet Gouverner
- 5128. Marie Poly
- 5129. Danièle Van Loon
- 5130. Anne Jacquemin
- 5131. Annick Marion
- 5132. Pierrette Jouanique
- 5133. Guillaume Graneris
- 5134. Charline Privat
- 5135. Bernard Ducroizet
- 5136. Patricia Fuchs

- 5137. Patrick Zunino
- 5138. Daniel Dirassar
- 5139. Sylvie Sarrasin
- 5140. Annemarie Morize
- 5141. Claire Chezlemas-Escobar
- 5142. Alain Bru
- 5143. Mariejo Dursent
- 5144. Magdeleine Rode
- 5145. Cecilia Castor
- 5146. Patricia Galfré
- 5147. Annie Bedier
- 5148. Johanna Bastin
- 5149. Laurent Compassi
- 5150. Anne Delamarre
- 5151. Jean Pierre Leroux
- 5152. Mireille Kurtz
- 5153. Stéphane Morel
- 5154. Annie Freslon
- 5155. Patricia Benoit
- 5156. Daniel Jacquemin
- 5157. Nelly Le Meledo
- 5158. Dominique Lacoste
- 5159. Chantal Collardeau
- 5160. Lucien Crespeau
- 5161. Virginie Danede
- 5162. Samuel Berthod
- 5163. Paulette Combette
- 5164. Philippe Meens
- 5165. Annick Morice
- 5166. Nelly Santamaria
- 5167. Annie Vergne
- 5168. Philippe Mouillevoix
- 5169. Lea Baud
- 5170. Marie Christine Piaut
- 5171. Marlene Ballario
- 5172. Murielle Drossart
- 5173. Ludovic Leblanc
- 5174. Rosa Benito
- 5175. Hugo Mauchrétien
- 5176. Marie Hervo

- 5177. Cyril Obrecht
- 5178. Mireille Detroyes
- 5179. Virginie Dehausse
- 5180. Franck Hebert
- 5181. Marianne Lams
- 5182. Christian Lamboley
- 5183. Bernard Guillouzo
- 5184. Agnès Delacroix
- 5185. Pascale Payan
- 5186. Patrick Piret
- 5187. Marie Claude Bridonnrau
- 5188. Françoise Champetier
- 5189. Philippe Le Peltier
- 5190. Valérie Bordier
- 5191. Mel Uysal
- 5192. Fabienne Cassard
- 5193. Christelle Marini
- 5194. Louis Clairand
- 5195. Nicolas Ferry
- 5196. Andre Gautier
- 5197. Monique Dugas
- 5198. Marie Parot
- 5199. Jocelyne Wojtera
- 5200. Olivia Augey
- 5201. Florence Degouge
- 5202. Pierre-Yves Jullien
- 5203. Jeanne Brun
- 5204. Veronique Gerrier
- 5205. Hervé Carillo
- 5206. Claudine Leroux
- 5207. Alain Colombier
- 5208. Emmanuel Morin
- 5209. Aurelie Guilbaud
- 5210. Sabine Nicolle
- 5211. Guilhem Routier
- 5212. Rachel Martin
- 5213. Patricia Laurent
- 5214. Charlotte Duprez
- 5215. Sylvie Fontaine
- 5216. Jean-François Caux

- 5217. Aurélie Conti
- 5218. Jacqueline Ceyte
- 5219. Michel Beigbeder
- 5220. Patricia Fouquart
- 5221. Marie Jacques
- 5222. Sagia Tbahriti
- 5223. Marc Portebois
- 5224. François Blanchard
- 5225. Patrick Vermande
- 5226. François Merinis-Leca
- 5227. Hélène Philippart
- 5228. Frederick Marchaland
- 5229. Véronique Reinhard
- 5230. Christine Champion
- 5231. Jean-Baptiste Gicquel
- 5232. Pierre Gruel
- 5233. Nathalie Monssigny
- 5234. Agnès Dumouchel
- 5235. Sophie Tournet
- 5236. Françoise Bouchot
- 5237. Hugues Borgeaud
- 5238. Hubert Daul
- 5239. Colette Suzanne
- 5240. Michel Bouriez
- 5241. Raymonde Charel
- 5242. Michèle Beugnet
- 5243. Thierry Larcher
- 5244. Dominique Pain
- 5245. Herve Dehainault
- 5246. Isabelle Guiard
- 5247. Martine Begue
- 5248. Pierre Bilaude
- 5249. Alice Auphan
- 5250. Christian Huet
- 5251. Catherine Couturier
- 5252. Carole Herbst
- 5253. Eric Gonzales
- 5254. Jean Francois Giraldez
- 5255. Malcolm Williams
- 5256. Pascale Dransart

- 5257. Marie Fouquart
- 5258. Alain Girard
- 5259. Carine Fournier
- 5260. John Peters
- 5261. Morgane Mazuc
- 5262. Stephan Lentz
- 5263. Laure Cos
- 5264. Armelle Faure
- 5265. Yves Menguy
- 5266. Annie Danton
- 5267. Cécile Zylberajch
- 5268. Aime De Ligniere
- 5269. Anne Blondel
- 5270. Brigitte Cocher
- 5271. Guillaume Persiani
- 5272. Maurice Burnet
- 5273. Anne Séris
- 5274. Emmanuelle Marc
- 5275. Francis Cancel
- 5276. Didier Costes
- 5277. Djohar Si Ahmed
- 5278. Abigaël Brisou
- 5279. Baussay Hélène
- 5280. Catherine Vernerie
- 5281. Marianne Blin
- 5282. Kai Engels
- 5283. Estelle Maillart
- 5284. Jean-Pierre Faure
- 5285. Annick Botralahy
- 5286. Alicia Montangerond
- 5287. Regis Pouthier
- 5288. José Baladron
- 5289. Sylvie Pham
- 5290. Sebastien Armand
- 5291. Lydie Bortot
- 5292. Caroline Ferrien
- 5293. Lionel Tardif
- 5294. Valerie Pierson
- 5295. Chantal Gil
- 5296. Guy Hallot

- 5297. Domi Laporte
- 5298. Michele Guinard
- 5299. Jean Besanceney
- 5300. Franck Robert
- 5301. Monique Boin
- 5302. Joël Martin
- 5303. Thierry Verneret
- 5304. Gwenola Laborie
- 5305. Michel Delaporte
- 5306. Jean Laudic
- 5307. Yves Mougard
- 5308. Brigitte Duhamel
- 5309. José Franco
- 5310. Christophe Barollo
- 5311. Mathieu Leduc
- 5312. William Gasse
- 5313. Sophie Thevenin
- 5314. Jean Paul Blondelet
- 5315. Zeitouneby Basquin
- 5316. Catherine Baron
- 5317. Alain Puigmal
- 5318. Nadine Ficheux
- 5319. Christiane Soulagnet
- 5320. Jean-Claude Mareau
- 5321. Nicolas Beauregard
- 5322. Marie Manal
- 5323. Fabienne Seignard
- 5324. Marie-Pierre Lombard
- 5325. Cyrille-Marie Florenceau
- 5326. Loïc Durand
- 5327. Françoise Gittinger
- 5328. Claude Bélestin
- 5329. Françoise Gaury
- 5330. Nicole Brunet
- 5331. Avon Evelyne
- 5332. Cécile Baudouin
- 5333. Béatrice Le Lan
- 5334. Beatrice Permuy
- 5335. Christiane Martin
- 5336. Dominique Gouguenheim

- 5337. Isabelle Moreau Graff
- 5338. Charles Delepoulle
- 5339. Marie-Jeanne Bergerat
- 5340. Martine Vandenberghe
- 5341. Brigitte Abiven
- 5342. Catherine Collavoli
- 5343. Gabriele Mie
- 5344. Sylvie Chetaille
- 5345. Laurence Even
- 5346. Thierry Vissac
- 5347. Jacques Anselme
- 5348. Wilson Noël
- 5349. Claudine Chapuis-Fleury
- 5350. Alain Clément
- 5351. Colette Gerbault
- 5352. Pascale Ferrer
- 5353. Sylvie Toujan
- 5354. Solyssimo Wu
- 5355. Christine Morganti
- 5356. Guillaume Bousquet
- 5357. Danielle Laille-Olivier
- 5358. Gina Mengual
- 5359. Marianne Humbert
- 5360. Claire De Crayencour
- 5361. Sylvain Rodriguez
- 5362. Chris Thorel
- 5363. Marie Dias
- 5364. Ahmed Bouarouguene
- 5365. Claudine Vitry
- 5366. Marie Souchard
- 5367. Jean-Pierre Lemaire
- 5368. Thierry Foubert
- 5369. Franck Senetaire
- 5370. Eric Soulie
- 5371. Elina Larsson
- 5372. Anne-Marie Graffion
- 5373. Claudie Sorgues
- 5374. Franck Gadeau
- 5375. Daniele Sabot
- 5376. Alain David

- 5377. Claude Bastien
- 5378. Sylvie Danglade
- 5379. Cathy Catbalou
- 5380. Jean Leclerc
- 5381. Marie-Claire Moulin
- 5382. Leïla Hicheri
- 5383. Michel Le Cunff
- 5384. Margaret Boulois
- 5385. Jerome Kaslin
- 5386. Evelyne Beyer
- 5387. Ghislaine Coussy
- 5388. Anna Godino
- 5389. Claude Ferrer Catala
- 5390. Danièle D'hollander
- 5391. Michel Martin
- 5392. Corinne Gay
- 5393. Gaëlle Guillaume
- 5394. Sylvie Thomas
- 5395. Denis Clarac
- 5396. Alain Carillon
- 5397. Catherine Gendron
- 5398. Paul Louveau
- 5399. Pablo Lopez
- 5400. Laurence Guiard
- 5401. Daniel Martin
- 5402. Marc Vieilfault
- 5403. José Alvarado
- 5404. Frank Touya
- 5405. Louis Rouyre
- 5406. Florent Lelièvre
- 5407. Michel Bouillot
- 5408. Daniele Gouhier
- 5409. Roland Bzdrenga
- 5410. Fred Cres
- 5411. Michelle Gau
- 5412. Emmanuel Fournier
- 5413. Monique Fourreaux
- 5414. Maurice Aeplly
- 5415. Alain Fabre
- 5416. Guy Peladan

- 5417. Olivier Desplats
- 5418. Hélène Pignot
- 5419. Dan André
- 5420. Brigitte Tourse
- 5421. Marlène Belmont
- 5422. Martine Becart
- 5423. Marie Jose Gane
- 5424. Valérie Digard
- 5425. Léa Sanz
- 5426. Jeanne Hemidy
- 5427. Beatrice Chavane
- 5428. Irène Roumanet
- 5429. Jean Font
- 5430. Charles Monty
- 5431. Odile Guyot
- 5432. Marie Paule Fromentoux
- 5433. Marc Levrier
- 5434. Vincent Autric
- 5435. Christophe Faivre
- 5436. Marie-José Arnoux
- 5437. Bernadette Herbelot
- 5438. Christine Barilone
- 5439. Bernadette Herbelot
- 5440. Jean-Louis Mardi
- 5441. Lysiane Billard
- 5442. Laurie Capparos
- 5443. Fabien Marie
- 5444. Claire Defosse
- 5445. Catherine Herzog
- 5446. Véro Prophète
- 5447. Benoît Voirin
- 5448. Michèle Thierryt
- 5449. Gilles Desmoulin
- 5450. Jean-Pierre Delair
- 5451. Michel Lavarec
- 5452. Christian Burger
- 5453. Yves Van Cranenbroeck
- 5454. Huguette Manant
- 5455. Françoise Gravouil
- 5456. Marie-France Gratier

- 5457. Alexandre Torcelli
- 5458. Michel Rogliano
- 5459. Philippe Conté
- 5460. Bernard Hucher
- 5461. Bernard Meline
- 5462. Emilie Weber
- 5463. Bernard Fraissard
- 5464. Charline Lameille
- 5465. Annie Gibet
- 5466. Helene Gimenes
- 5467. Thierry Bloas-Saintmarc
- 5468. Robert Jeremy
- 5469. Patrick Heugas
- 5470. Bruno Sbizzera
- 5471. Bruno Sbizzera
- 5472. Marie Myriam
- 5473. Rosa Riche
- 5474. Denis Mallet
- 5475. Bleuenn Berge
- 5476. Annick Manganese
- 5477. Giraud Maryvonne
- 5478. Vanna Schintu
- 5479. Lan Anh Appercel
- 5480. André Rouzieres
- 5481. Michel Chausson
- 5482. Jane Rumiz
- 5483. David Jean
- 5484. Maria Uberti
- 5485. Patrice Malvault
- 5486. Fatima Augusto
- 5487. Daniel Marcot
- 5488. Stephane Dudzinski
- 5489. Ghislain De Roquemaurel
- 5490. Anne-Marie Coucourron
- 5491. Olivier Lange
- 5492. Ariane Cassiot
- 5493. Rahlf Walter
- 5494. Jeanlouis Potier
- 5495. Léopoldine Hennevin
- 5496. Mélodie Degrugillier

- 5497. Vincent Baron
- 5498. Anne Crozet
- 5499. Marie-Laure Dragaud
- 5500. Bernard Dhorne
- 5501. Joëlle Cuypers
- 5502. Claire Sotto
- 5503. Claude Marie
- 5504. Yves Champion
- 5505. Odette Oyhenart
- 5506. Catherine Beciu
- 5507. Stéphane Lion
- 5508. Colette Roullier
- 5509. Michele Morisseau
- 5510. Virginie Vlieghe
- 5511. Nadine Toumi
- 5512. Xavier Schmit
- 5513. Danielle Esquieu
- 5514. Armelle Binet
- 5515. Eliane Delfosse
- 5516. Mohamed El Hadi
- 5517. Olivier Chambrial
- 5518. Brigitte Delcombel
- 5519. Rémy Delville
- 5520. Anne-Marie Pelletier
- 5521. Véronique Deron
- 5522. Josiane Eloy
- 5523. Colette Cocquebert
- 5524. Claire Chauchat Eteve
- 5525. Anne-Laure Gaudon
- 5526. Christiane Demogue
- 5527. Christian Simon
- 5528. Jocelyne Bessin
- 5529. Patrick Aguilar
- 5530. Jean Mongelous
- 5531. Johanna Lore
- 5532. Annick Foray
- 5533. Michele Galvani
- 5534. Carole Farre
- 5535. Bruno Marquet
- 5536. Sandra Blin

- 5537. Stéphane Delacoudre
- 5538. Lydia Paletta
- 5539. Fatiha Nasr
- 5540. Gerard Anfosso
- 5541. Françoise Minssieux
- 5542. Annie Brondino
- 5543. Béatrice Distinguin
- 5544. Alain Dumont
- 5545. Antoinette Masur
- 5546. Aline Rupaud
- 5547. Philippe Duclos
- 5548. Isabel Duclos
- 5549. Elisabeth Millot
- 5550. Annie Coia
- 5551. Béatrice Lourme
- 5552. Maria Gouysse
- 5553. Joel Lamy
- 5554. Claire Solari
- 5555. Jacques Benet
- 5556. Angélique Litaudon
- 5557. Muriel Gerbier
- 5558. Jean-Marc Caillaud
- 5559. Philippe Thomas
- 5560. Nicolas Morth
- 5561. René Castex
- 5562. Sylvie Drouet
- 5563. Annabelle Pillot
- 5564. Evelyne Baudu
- 5565. Bernadette Mounier
- 5566. André Trouilloud
- 5567. Tiffany Errien
- 5568. Simone Mincone
- 5569. Annie Dellas
- 5570. Jean Poupeau
- 5571. Françoise Dekeyzer
- 5572. Bruno Sbizzera
- 5573. Darius Soltani
- 5574. Francis Mauchauffee
- 5575. Christiane Lombard
- 5576. Marie-Laure Jayat

- 5577. Marie-Annick Bougeard
- 5578. Djénina Djaouzi
- 5579. Maryse De Albuquerque
- 5580. Anna Riot
- 5581. Amandine Alix
- 5582. Olga Bamba
- 5583. Annie Maurel
- 5584. Tatiana Lachaud
- 5585. Patricia Olive
- 5586. Thierry Grosjean
- 5587. Christine Allesiaro
- 5588. Christian Lombard
- 5589. Nelson Do Couto
- 5590. Roger Vacalus
- 5591. Marc Metz
- 5592. Alain Caillat
- 5593. Sophie Martineau
- 5594. Jean-Francois Bouchez
- 5595. Corinne Buée
- 5596. Andre Bonnin
- 5597. Carol-Ann Willering
- 5598. Delmas Henri
- 5599. Christian Couty
- 5600. Régis Voirin
- 5601. Elisabeth Marsault
- 5602. Roland Forster
- 5603. Mireille D'antoni
- 5604. Patrice Portenseigne
- 5605. Jean-Noël Launay
- 5606. Laure Vanel
- 5607. Jean-Philippe Reboul
- 5608. Jean Jobart
- 5609. Huguette Mora
- 5610. Yvonne Johany-Giraud
- 5611. Muriel Morelle
- 5612. Catherine Isaia
- 5613. Isabelle Macal
- 5614. Lyllian Gleize
- 5615. Philippe Dajon
- 5616. René Auneau

- 5617. Yves Attimont
- 5618. Thierry Cassegrain
- 5619. Fabrice Tortey
- 5620. Myriam Lecharlier
- 5621. Michel Roposte
- 5622. Alexandra Contin
- 5623. Sarah Lacharme
- 5624. Gilles Croisé
- 5625. Jean Gay
- 5626. Marie Henry
- 5627. Marie-José Arnoux
- 5628. Jean-Alain Verdellet
- 5629. Bruno Courcelle
- 5630. Michelle Martin
- 5631. Jlouis Clemence
- 5632. Jean Claude Giroudon
- 5633. Bernard Giraud
- 5634. Norbert Roger
- 5635. Guy Boulanger
- 5636. Franciane Hatt Duval
- 5637. Patrick Beaussant
- 5638. Joel Martiniere
- 5639. Elisabetta Savio
- 5640. Catherine Perrault
- 5641. Elisabeth Geffoy
- 5642. Anne-Geneviève Burlot
- 5643. Isabelle Bernard
- 5644. Roland Misslin
- 5645. Philippe Gamet
- 5646. Edith De La Tour
- 5647. Evelyne Rodriguez
- 5648. Véronique Boyer
- 5649. Pierre-Marie Chaboche
- 5650. Pascal Michaud
- 5651. Fabrice Dano
- 5652. Dominique Gillet
- 5653. Mercedes Martin
- 5654. Evelyne Juignet
- 5655. Gwénaële Escrivant
- 5656. Josette Cléry

- 5657. Bernard Pedehontaa
- 5658. Anne Guyonneau
- 5659. Sabine Le Guern
- 5660. Franck Cornaton
- 5661. Martine Nanse
- 5662. Olivier Mollet
- 5663. Serge Le Barbier
- 5664. Jean Mériel
- 5665. Julien Stoia
- 5666. Roger Magron
- 5667. Edwige Bracaval
- 5668. Françoise Arnoux
- 5669. Christian Craeye
- 5670. Michel Seguinotte
- 5671. Jy Robert-Carteret
- 5672. Ghislaine Passaro
- 5673. Flora Muger
- 5674. Basile Douchet
- 5675. Etienne Choffat
- 5676. Christine Fleury
- 5677. Brigitte Madet
- 5678. Nicole Landron
- 5679. Patricia Moyon
- 5680. Joël Bidal
- 5681. Cédric Nourry
- 5682. Christian Clouet
- 5683. Hervé Duranton
- 5684. Béatrice Brillaud
- 5685. Marie-Christine Mérand
- 5686. Evelyne Louis
- 5687. Stéphanie Quil
- 5688. Patrick Boudier
- 5689. Georges Baillat
- 5690. Mevel Lénaïck
- 5691. Bernard Richard
- 5692. Cedric Wandrol
- 5693. Isabelle Ruiz Cuevas
- 5694. Elisabeth Mouyon
- 5695. Gwendal Ales
- 5696. Marc Pelce

- 5697. Annick Berquin
- 5698. Dominique Biancamaria
- 5699. Marie-Christine Riché
- 5700. Monique Laurent
- 5701. Pauline Bassenne
- 5702. Éric Niochau
- 5703. Thierry Viseux
- 5704. Jacques Le Cunff
- 5705. Edith Lariviere
- 5706. Jean-Claude Saccomanni
- 5707. Francis Quantin
- 5708. Lucile Coulon
- 5709. Helene Hebert
- 5710. Françoise Lafrance
- 5711. Henri Colin
- 5712. Annie Chenot
- 5713. Christian William
- 5714. Danielle Riche
- 5715. Jean Marc Leporcq
- 5716. Pierre Pardieu
- 5717. Patrick Guichon
- 5718. Beatrice Labuzan
- 5719. Maryse Dalla Monta
- 5720. Marie Lab
- 5721. Esther Burgeon
- 5722. Lise Defrance
- 5723. Patrick Andriot
- 5724. Isabelle Sadat
- 5725. Michelle Di Benedetto
- 5726. Jean Sagnol
- 5727. Martine Maltese
- 5728. Jeremy Brunat
- 5729. Serge Joseph
- 5730. Christian Claron
- 5731. David-Emmanuel Divernois
- 5732. Monique Guiu
- 5733. Elisabeth Chartus
- 5734. Catherine Bole-Richard
- 5735. Gilberte Melmiesse
- 5736. Louise Desbrusses

- 5737. Albane-Charlotte Vitalis
- 5738. Brigitte Coulon
- 5739. Maïté Lascaud
- 5740. Martine Bouquet
- 5741. Didier Charpiat
- 5742. Barbara Schmutz
- 5743. Veronique Bironneau
- 5744. Thémy Bonnaire
- 5745. Anne Segulier
- 5746. Anne Forget
- 5747. Stéphane Le Mat
- 5748. Mariette Mignet
- 5749. Brigitte Ané
- 5750. Christiane Soubeyrand
- 5751. Jean-Claude Irma
- 5752. Kateleine De Neree
- 5753. Pascal Binet
- 5754. Norbert Bila
- 5755. Jacques Camus
- 5756. Brigitte Terrade
- 5757. Louise Allard
- 5758. Jérôme Cazalets
- 5759. Arnaud Schmid
- 5760. Véronique Person
- 5761. Frédérique Demogue
- 5762. François Lorin
- 5763. Olivia Lahougue
- 5764. Laszlo Levasseur
- 5765. Genevieve Sibold
- 5766. Géraldine Gauthier
- 5767. Sylvie Roncin
- 5768. Judy Kael
- 5769. Brigitte Dougados
- 5770. Caro Pequignet
- 5771. Sylvie Fort
- 5772. Stanislas Romankiewicz
- 5773. Colette Marquais
- 5774. Églantine Bouvier
- 5775. Gérard Boucaret
- 5776. Guillaume Betezede

- 5777. Alain Cabut
- 5778. Marie Thérèse Petraroli
- 5779. Alain Chiriaeff
- 5780. Patricia Nunez
- 5781. Sabine Lombardo
- 5782. Alain Cauchard
- 5783. Jean Kuzminski
- 5784. Evelyne Noelle
- 5785. Jean Charles Millepied
- 5786. Claude Vicente
- 5787. Pascal Chambon
- 5788. Mathieu Jaeger
- 5789. Michèle Marnay
- 5790. René Zanni
- 5791. Sylvie Antonini
- 5792. Jean Michel Cruel
- 5793. Henry Pilot
- 5794. Doïc De Maleprade
- 5795. Alain Berthier
- 5796. Anne Benoit-Guyod
- 5797. Marie Lecointe
- 5798. Frédéric Brunel
- 5799. Vinay Damodar
- 5800. Marie Bastelica
- 5801. Cyrille Mattiuzzo
- 5802. Anne-Marie Tordeux
- 5803. Pierre Brasseur
- 5804. Monique Engelbertz
- 5805. Jean Louis Cheval
- 5806. Françoise Guennoc
- 5807. Karine Dubois
- 5808. Nicolas Neyret
- 5809. Laila Monnet
- 5810. Marie Choteau
- 5811. Marc Chamik
- 5812. Roland-Jacqueline Dupuy
- 5813. Jérôme Cassiot
- 5814. Stéphane Polsky
- 5815. Amel Ben Othman
- 5816. Marie-Lise Assier

- 5817. Jean Paul Ottavi
- 5818. Serge Remy
- 5819. Magalie Appere
- 5820. Andre Souvignet
- 5821. Leonor Machado
- 5822. Jean Claude Jouanneau
- 5823. Marie-Anne Demilly
- 5824. Eric Pierre
- 5825. Chloé Bercovici
- 5826. Natacha Forthoff
- 5827. Marie Couso
- 5828. Sandra Mabilon
- 5829. Valerie Boll
- 5830. Francois Juignet
- 5831. Laura Holgado
- 5832. Albane Marmion
- 5833. Marilyne Tari
- 5834. Sylvie Parot
- 5835. Joelle Rousselet-Dupuy
- 5836. Minh Nguyen-Van
- 5837. Maurice Desusanne
- 5838. Jean-Claude Chirollet
- 5839. Pascal Benaud
- 5840. Michel Grandgeorge
- 5841. Sylvain Apollonio
- 5842. Etienne Huon
- 5843. Bernard Voegtlin
- 5844. Jean-Pierre Pache
- 5845. Myriam Adnet
- 5846. Bernard Lallemand
- 5847. Marie-Christine Bouali
- 5848. Michele Segura
- 5849. Philippe Josselin
- 5850. Frédérique Guichard
- 5851. Severine Langlois-Bazille
- 5852. André Odin
- 5853. Aude Coulon
- 5854. Bernard Boulanger
- 5855. Philippe Aveline
- 5856. Vincent Brisach

- 5857. Florence Pez
- 5858. Christine Hamelle
- 5859. Bernard Besserer
- 5860. Jacques Naumann
- 5861. Ronan Range
- 5862. Jean Marc Dahlem
- 5863. Pierre Bodin
- 5864. Bernard Ragusa
- 5865. Nadine Cerboni
- 5866. Béatrice Fabre
- 5867. Yves Michel
- 5868. Rita Renard-Monsieur
- 5869. Gilles Galvani
- 5870. Blandine Damour
- 5871. Mireille Mousselard
- 5872. Dorothee Picot
- 5873. Pascal Cagnet
- 5874. Lorette Bilquez
- 5875. Jacques Pélaprat
- 5876. Thomas Heusser
- 5877. Poignand Patrick
- 5878. Nicole Schroeder
- 5879. Monique Giraud
- 5880. Monique Métais
- 5881. Bernard Giraud
- 5882. Christophe Kujawa
- 5883. Daniel Droit
- 5884. Marie-Françoise Granger
- 5885. Magali Moineau
- 5886. Genviève Doucet
- 5887. Isabelle Cardon
- 5888. Michele Roux
- 5889. Damien Huet
- 5890. Pierre Allio
- 5891. Monique Déjardin
- 5892. Nadine Pallies
- 5893. Bernard Ory
- 5894. Marie-Thérèse Chollet
- 5895. Sylvaine Moliner
- 5896. Marie Fortunato

- 5897. Dominique Kern
- 5898. Yasmina Plasse
- 5899. Josiane Revault Courdes
- 5900. Gerard Nottelet
- 5901. Mathieu Arnal
- 5902. Christian Boccioli
- 5903. Ferdinand Vectol
- 5904. Claude Malaise
- 5905. Yves Bolognino
- 5906. Corinne Lebeau
- 5907. Alain Lemaire
- 5908. Suzy Lopez
- 5909. Marie Hélène Calvi
- 5910. Veronique Mauclaire
- 5911. Fabienne Colas
- 5912. Daniel Dauban
- 5913. Gaël Bernard
- 5914. Mireille Menant
- 5915. Hélène Dujardin
- 5916. Jean Garnier
- 5917. Michel Cliquet
- 5918. Dominique Pradier
- 5919. Lydia Georgev
- 5920. Yvonne Gil
- 5921. Agnès Wanner
- 5922. Claude Noircler
- 5923. Eric Faure
- 5924. Marie Noelle Leaper
- 5925. Dominique Verhulst
- 5926. Antoinette Tocino
- 5927. Henri Dutheil
- 5928. Benoit Roblin
- 5929. Jérémy Florte
- 5930. Joëlle Dayris
- 5931. Len Cerbelle
- 5932. Denise Duplanil
- 5933. Monique Allain
- 5934. Monique Allain
- 5935. Suzy Godard
- 5936. Azouz Ben Amar

- 5937. Martine Mangin
- 5938. Odile Crepy
- 5939. Berger Anne
- 5940. Anne-Marie Martin
- 5941. Evelyne Gander
- 5942. Sylvie Vivier
- 5943. Yves Delair
- 5944. Claudie Nicodex
- 5945. Bruno Leonelli
- 5946. Sylvie Rieugnie
- 5947. Marie Cottinet
- 5948. Hervé Barbarin
- 5949. Gilles Rignault
- 5950. Catherine Montanier
- 5951. Leila Ayad
- 5952. Simone Casabon
- 5953. Pierre Mousel
- 5954. Gérard Girard
- 5955. Sophie Lingua
- 5956. Nicolas Giraud
- 5957. Chrystel Mirana
- 5958. Matthias Judex
- 5959. Alain Servel
- 5960. Hassen Achache
- 5961. Martine Masse
- 5962. Agnès Trotot
- 5963. Corinne Pouchoulin
- 5964. Marie Freedmann
- 5965. Jean-Pierre Koehnlein
- 5966. Jean Pierre Moureaux
- 5967. Christine Feingold
- 5968. Virginie Schwartz
- 5969. Michèle Haensel
- 5970. Laurence Rifflart
- 5971. Dominique Delaunay
- 5972. Ahmed Dali
- 5973. J-Louis Latsagu
- 5974. Fabienne Queva
- 5975. Jean-Bernard Calanda
- 5976. Aurore Charvet

- 5977. Jean-Luc Rouet
- 5978. Blandine Duverger
- 5979. Catherine Werner
- 5980. Catherine Roberti
- 5981. Wanda Mairesse
- 5982. Maurice Mézière
- 5983. Anne Van Ruyd
- 5984. Alain Castaldo
- 5985. Annie Soria
- 5986. Malika Rivier
- 5987. Pierre Tournier
- 5988. Fabienne Reinstettel
- 5989. Marie Bourgade
- 5990. David Van Der Ploeg
- 5991. Jean-Claude Feuvrier
- 5992. Virginie Bastries
- 5993. Blum Pierric
- 5994. Corinne Theric
- 5995. Cécile Masson
- 5996. Christiaan De Bode
- 5997. Richard Delannée
- 5998. Michel Galardon
- 5999. Martine Grayden
- 6000. Elisabeth Dauguet
- 6001. Yvette Miguel
- 6002. Daniel Motte
- 6003. Jean Pierre Joseph
- 6004. Marcelle Le Quere
- 6005. Jayat Mpierre
- 6006. Monique Giraud
- 6007. Elisabeth Lenabour
- 6008. Nicole Bihan
- 6009. Christiane Ildevert
- 6010. Isabelle Heinrich
- 6011. Françoise Desailly
- 6012. Martine Devise
- 6013. Brigitte Perkins
- 6014. Thierry Lambert
- 6015. Monique Brule
- 6016. Yves Jolfre

- 6017. Marie-Claire Talleu
- 6018. Stephanie Bessin
- 6019. Odile Fleury
- 6020. Christian Paszak
- 6021. Nicolas Beauchamp
- 6022. Véronique Béras
- 6023. Hervé Guenard
- 6024. Thalie Junior
- 6025. Laurence Gally
- 6026. Anne Terrin
- 6027. Isabelle Mariault
- 6028. Joaquin Ciges
- 6029. Laurence Havez
- 6030. Sylvie Maginel
- 6031. Thierry Planard
- 6032. Marie Laure Massip
- 6033. Daniel Strullou
- 6034. Armand Deniset
- 6035. Frédérique Larcher
- 6036. Christophe Deperraz
- 6037. Cathy Pascal
- 6038. Jean-Cyril Durville
- 6039. Dominique Bories
- 6040. Frédéric Thiel
- 6041. Vénus Prin's
- 6042. Laurent Couronne
- 6043. Eric Jacquemin
- 6044. Mathieu De Mijolla
- 6045. Claude Poizt
- 6046. Auger Roselyne
- 6047. Théophile Wavrant
- 6048. Michèle Vinet
- 6049. Marie Louise Kar
- 6050. Jean-Marie Vestier
- 6051. Nora Beyragued
- 6052. Marie Jegado
- 6053. Sylviane Chavane
- 6054. Véronique Nisseron
- 6055. Baranger Claude
- 6056. Thierry Caroff

- 6057. André Gautier
- 6058. Francois Gerard
- 6059. Said Amer-Ouali
- 6060. Luce Lanternier
- 6061. Bernard Pipon
- 6062. Jean-Paul Ayasse
- 6063. Regis Phelipeau
- 6064. Guy Bessiere
- 6065. Bernard Hamel
- 6066. Benoît Lestienne
- 6067. Xavier Dumonteil
- 6068. Daisy Hoareau
- 6069. Juliette Cateloy
- 6070. Sylvie Arnaud
- 6071. Sandrine Besacier
- 6072. Geneviève Grinberg
- 6073. Elise Pellegrini
- 6074. Jean-Marie Deon
- 6075. Nicole Deon
- 6076. Phil Villaume
- 6077. Yannick Auffret
- 6078. Viviane Pellet
- 6079. Lucile Anno
- 6080. Yolande Lemaigre Dubreuil
- 6081. Celine Mitanchey
- 6082. Thérèse Fontalba
- 6083. Patricia Candela
- 6084. Yannick Nieuwmunster
- 6085. Arnaud Lamoureux
- 6086. Violetta Piganova
- 6087. Nathalie Poux
- 6088. Philippe Le Jeune
- 6089. Sebastien Venant
- 6090. Bernard Tatin
- 6091. Jean-Marc Mauvais
- 6092. Aurelie Estang
- 6093. Ancilotti Sandrina
- 6094. Maika Filsack
- 6095. Roy Laurence
- 6096. Agnès Durand

- 6097. Sophie Terrier
- 6098. Béatrice Faravel
- 6099. Anne Sophie Marszalek
- 6100. Anne Duranel
- 6101. Christine Galmot Bouchy
- 6102. Pascal Prougeansky
- 6103. Gilles Aguilar
- 6104. Camille Allera
- 6105. Yvonne Pawlow
- 6106. Monique Chaigneau
- 6107. Fabian Merle
- 6108. Jean Maurice Mattio
- 6109. Alain Gau
- 6110. Denis Goyet
- 6111. Evelyne Bunouf
- 6112. Pascale Pathier
- 6113. Jean-Marie Lagarde
- 6114. Jean-Christophe Martinez
- 6115. Yannick Itier
- 6116. Paule Gacon
- 6117. Christian Casonato
- 6118. Muriel Delafoulhouze
- 6119. Catherine Thisse
- 6120. Lino Tognarini
- 6121. Joke Elfring
- 6122. Genevieve Combe
- 6123. Julien Vindry
- 6124. Daniele Houles
- 6125. Laetitia Bertaina
- 6126. Luc Teillet
- 6127. Marc Jean
- 6128. Céline Du Lac
- 6129. Patrice Bouissou
- 6130. Dino Belkacem
- 6131. Nicolas Labadie
- 6132. Stéphane Faure
- 6133. Serge Capelle
- 6134. Vincent Leteurtois
- 6135. Thierry Vozelle
- 6136. Sandrine Beaudot

- 6137. Delphine Roy
- 6138. Marc Letourneur
- 6139. Sandrine Pouvreau
- 6140. Ludovic Lopes
- 6141. Gregory Mauraizin
- 6142. Aurelie Fonvielle
- 6143. Françoise Meriot
- 6144. Sylvie Le Gall
- 6145. Patrice Horcholle
- 6146. Elizabeth Grech
- 6147. Celine Drunet
- 6148. Magali Valluche
- 6149. Dominique Millour
- 6150. Dominique Spick
- 6151. Jean Paul Montillaud
- 6152. Carl Jahier
- 6153. Gerard Vom Dorp
- 6154. Marc Ducourtil
- 6155. Isabelle Gernigon
- 6156. Philippe Trebaol
- 6157. Matthias Klein
- 6158. Sophie Charence
- 6159. Suzanne Reder
- 6160. Aloise Hunold
- 6161. Gabrielle Spielmann
- 6162. Maurice Juillard
- 6163. Mona Flaman
- 6164. Claire Goupil
- 6165. Gilles Gillinoui
- 6166. Daniele Georges
- 6167. Marie Tournade
- 6168. Bernard Guédon
- 6169. Eric Fedor
- 6170. Nelly Fenelon
- 6171. Charlotte Pernet
- 6172. Delphine De Saint Jorre
- 6173. Claudine Marot
- 6174. Laurence Delmond
- 6175. Véronique Charbonnel
- 6176. Samiha Harrig

- 6177. Nathalie Girault
- 6178. Aimie Aguiar
- 6179. Marc Moreau
- 6180. Jean Pierre
- 6181. Olivier Canet
- 6182. Elodie Varin
- 6183. Claudine Courbez
- 6184. Natalie Prost
- 6185. Gilles Dumont
- 6186. Nathalie Dauphin
- 6187. Gwenael Burban
- 6188. Françoise Sureau
- 6189. Sella Micheljean
- 6190. Karine Waillez
- 6191. Isabelle Galisson
- 6192. Jacques Boisseau
- 6193. Stéphanie Meric-Gonzalez
- 6194. Murielle Mottais
- 6195. Elisabeth Boisseau
- 6196. Mireille Pedauge
- 6197. Micheline Jonot
- 6198. Jean Delbarre
- 6199. Roxane Deschamps
- 6200. Véronique Arnould
- 6201. Luc Chas
- 6202. Frederic Somprou
- 6203. Viviane Durupt
- 6204. Jean-Louis Delon
- 6205. Marie Jaussaud
- 6206. Philippe Goavec
- 6207. Sébastien Perret
- 6208. Aimé Rérat
- 6209. Luciano Spinetti
- 6210. Gaelle Ollive
- 6211. Patrick Cockenpot
- 6212. Annick Lanusse
- 6213. Jeanine Rodrigues
- 6214. Florence Florence
- 6215. Yann Jautard
- 6216. Robert Torasso

- 6217. Irène Charles
- 6218. Séverine Gasc
- 6219. Catherine Ruffin
- 6220. Anne-Marie Definod
- 6221. Cristina Sainte Marie
- 6222. Catherine Guérin
- 6223. David Neveux
- 6224. Maryse Bénard
- 6225. Marie Crinon
- 6226. Suzanne Daudon
- 6227. Jeanne Lelièvre
- 6228. Philippe Herard
- 6229. Nadia Long
- 6230. Eric Brouard
- 6231. Marie De Clercq
- 6232. Dominique Saulnier
- 6233. Sonia Drevet
- 6234. Nicole Lemaitre
- 6235. Christophe Noiseau
- 6236. Annelaure Ducourtioux
- 6237. Catherine Stoup
- 6238. Josette Tesson
- 6239. Sylvie Sangla
- 6240. Jean Pierre Souil
- 6241. Françoise Carlud
- 6242. Béatrice Bibas
- 6243. Irene Lethenet
- 6244. Chris Lenté
- 6245. Caroline Bah
- 6246. Christine Reglat
- 6247. Jean Christophe Page
- 6248. Jose De Pablo
- 6249. Christiane Lelievre
- 6250. Catherine Doubler
- 6251. Maurice Jacquet
- 6252. Marie Caruel
- 6253. Dominique Matintika
- 6254. Monique Lardenois
- 6255. Didier Dumont
- 6256. Robin Darlington

- 6257. Annick Flores
- 6258. Thierry Morot
- 6259. Solange Le Chéquer
- 6260. Nathalie Dubeau
- 6261. Marc Bitran
- 6262. Didier Pages
- 6263. Christian Kazmierczak
- 6264. Corinne Segura
- 6265. Roselyne Pruvost
- 6266. Jean-René Saintignan
- 6267. Christiane Saintignan
- 6268. Annick Bastide
- 6269. Gilbert Mariscal
- 6270. Annie Jupillat
- 6271. Dominique Pilard
- 6272. Anne Sarralié
- 6273. Marie Jacquier
- 6274. Sandra Boukorras
- 6275. Albert Francois
- 6276. Mihaela Kozman
- 6277. Eric Chang Arnier
- 6278. Jean Luc Graillet
- 6279. Brigitte Dussoubs
- 6280. Loïc Richard
- 6281. Christiane Cadiot
- 6282. Djamila Chiaberto
- 6283. Celine Vicidomini
- 6284. Madeleine Rivière
- 6285. Denis Mireux
- 6286. Philippe Vial
- 6287. Angélique Gaillard
- 6288. Pierrette Ledieu
- 6289. Gerard Desmartin
- 6290. Danielle Améaume
- 6291. Lionnel Degraide
- 6292. Corinne Frichet
- 6293. Michelle Tixier Fernandez
- 6294. Pascale Laibe
- 6295. Pascal Jean
- 6296. Myriam Simon

- 6297. Nicole Martin
- 6298. Kleber Beaufiles
- 6299. Liliane Lapinte
- 6300. Sylviane Dorval
- 6301. Maite Gerault
- 6302. Marie Horngren
- 6303. Dominique Nicolle
- 6304. Jean Michel Montaut
- 6305. Isabelle Clauss
- 6306. Thierry Abbondanza
- 6307. Gigliola Alba
- 6308. Marc Carion
- 6309. Marie Metz
- 6310. Pascal Donet
- 6311. Jérôme Delangue
- 6312. Christine Contou
- 6313. Claudie Martel
- 6314. Pierrette Roubin
- 6315. Lucette Remy
- 6316. Marie Edith Degroote
- 6317. Marian Watts
- 6318. Anne Marie Debeire
- 6319. Michel Duquenne
- 6320. Jean-Pierre Rigot
- 6321. Fabrissio Matteucci
- 6322. Muriel Hardel
- 6323. Nicolas Dupuy
- 6324. Jean-Luc Florent
- 6325. Margaret Marti
- 6326. Gilles Dupont
- 6327. Liliane Autran
- 6328. Hélène Coloigner
- 6329. Bruno Milcendeau
- 6330. Sylvie Monard
- 6331. Olivier Meyer
- 6332. Thevenin Pascal
- 6333. Christine Agut
- 6334. Marion Malfatto
- 6335. France Joly
- 6336. Chantal Meier

- 6337. Hernaut Catherine
- 6338. Claudie Gillier
- 6339. Claudette Beatrix
- 6340. Monique Debray
- 6341. Nicole Rama
- 6342. Jean-Claude Kestler
- 6343. Bruno Vienne
- 6344. Irma Rousseaux
- 6345. Eve Lita
- 6346. Valérie Fellmann
- 6347. Suzanne Goubet
- 6348. Frank Lebreton
- 6349. Yvon Harzé
- 6350. Marie France Gardon
- 6351. Maria Iglesias
- 6352. Benjamin Bellego
- 6353. Jeannette Florenty
- 6354. Michelle Bièvre Poulalier
- 6355. Philippe Garnier
- 6356. Joel Buffard
- 6357. Sophie Harleaux
- 6358. Eric Le Judec
- 6359. Catherine Catherine
- 6360. Françoise Shavandi
- 6361. Marie Lejeune
- 6362. Geneviève Bellon
- 6363. Alain Roy
- 6364. Sylvie Langlet
- 6365. Aurélie Fleury
- 6366. Brigitte Kauffmann
- 6367. Muriel Depy
- 6368. Philippe Polia
- 6369. Marie Archondaras
- 6370. Mélanie Landy
- 6371. France Thiriez
- 6372. Stephane Alonso
- 6373. Daniel Gendot
- 6374. Claude Duby
- 6375. Laura Perte
- 6376. Marie Mabilon

- 6377. Yvel Bergé
- 6378. Michel Henry
- 6379. Chloe Robiere
- 6380. Sylvie Evangelista
- 6381. Olivier Simon
- 6382. Clarisse Quiros
- 6383. Durant Odile
- 6384. Andrée Durafour
- 6385. Catherine Brault
- 6386. Laurence Royez
- 6387. Laurent Chalus
- 6388. Marivonig Knebel
- 6389. Annie Eve
- 6390. Thierry Boutin
- 6391. Yves Angelot
- 6392. Emmanuel Blanc
- 6393. Michelle Lambert
- 6394. Lysiane Leboucq
- 6395. Esther Saleix
- 6396. Sylviane Bon
- 6397. Celine Flandin
- 6398. Viviane Warther
- 6399. Francoise Rosier
- 6400. Sandrine Esteves
- 6401. Patricia Burgert
- 6402. Cathetine Bétous
- 6403. Caroline Peduzzi
- 6404. Elisabeth Sildou
- 6405. Nathalie Ruegger
- 6406. Manu Wourms
- 6407. Sybille Boulenger
- 6408. Gisèle Berlancourt
- 6409. Tavignot Nathalie
- 6410. Patricia Guillaume
- 6411. Francoise Constantin
- 6412. Claire Bourdais-Menard
- 6413. Elise Lefebvre
- 6414. Elzbieta Klemensowicz
- 6415. Sylvie Le Moine
- 6416. Ange Martinez

- 6417. Alphonse Bourgeois
- 6418. Michel Polizzi
- 6419. Carlo Couvert
- 6420. Marie-Odile Struss
- 6421. Philippe Ruellot
- 6422. Joelle Combes
- 6423. Clotilde Bailly
- 6424. Jean-Paul Martz
- 6425. Theresa Solak
- 6426. Michele Krust
- 6427. Jocelyne Kiavini
- 6428. Jacques Bourgeois
- 6429. Yann Nourry
- 6430. Marie Bezier
- 6431. Christian Duflos
- 6432. Marie Cécile Mertens
- 6433. Sandy Bootman
- 6434. Sophie Pouech
- 6435. Evelyne Labeye
- 6436. Nadine Ouakdf
- 6437. Rémy Abou
- 6438. Anna Ventoso
- 6439. Christine Bernard
- 6440. Cynthia Solakian
- 6441. Philippe Allemand
- 6442. Colette Pouchot
- 6443. Pierre Boulay
- 6444. Véronique Lavis
- 6445. Christiane Kempf
- 6446. Dominique Fumet
- 6447. Michel Dubreil
- 6448. Christian Graeff
- 6449. Corinne Gandit
- 6450. Carole Coignard
- 6451. Veronique Soufflet
- 6452. Francis Chevalier
- 6453. Yolande Pastor
- 6454. Joël Meneroud
- 6455. Philippe Darly
- 6456. Philippe Delesalle

- 6457. Marie-Christine Picaud
- 6458. Mariepierre Davy
- 6459. Daniel Village
- 6460. Bénédicte Soulier
- 6461. Sylvie Santellani
- 6462. Dominique Lalouette
- 6463. Christiane Bichet
- 6464. Isabelle Marcillac
- 6465. Olivier Robin
- 6466. Anne Rebiffe
- 6467. Dominique Debar
- 6468. Philippe François
- 6469. Bernard Fichaux
- 6470. Sylvie Rossi
- 6471. Sarah Delaunay
- 6472. Guy Donny
- 6473. Dominique Auger
- 6474. Irène Koyada
- 6475. Wahiba Jelassi
- 6476. Elvio Fe
- 6477. François Pasquier
- 6478. Isabelle Cau
- 6479. Hélène Florès
- 6480. Mina Menais
- 6481. Nicole Paillot
- 6482. Michel Rio
- 6483. Ginette Jupille
- 6484. Catherine Morel
- 6485. Véronique Di Meo
- 6486. Bellier Isabelle
- 6487. Marie France Hirat
- 6488. Monia Boubaker
- 6489. Pascal Pillot
- 6490. Marc Pellegrino
- 6491. Michelle Salmon
- 6492. Edmond Blaise
- 6493. Philippe Levasseur
- 6494. Morsard Danny
- 6495. Françoise Suc
- 6496. Robert Josette

- 6497. Sophie Pécarrère
- 6498. Jan Samijn
- 6499. Daniel Ruzé
- 6500. Guy-Alexandre Nizard
- 6501. Michel Rossy
- 6502. Olivier Barioz
- 6503. Gisele Ommaïlle
- 6504. Annie Lalanne
- 6505. Sophie Léronnel
- 6506. Mara Scaglione
- 6507. Vanessa Girard
- 6508. Eric Gugliotta
- 6509. Alain Debray
- 6510. Martine Routier
- 6511. Michael Moulin
- 6512. Odile Moloney
- 6513. Alexis Guibe
- 6514. Fanny Pin
- 6515. Myriam Onselaer
- 6516. Berenice Parrish
- 6517. Jacques Boileau
- 6518. Georgette Desbrosses
- 6519. Rose Marie Mathias
- 6520. Annie Miotti
- 6521. Patrick Renard
- 6522. Françoise Legay
- 6523. Véronique Michel
- 6524. Françoise Hainaux
- 6525. Marie Delestré
- 6526. Patrick Grappe
- 6527. Françoise Gay
- 6528. Philippe Chesneau
- 6529. Angel Fernandez-Bravo
- 6530. Geneviève Ledent
- 6531. Bernard Charon
- 6532. Marie-Claire Merlo
- 6533. Corine Guil
- 6534. Lydia Lima
- 6535. Daniel Rellier
- 6536. Francis Dossogne

- 6537. Dominique Boubel
- 6538. Claude Andary
- 6539. Véronique Le Noac'h
- 6540. Frédéric Degrès
- 6541. Martine Jarry
- 6542. Michèle Poli
- 6543. Françoise Bodin
- 6544. Denis Herniole
- 6545. Pascale Guss
- 6546. Maud Girard
- 6547. Michèle Durruty
- 6548. Peggy Vermech
- 6549. Pascale Arvis
- 6550. Myriam Le Guen
- 6551. Marie-Noëlle Hallier
- 6552. Claude Poret
- 6553. Marie Chastenet
- 6554. Neli Coupier
- 6555. Rosemary Nadeau
- 6556. Sylvie Collot
- 6557. Elisabeth Grand
- 6558. Monika Kozak
- 6559. Gaëlle Durey
- 6560. Laurence Glatre
- 6561. Thierry Tissier
- 6562. Viviane Marsi
- 6563. Brigitte Huet
- 6564. Annie Le Fur
- 6565. Anne Bourdais
- 6566. Gilbert Urban
- 6567. Chris Hérault
- 6568. Martine Trojanowski
- 6569. Christelle Delabarre
- 6570. Martine Mellado
- 6571. Marie-Christine Callet
- 6572. Romain Beaufreton
- 6573. Sybil De Germiny
- 6574. Daniele Beguerie
- 6575. Khadidja Ouzegdouh
- 6576. Guy Saillard

- 6577. Nicolas Boiteau
- 6578. Françoise Diana
- 6579. Anne Davenel
- 6580. Sophia Gerentes
- 6581. Virginie Hubert
- 6582. Yan Chan
- 6583. Suzanne Bacave
- 6584. Michèle Dillar
- 6585. Jean-Baptiste Tollet
- 6586. Michele Geronimo
- 6587. Sylvain Chatrieux
- 6588. Dominique Guibert
- 6589. Bernard Herry
- 6590. Francis Lesourd
- 6591. Monique Meurant
- 6592. Gilbert Crouin
- 6593. Sandra Berger
- 6594. Veronique Lutz
- 6595. Christian Sakellariðs
- 6596. Corinne Guyony
- 6597. Prere Isabelle
- 6598. Benoît Suter
- 6599. Pierre Mazzega
- 6600. Guy Mourenas
- 6601. Annick Lapchin
- 6602. Georges Berthoud
- 6603. Charles Jacques
- 6604. Michel Bertrand
- 6605. André Isabelle
- 6606. Vincent Filliozat
- 6607. Latifa Abdelmoumène
- 6608. Annie Suby
- 6609. Diana Pearce
- 6610. Hervé Filloux
- 6611. Olivier Leteve
- 6612. Joelle Berranger
- 6613. Alain Lechevallier
- 6614. Bernard Casaréjola
- 6615. Françoise Blin
- 6616. Frédérique Tournel

- 6617. David Luc
- 6618. Martine Caule
- 6619. Bernard Laborier
- 6620. Jacques Fluhr
- 6621. Maria Iglesias
- 6622. Marie Mia Vanderhaegle
- 6623. Pascale Vasseur
- 6624. Gisèle Montuoro
- 6625. Nathalie Simon
- 6626. Marie-Pierre Giraud
- 6627. Thierry Lombard
- 6628. Maryse Missaoui
- 6629. Françoise Viret
- 6630. Jean Cohenny
- 6631. René Pommaret
- 6632. Saby Crouvezier
- 6633. Arnaud Clot-Godard
- 6634. Marie-Emmanuelle Gatineaud
- 6635. Odile Girard
- 6636. Isabelle De Castro
- 6637. Estelle Tougard
- 6638. Gerald Garnier
- 6639. Cécile Caillot
- 6640. Manuel Tavant
- 6641. Alessia Bottomley
- 6642. Sylvaine Amalric
- 6643. Alain Pahler
- 6644. Marie Galy
- 6645. Jean-Luc Moreau
- 6646. Jean-François Danchin
- 6647. Paul Patte
- 6648. Benjamin Care
- 6649. Annaig Desmousseaux
- 6650. Thierry Bracq
- 6651. Louisa Landais
- 6652. Anna Guitta
- 6653. Marlène Vullierme
- 6654. Nelly Comtat
- 6655. Gilles Le Sech
- 6656. Marie Machabert

- 6657. Simon Trabuc
- 6658. Evelyne Martin
- 6659. Sùnniva Boursier
- 6660. Michel Ferrin
- 6661. Céline Levasseur
- 6662. Marie Lebert
- 6663. Danielle Venditti
- 6664. Claudine Ruty
- 6665. Joël Piard
- 6666. Claudine Francois
- 6667. Cécile Colin
- 6668. Jean-Pierre Fraiseau
- 6669. Sylvie Fraiseau
- 6670. Fabien Schmitt
- 6671. Bernard Bessault
- 6672. Joel Mejean
- 6673. Maryse Mejean
- 6674. Bernadette Lenault
- 6675. Philippe Lorme
- 6676. Catherine Morin
- 6677. Monique Deschemps
- 6678. Odile Landre
- 6679. Charline Wiegert
- 6680. Vincent Robert
- 6681. Naël Duédari
- 6682. Mélanie Veillon
- 6683. Viviane Ferry
- 6684. Jean Ronceret
- 6685. Nana Nacomon
- 6686. Pierre Collet
- 6687. Alexis Van Weyenbergh
- 6688. Edith Cheney
- 6689. Michel Philippe
- 6690. Jean Marie Petit
- 6691. Véronique Deslandes
- 6692. Patrick Penot
- 6693. Damien Sonnerat
- 6694. Sabrina Humbert
- 6695. Daniel Buob
- 6696. Joelle Hebert

- 6697. Lucia Palmi
- 6698. Jean Holyst
- 6699. Jeanine Jemet
- 6700. Olivier Clausse
- 6701. Pascal Auzolle
- 6702. Françoise Marceau
- 6703. Arlette Bonnafous
- 6704. Mireille Beele-Chanvril
- 6705. Louis Sapey
- 6706. Aurore Launstorfer
- 6707. Daniel Broquet
- 6708. Sylvie Treille
- 6709. Daniel Leroy
- 6710. Marie Giraud
- 6711. Magali Beaucourt
- 6712. Catherine Berjot
- 6713. Nicole Gacon
- 6714. François Deschemps
- 6715. Jacques Evrard
- 6716. Blandine Dumont
- 6717. Dominique Vannini
- 6718. Lionel Deborde
- 6719. Sébastien Chaume
- 6720. Catherine Eugene
- 6721. Claire Steinhaus
- 6722. Viviane Alary
- 6723. Jean Jacques Honorat
- 6724. François Chavanes
- 6725. Armand Bussard
- 6726. Lisa Pujari
- 6727. Christiane Kauffmann
- 6728. Rita Ceron
- 6729. Marie-Odette Bourgeois
- 6730. Peter Bonde
- 6731. Hervé Joffres
- 6732. Nicole Lécrivain
- 6733. Marie Claude Rousseau
- 6734. Françoise Gaudibert
- 6735. Damaris Stussi
- 6736. Maïté Ziane

- 6737. Dominique Margnat
- 6738. Jean Claude Bernard
- 6739. Thierry Gozlan
- 6740. Jean Claude Millet
- 6741. Norbert Prigent
- 6742. Patricia Quere
- 6743. Marc Schultz
- 6744. Bruno Soulier
- 6745. Christine Millot
- 6746. Odile Lafforgue
- 6747. Florence Peres
- 6748. Sylvie Temperville
- 6749. Dominique Montillot
- 6750. Laurent Augustin
- 6751. Noelle Laurent
- 6752. Jacques Langlois
- 6753. Nathalie Bertrand
- 6754. Nicole Gautrot
- 6755. Cathy Duvallet
- 6756. Philippe Duret
- 6757. Odile Guignabaudet
- 6758. Annabelle Orleac
- 6759. Kristell Augustin
- 6760. Hubert Gaillot
- 6761. Christiane Collot
- 6762. Jean-Marc Schilt
- 6763. Christophe Petit
- 6764. Dominique Capponi
- 6765. Cindy Bernhardt
- 6766. Daniel Albert
- 6767. Stéphanie Chioso
- 6768. Franck Mabilon
- 6769. Fabienne Bony
- 6770. Véronique Durand
- 6771. Clara Ferley
- 6772. Camille Morin
- 6773. Stéphane Vignes
- 6774. Catherine Reboux
- 6775. Remi Labous
- 6776. Emmanuel Coulié

- 6777. Catherine Bouroullec
- 6778. Françoise Vasseur
- 6779. Luc Ramage
- 6780. Carole Mathieu
- 6781. Olivier Coutant
- 6782. Régine Ducasse
- 6783. Didier Robin
- 6784. Geneviève Millet
- 6785. Gaby Montu
- 6786. Marie-Christine Laurent
- 6787. Brigitte Cailleau
- 6788. Roger Vila
- 6789. Nicolas Desbiens
- 6790. Nathalie Combier
- 6791. Nadège Philippe
- 6792. Nadine Sanguillon
- 6793. Christophe Vanhorick
- 6794. Bernadette Pedron
- 6795. Natacha-Micaela De Torquemada
- 6796. Sylvain Massa
- 6797. Siegfried Hubert Just
- 6798. Laurence Le Guellec
- 6799. Yves Bourgeois
- 6800. Jean-Paul Lopez
- 6801. Marianne Coste
- 6802. Viviane Secrétant
- 6803. Liliane Kuhn
- 6804. Max Haas
- 6805. Hamadouche L'arbi
- 6806. Simon Willis
- 6807. Bernadette Malossane
- 6808. Jean-Luc Kop
- 6809. Guido Nardin
- 6810. Laurent Libsig
- 6811. Marie Gry
- 6812. Franck Chauvat
- 6813. Annie Toquard
- 6814. Henri Lopez
- 6815. Isabelle Beugnies
- 6816. Lydie Delsol

- 6817. Marie Siles
- 6818. Daniel Huber
- 6819. Dominique Biichlé
- 6820. Bernard Vrignaud
- 6821. Catherine Kern
- 6822. Valérie Darrou
- 6823. Marc De La Llave
- 6824. Fabrice Constans
- 6825. Dany Petit Vu
- 6826. Patricia Cailleret
- 6827. Sylvain Ibgui
- 6828. Frédérique Courot
- 6829. Philippe Rajoie
- 6830. Annie Lancement
- 6831. Nicole Coutrel
- 6832. Sophie Mayer
- 6833. Françoise Watteau
- 6834. Bérengère Rabany
- 6835. Florence Duquenne
- 6836. Marie-Hélène Courtin
- 6837. Sandrine Assa
- 6838. Karen Strausz
- 6839. Charlie Dusept
- 6840. Eliane Charles
- 6841. Volker Madert
- 6842. Véronique Valente
- 6843. Karine Fernandes
- 6844. Arielle Penzo
- 6845. Nicole Genty
- 6846. Annie Pech
- 6847. Christophe Andre
- 6848. Nathalie Geffroy
- 6849. Michel Artigue
- 6850. Marcelle Fauchet
- 6851. Maxime Bourdon
- 6852. Henriette Foor
- 6853. Eric De Senneville
- 6854. Brigitte Roujol
- 6855. Yannick Pellot
- 6856. Bernard Pech

- 6857. Karen Colladant
- 6858. Jean-Marc Beaud
- 6859. Damien Dupuy
- 6860. Francis Lejeune
- 6861. Nathalie Astier
- 6862. Annie Lamour
- 6863. Vincent Le Page
- 6864. Bernard Le Kiem
- 6865. Damien Gaillard
- 6866. Yollande Gelsumini
- 6867. Jaky Bodha
- 6868. Olivier Paccoud
- 6869. Cathy Espagne
- 6870. Patrice Huguin
- 6871. Marie-Jose Jacob
- 6872. James Masson
- 6873. To-Haine Eon
- 6874. Maurice Joël Maurice
- 6875. Lionel Lacroix
- 6876. Ghislaine Barrasso
- 6877. Robert Mathieu
- 6878. Marie-Hélène Mirat
- 6879. Barbara Birckel
- 6880. Olivia Courtial
- 6881. Nassah Enidamm
- 6882. Sophie Leharivelle
- 6883. Cédric Devos
- 6884. Joël Doucet
- 6885. Jerome Quillere
- 6886. Marie Rozaux
- 6887. Federico Vidal
- 6888. Robert Baroe
- 6889. Jean-Marc Kerisit
- 6890. Henri Henri
- 6891. Jean-Pierre Vernet
- 6892. Hubert Vandercruyssen
- 6893. Caroline Paula
- 6894. Marie Creff
- 6895. Michel Landré
- 6896. Cassin Anne Catherine

- 6897. Pier Fischer
- 6898. Nicole Dorfmann
- 6899. Violaine Vidal
- 6900. Anita Ondik
- 6901. Sylvie Dubief
- 6902. Mella Jacques
- 6903. Agnès Ricciardi
- 6904. Marc Perrot
- 6905. Sebastien Magnier
- 6906. Micehl Lavictoire
- 6907. Marlène Bertin
- 6908. Sandrine Lacolve
- 6909. Bertrand Mestrallet
- 6910. Jerome Vignau
- 6911. Christophe Castagno
- 6912. Patrick Mauduit
- 6913. Marta Saubidet
- 6914. Ginette Portier
- 6915. Pascale Dupont
- 6916. Jacques Aubry
- 6917. Veronique Pochon
- 6918. Joel Hostiou
- 6919. Pierre Antoine Deschamps
- 6920. Paul Hang Ying
- 6921. Michel Balawender
- 6922. Françoise Noël
- 6923. Françoise Sidobre
- 6924. Véronique Depinoy
- 6925. Cecile Grand
- 6926. Anne Marie Le Provost
- 6927. Catherine Peska
- 6928. Marlène Labrousse
- 6929. Gérard Labrousse
- 6930. Sylvie Massat
- 6931. Odette Muger
- 6932. Emile Lozevis
- 6933. Vincent Lavignac
- 6934. Brigitte Mesnard
- 6935. Mara Chavas
- 6936. Valérie Dubreuil

- 6937. Marie Delarue
- 6938. Suzanne Jakobs
- 6939. Gaëtan Beele
- 6940. Gérard Jourdan
- 6941. Elisabeth Martineau
- 6942. Thierry Roy
- 6943. Beatrice Gaillemin
- 6944. Maiwenn Poirier
- 6945. Angélique Giraud
- 6946. Brigitte Patouillard
- 6947. Jean-Loup Kloeckner
- 6948. Boris Huguenard
- 6949. Laurent Remiatte
- 6950. Jean Lafontan
- 6951. Catherine Maisonneuve
- 6952. Isabelle Redaud
- 6953. Claire Louganine
- 6954. Monique Milliat
- 6955. Blanche Faure
- 6956. Nathalie Balech
- 6957. Ralf Lewandowski
- 6958. Veronique Michelle
- 6959. Delphine Marzec
- 6960. Agnes Metel
- 6961. Jacques Lataste
- 6962. Georges Crippa
- 6963. Roberto Kanpandegi
- 6964. Mireille Comte
- 6965. Claude Comte
- 6966. Marie-Therese Masson
- 6967. Jean-Claude Waeselynck
- 6968. Agnès Marty
- 6969. Vincent Blakoe
- 6970. Philippe Morilhat
- 6971. Dominique Verlaine
- 6972. Axel De Louise
- 6973. Pascal Jallet
- 6974. Dominique Verdé
- 6975. Guillemette Dap
- 6976. Hugues Barthels

- 6977. Michel Duclos
- 6978. Gilles Hubert
- 6979. Guillaume Cosquer
- 6980. Daniel Males
- 6981. Jean-Luc Soule-Nan
- 6982. Valérie Patin
- 6983. Liza Carone
- 6984. Jean-Pierre Giraudeau
- 6985. Jacqueline Steiner
- 6986. Kentin Lassaigne
- 6987. Karine Mora
- 6988. Benoît Dugas
- 6989. Josette Lehmanncharley
- 6990. Emmanuelle Larmet
- 6991. Marina Pescatori Schindler
- 6992. Chantal Euzen
- 6993. Michel Lavenir
- 6994. Nadège Petitperrin
- 6995. Laurence Haccandy
- 6996. Claudine Vigneron
- 6997. Carole David
- 6998. Dominique Moussy
- 6999. Corine Tourlet
- 7000. Brigitte Jacque
- 7001. Christelle Rolland
- 7002. Philippe Gillotte
- 7003. Christine Ramos
- 7004. Patrick Porcher
- 7005. Bernard Maupin
- 7006. Christian Durand
- 7007. Alain Vérignon
- 7008. Goulven Lebreton
- 7009. Marie-José Pierrat
- 7010. Evelyne Roumila
- 7011. Danielle Bouthillon
- 7012. Benoit Ravier
- 7013. Christine Jacquemin
- 7014. Pascale Gay
- 7015. François Millot
- 7016. Nadine Guéry

- 7017. Michel Simondi
- 7018. José Manuel Santos Carvalho
- 7019. Marie Josee Chamayoi
- 7020. Marie Gaussin
- 7021. Corinne Degermann
- 7022. Patrick Fenet
- 7023. Martine Traquini
- 7024. Marion Valour
- 7025. Catherine Laugé
- 7026. Carole Calbrix
- 7027. Claire Briquet
- 7028. Odile Kbaier
- 7029. Remy Welker
- 7030. Muriel Wolfers
- 7031. Annie Chauchat
- 7032. Roxane Remy
- 7033. Jocelyne Huard De La Marre
- 7034. Marie Almirall
- 7035. Nicole Hondarrague
- 7036. Patrice Goyaud
- 7037. Vincent Pouhe Ellong
- 7038. Bolmoaga Alina
- 7039. Claire Pernot
- 7040. Patrick Caron
- 7041. Patrick Licasale
- 7042. Marie-Délia Rollin
- 7043. Alain Jouhanneau
- 7044. Marie-José Jauze
- 7045. François Bonnier
- 7046. Anne Darie
- 7047. Clotaire Geffray
- 7048. Laure Claesen
- 7049. Gaël Le Meur
- 7050. Lucille Michaut
- 7051. Jacques De Ville D Avray
- 7052. Laurent Guénery
- 7053. Anne Magny
- 7054. Pierre Peuch
- 7055. Marina Guedingao
- 7056. Christiane Vidal

- 7057. Jacques Garel
- 7058. Isabelle Durouchoux
- 7059. Jasmine Royer
- 7060. Nancy Jojot
- 7061. Cyrille Bonfils
- 7062. Bertrand Jungling
- 7063. Christophe Meyer
- 7064. Patricia Leroy
- 7065. Nicolas Fenouil
- 7066. Jean-Pierre Andry
- 7067. Pascale Deruyver
- 7068. Isabelle Figliolini
- 7069. Alain Ernot
- 7070. Marie-Claude Ernot-Dassonville
- 7071. Caroline Cazin
- 7072. Sandrine Geffroy
- 7073. Angelique Frecht
- 7074. Françoise Verriest
- 7075. Fiona Bonamy
- 7076. Aline Murschel
- 7077. Annie Lepeytre
- 7078. François Contin
- 7079. Pascale Gourdin
- 7080. Vianney Thieffry
- 7081. Catherine Mahyeux
- 7082. José Garcia
- 7083. Sylvie Déchamps
- 7084. Josette Le Roux
- 7085. Jeanne Le Gall
- 7086. Françoise Monérat
- 7087. Françoise Jacquelin
- 7088. Agnès Jeanmichel
- 7089. Sandrine Carle
- 7090. Veronique Chabart
- 7091. Lucjan Firkowski
- 7092. Michelle Obert
- 7093. Barbara Waechter
- 7094. Nadine Guezennec
- 7095. Marie Ballee
- 7096. Emilie Mas

- 7097. Marion Lagane
- 7098. Allain Mabire
- 7099. Geneviève Barrié
- 7100. Jean-Claude Le Ruyet
- 7101. Raymond Cochet
- 7102. Isabelle Menguy
- 7103. Véronique Roll
- 7104. Jean Coulaud
- 7105. Angélique Beaujard
- 7106. Marie-Claire Michaud
- 7107. Denis Morin
- 7108. Valerie Valy
- 7109. Marie-Claude Jamain
- 7110. Monique Peyre Chaulet
- 7111. Claude Dantonny
- 7112. Brigitte Franzinetti
- 7113. Virginie Paoletti
- 7114. Sophie Fowler
- 7115. Catherine Turgis
- 7116. Laure Potin
- 7117. Siegfried Le Cann
- 7118. Jacques Scheider
- 7119. Serge Pierre Lacroix
- 7120. Christian Rossi
- 7121. Elisabeth Weber
- 7122. Eléonore Nogues
- 7123. Marie-Claire Morisse
- 7124. Marie Martin
- 7125. Caroline Rouillon
- 7126. René Gamba
- 7127. Martine Caillon
- 7128. Constance Audia
- 7129. Annie Demailly
- 7130. Chantal Archambault
- 7131. Valery Manson
- 7132. Marie Lepage
- 7133. Yvette François-Charles
- 7134. Hélène Kah
- 7135. Estelle Verhaeghe
- 7136. Catherine Picard

- 7137. Maud Stock
- 7138. Muriel Didier-Cartier
- 7139. Jean-Marc Depondt
- 7140. Damien Legrand
- 7141. Claude Pignon
- 7142. Eugénie Fernandes
- 7143. Nicolas Beaune
- 7144. Ayda Ipekbaglar
- 7145. Katia Ait
- 7146. Catherine Magnan
- 7147. Philippe Costa
- 7148. Claude Mangenet
- 7149. Bernard Amilien
- 7150. Alain Linossier
- 7151. Karine Coste
- 7152. André Duport
- 7153. Dominique Radisson
- 7154. Regula Hess
- 7155. Vukmir Aksentijevic
- 7156. Fanny Questel
- 7157. Andre Benistand-Hector
- 7158. Anne-Marie Villard
- 7159. Elisabeth Chardon
- 7160. Nathalie Lambot
- 7161. Virginie Vallet
- 7162. Noelle Wirth
- 7163. Laurence Mazuc
- 7164. Niccolo' Migliorini
- 7165. Thierry Darche
- 7166. Cecile Escot
- 7167. Patricia Poulette
- 7168. Sylvie Demandre
- 7169. Brigitte Boudard
- 7170. Achille Didens
- 7171. Nolwenn Mitchell
- 7172. Maryse Chalopin
- 7173. Martine Foch-Barreau Fourgeaud
- 7174. Annie Sambourg
- 7175. Sabina Scheifele
- 7176. Evelyne Geiger

- 7177. Jean Pagès
- 7178. Richard Maines
- 7179. Dominique Mercier
- 7180. Karine Denizot
- 7181. Alicia Barra
- 7182. Laurence Ducol
- 7183. Raymond Ducol
- 7184. Paul Garcia
- 7185. Jacqueline Olivi
- 7186. Chantal Bourgeois
- 7187. Christine Vialla
- 7188. Jean-Jacques Greiner
- 7189. Maai Van Dorpe
- 7190. Elodie Maertens
- 7191. Christelle Lemanach
- 7192. Guy Londechamp
- 7193. Danièle Labesse
- 7194. Martine Lallemand
- 7195. Chrystel Quignon
- 7196. Gil Fontbonne
- 7197. Christine Gaudet
- 7198. Patrick Brouard
- 7199. Gil Ferrari
- 7200. Martine Goriot
- 7201. Sylvie Martine
- 7202. Marie Durieux
- 7203. Pascale Brun
- 7204. Isabelle Francescato
- 7205. Michel Francois
- 7206. Isabelle De Lorme
- 7207. Therese-Michelle Brare-Wahl
- 7208. Hubert Roussel
- 7209. Christian Moroni
- 7210. Jean Pierre Florentin
- 7211. Marie Douiller
- 7212. Jean-Pierre Callens
- 7213. Nathalie Krompholtz
- 7214. Céline Salas
- 7215. Thierry Valette
- 7216. Odile Martini

- 7217. Geneviève Oliver
- 7218. Vahina Simon
- 7219. Chantal Malissin
- 7220. Nancy Hourcq
- 7221. Martin Devaud
- 7222. Colette Bardiau
- 7223. Stéphanie Gaillieue
- 7224. Jacques Egler
- 7225. Marie Egler
- 7226. Nicole Merzaud
- 7227. Chantal Camallonga
- 7228. Antoinette Occhipinti
- 7229. Chantal Grin
- 7230. Roger Simoun
- 7231. Véronique Elouard
- 7232. Véronique De Monplanet
- 7233. Katia Althen
- 7234. Sylvia Poinsignon
- 7235. Isabelle Buller
- 7236. Edouard Julienne
- 7237. Hélène Archambaut
- 7238. Anne Brazillet
- 7239. Bruno Dal Pont
- 7240. Philippe Smadja
- 7241. Jean-Pierre Esquiague
- 7242. Nathalie Dolon
- 7243. Bernard Carbonnet
- 7244. Martine Reynaud
- 7245. Emmanuelle Coffin
- 7246. Jean-Pierre Cathala
- 7247. Belmiro De Sousa
- 7248. Marion Galizzi
- 7249. Sylvie Brel
- 7250. Patrick Bouillard
- 7251. Michèle Helm-Smith
- 7252. Patrick Pile
- 7253. Mariko Baujard
- 7254. Janine Langlois
- 7255. Zouhir Lamalch
- 7256. Fabienne Courmont

- 7257. Odile Carol
- 7258. Gilles Faravel
- 7259. Roland Breton
- 7260. Gérard Gomez De Gracia
- 7261. Neige Bonet
- 7262. Marie-Claude Laine
- 7263. Anna Vanickova
- 7264. Laurence De Gueyer
- 7265. Josine Zon
- 7266. Laurence Lambert
- 7267. Benjamin Berzolla
- 7268. Christine Goldie
- 7269. Marion Herry
- 7270. Roland Sandri
- 7271. Myriam Schirrer
- 7272. Gérard Santi
- 7273. Catherine Bellat
- 7274. Denise Frutoso
- 7275. René Malyska
- 7276. Cora Tnd
- 7277. Eliane Jegat
- 7278. Nathalie Lavenu
- 7279. Anne Chemier
- 7280. Françoise Sage
- 7281. Jean-Paul Landeau
- 7282. Daniel Strub
- 7283. Catherine Rodriguez
- 7284. Michel Le Bour
- 7285. Anna Beccaria
- 7286. Laurent Martin
- 7287. Patrice Deffontaines
- 7288. Celine Hamonniere
- 7289. Corinne Sala
- 7290. Susan Morris
- 7291. Pascale Coutaud
- 7292. Lucienne Laman
- 7293. Yvonne Dassaud
- 7294. Michel Paul Meyer
- 7295. Johana Allen
- 7296. Juliette Garidel

- 7297. Odile Baudonnel
- 7298. Corine Oggero
- 7299. Cécile Navarro
- 7300. Patrick Arlin
- 7301. Boujon Frédérique
- 7302. Nicole Dantec
- 7303. Simone Grant
- 7304. Angela Scheiwiler
- 7305. Sophie Tiger
- 7306. Marie Bruson
- 7307. Beatrice Lechat
- 7308. Francoise Reymond
- 7309. Yann Schein
- 7310. Simone Peyron
- 7311. Dieudonné Hellard
- 7312. Philippe Perrin
- 7313. Gwendal Le Boité
- 7314. Nadine De Viti
- 7315. Isabelle Charton
- 7316. Michaël Jacquél
- 7317. Anny Fiel
- 7318. Christophe Turgis
- 7319. Dijoux Chantal
- 7320. Pierre Bailly
- 7321. Christine Bouts
- 7322. Milena Sintic
- 7323. Hervé Michel
- 7324. Cécile Hardy
- 7325. Pierre Segura
- 7326. Aminatou Tchadji
- 7327. Thierry Brilleau
- 7328. Eriquer Lepeinteur
- 7329. Philippe Crépinior
- 7330. Dylan Delineau
- 7331. Dominique Jacob
- 7332. Alexandra Lesur
- 7333. Marc Gély
- 7334. Fabienne Kohl
- 7335. Jacqueline Cardile
- 7336. Jean-Pierre Rossi

- 7337. Laurence Boursin
- 7338. Bruno Rolland
- 7339. Claire Dervishaj
- 7340. Louissette Ourgaud
- 7341. Marie Laure Jublot
- 7342. Anna Della Libera
- 7343. Roland Conod
- 7344. Marjolaine Werckmann
- 7345. Brigitte Vieilfault
- 7346. Sabine Deschoolmeester
- 7347. Anne Balthazar
- 7348. Joëlle Jonas
- 7349. Raymond Lemoine
- 7350. Véronique Thollet
- 7351. Josiane Jonico
- 7352. Chantal Raymond
- 7353. Bertrand Girard
- 7354. Hélène Chavanne
- 7355. Max Jouan
- 7356. Robert Lafon
- 7357. Genevieve Camprasse
- 7358. Sabine Bach
- 7359. Jacqueline Especel
- 7360. Martine Riou
- 7361. Christine Manceron
- 7362. Marina Orozco
- 7363. Romain Osouf
- 7364. Anne Yung
- 7365. Farid Boulkroune
- 7366. Emmanuelle Cart
- 7367. Céline Deflers
- 7368. Emmanuel Schroder
- 7369. Philippe Guilloux
- 7370. Michèle Vidal-Avit
- 7371. Martine Plaucheur
- 7372. Denis Tregoa
- 7373. Séréna Morsli
- 7374. Florence Reboul
- 7375. Robert Mazabrard
- 7376. Philippe Bertholet

- 7377. Gilliane Yersin
- 7378. Chantal Dorfeuille
- 7379. Liliane Bloyet
- 7380. Marina Berga
- 7381. Claude Dantec
- 7382. François-Xavier Lépine
- 7383. Martine Bégassat
- 7384. Florence Rain
- 7385. Ludovic Larthomas
- 7386. Joel Plateau
- 7387. Frédéric Goupil
- 7388. Sophie Labroy
- 7389. Frederic Mommeja
- 7390. Gérard Vermot
- 7391. Brigitte Chatoney
- 7392. Marie Blit
- 7393. Emmanuel Cordier
- 7394. André Courte
- 7395. Marie-Christine Mescola
- 7396. Epo Jemba
- 7397. Alexandra Rowlandson
- 7398. Christelle Goudey
- 7399. Xavier Mazelle
- 7400. Clément Audeguy
- 7401. Marie-Christine Rey
- 7402. Sandrine Salles
- 7403. Carole Limonta
- 7404. Dominique Forcade
- 7405. Marie-Noelle Berardan
- 7406. Benjamin Barralon
- 7407. Ronan Minguy
- 7408. Cecile Neel
- 7409. Jacques Maleval
- 7410. Alain Hermand
- 7411. Josiane Vasseur
- 7412. Guy Kieser
- 7413. Sakina Bounegab
- 7414. Nicole Dupont
- 7415. Françoise Faglin
- 7416. Satya Esquenazi

- 7417. Maryse Fuselier
- 7418. Farida Touati
- 7419. Marie-Noëlle Hersant
- 7420. Florence Vilain
- 7421. Jens Münch
- 7422. Martine Durot
- 7423. Catherine Rogeon
- 7424. Magali Rebaud
- 7425. Françoise Rousset
- 7426. Dominique Renucci
- 7427. Claire Le Gall
- 7428. Dominique Benedetti
- 7429. Géraldine Rambliere
- 7430. Sylvie Cortés
- 7431. Anne Méan
- 7432. Martine Garbar
- 7433. Chrystel Wilczynski
- 7434. Emmanuel Henaff
- 7435. Andre Alauc
- 7436. Françoise Bru
- 7437. Béatrice Vallée
- 7438. Farid Akoun
- 7439. Dan Djlb
- 7440. Aline Mahe-Garcia
- 7441. Josiane Bru
- 7442. Bénédicte De La Tour
- 7443. Thierry Rafai
- 7444. Daniel Denayrou
- 7445. Nathalie Die
- 7446. Jean-François Regie
- 7447. Jacky Leme
- 7448. Clémentine Jouffroy
- 7449. Philippe Joachim
- 7450. Virginie Marin
- 7451. Marine Martin
- 7452. Christiane Daubercies Dailly
- 7453. Hervé Rey
- 7454. Nathalie Wihlm
- 7455. Jacqueline Grima
- 7456. Sophie Hogueais

- 7457. Sophie Clauwaert
- 7458. Jean Louis Gaudin
- 7459. Patrice Crestey
- 7460. Sandrine Rulhes
- 7461. Louis Rey
- 7462. Sylvie Renou
- 7463. Robin Richard
- 7464. Murielle Cavanna
- 7465. Veronique Bouillaud
- 7466. Isabelle Barbier
- 7467. Daniele Faramia
- 7468. Françoise Chéron
- 7469. Oriane Jour
- 7470. Laura Lupescu
- 7471. Chantal Grosjean
- 7472. Françoise Lauret
- 7473. Marie Pierre Geffros
- 7474. Amandine Pompadou
- 7475. Maryse Durand
- 7476. André Coulaud
- 7477. Anne Boutonnat
- 7478. Sébastien Jan
- 7479. Mireille Pongin
- 7480. Alexis Join-Lambert
- 7481. Guerif Victor
- 7482. Christel Wagener
- 7483. Serge Boutet
- 7484. Fabienne Gourdon
- 7485. Philippe Loubatières
- 7486. Julien Reynaud
- 7487. Daniel Boulogne
- 7488. Clarisse Jolly
- 7489. Marie Dewatre
- 7490. Maria Aram
- 7491. Lili Mamath
- 7492. Jean-Luc Chaignon
- 7493. Martine Cornuejols
- 7494. Régine Bel
- 7495. Sylvia Meriot
- 7496. Thierry Le Pape

- 7497. Michel Cruaud
- 7498. Eric De Nas De Tourris
- 7499. Francis Pruvot
- 7500. Farida Ait Kheddache
- 7501. Carine Williamson
- 7502. Sylvain Kortz
- 7503. Caroline Barbet
- 7504. Alain Mulliez
- 7505. Corinne Pilot
- 7506. Francois Mudry
- 7507. Mathieu Richard
- 7508. Didier Comte
- 7509. Claire De Plinval
- 7510. Yolaine Dhespel
- 7511. Alix Durrieu
- 7512. Isabelle Boust
- 7513. Derek Duke
- 7514. Cécile Clerc
- 7515. Philippe Thomas
- 7516. Eric Groseil
- 7517. Sophie Buzenet
- 7518. Sophie Quelven
- 7519. Gisette Teyssere
- 7520. Nathalie Basquin
- 7521. Olivier Morin
- 7522. Geneviève Charmoille
- 7523. François Deguerry
- 7524. Domitille Charpentier
- 7525. Yves Keruel
- 7526. Rémi Barrère
- 7527. Chantal Girardeau
- 7528. Amaury Depras
- 7529. Claire Petit
- 7530. Christophe Moulut
- 7531. France Capdeville
- 7532. Steeve Karim Bourennane
- 7533. Xavier Vercken De Vreuschmen
- 7534. Sabine Tracol
- 7535. Robert Lendais
- 7536. Patrice Ogeret

- 7537. Ambroise Damon
- 7538. Hedwige Bastide
- 7539. Daniel Traisnel
- 7540. Pascual Grivel
- 7541. Veronique Cointepas
- 7542. Christine Hochard
- 7543. Francis Coutant
- 7544. Gilles Coulon
- 7545. Guillaume Sadaka
- 7546. Claude Lansiaux
- 7547. Claudine Gerenius
- 7548. Brigitte Grandou
- 7549. Antoine Aubourg
- 7550. Anne Marie Epitalon
- 7551. Murielle Mascolo
- 7552. Martine Chabane
- 7553. Emilie Roosen
- 7554. Gérard Hartz
- 7555. Claude Boucton
- 7556. Jean-Jacques Turbin
- 7557. Jeanne Belloni
- 7558. Blandine Marvaud
- 7559. Nadia Bakhouché
- 7560. Claudia Horsten
- 7561. Annick Magne
- 7562. Corinne Dubel
- 7563. Christiane Guillemin
- 7564. Catherine Eppe
- 7565. Anne Soubrier
- 7566. Serge Masson
- 7567. Florence Thollot
- 7568. Pascale Blanchard
- 7569. Didier Roulin
- 7570. Marie-Pierre Allais
- 7571. Armelle Anazonwu
- 7572. Carine Peirotes
- 7573. Lucile Degrave
- 7574. Sabine Merle Des Isles
- 7575. Louis De Larminat
- 7576. René Le Guen

- 7577. Jean Stehle
- 7578. Jean-Louis Dupré
- 7579. Istvan Meszaros
- 7580. Annie Rouillé
- 7581. Cécile Delorme
- 7582. Sigolene Araud
- 7583. Guillaume Legrand
- 7584. Jean Sylvestre
- 7585. Chantal Fronteau
- 7586. Isabelle Bangard
- 7587. Françoise Dichamp
- 7588. Michèle Balewicz
- 7589. Arnaud Comotti
- 7590. Annie Roche
- 7591. Armelle Noël
- 7592. Louis Manant
- 7593. Gilles Chevet
- 7594. Huguette Schneider
- 7595. Alain Guichard
- 7596. Laurence Pesca
- 7597. Sandrine Godimus
- 7598. Claire De Bailliencourt
- 7599. Herve De Boisanger
- 7600. José Leroux
- 7601. Dorian Roque
- 7602. Michel Ferry-Wilczek
- 7603. Jean-Claude Dessignori
- 7604. John Esteb
- 7605. Nathalie Lagane
- 7606. Pascale Cortesero
- 7607. Sylvie Ligneris
- 7608. Alexandra Chaptal
- 7609. Céline Delliste
- 7610. Michèle Barraud
- 7611. Fabienne Lamalle
- 7612. Christine Fromager
- 7613. Marie-Josée Le Boulc'h
- 7614. Sylviane Bourgeois
- 7615. Guy Rabany
- 7616. Charlotte Guichard

- 7617. Pascal Dumez
- 7618. Christelle Leurette
- 7619. Aurélie Lebrault
- 7620. Laurence Benoist
- 7621. Isabelle Ganem
- 7622. Guenièvre Massol
- 7623. Delphine Soranzo
- 7624. Joëlle Grimault
- 7625. Elisabeth Begole
- 7626. Guy Prival
- 7627. Patrick Chevillotte
- 7628. Catherine Vilain
- 7629. Marie Durand
- 7630. Stanislas Arminjon
- 7631. Denis Verguin
- 7632. Anne Rungaldier
- 7633. Guy Franc
- 7634. Yves Marchal
- 7635. Florence Aubert
- 7636. Solange De Bourayne
- 7637. Michele Nercam
- 7638. Marie-Aude Gavory
- 7639. Maryse Martinez
- 7640. Sophie Joly
- 7641. Annette Texier
- 7642. Hervey De Montenay
- 7643. Bernard Onno
- 7644. Florence Ribes
- 7645. Coralie Boisseau
- 7646. Caroline Verdier
- 7647. Sabine Verguin
- 7648. Claire De Lavernette
- 7649. Regis Dast
- 7650. Henri Staron
- 7651. Bertrand Beaucourt
- 7652. Dorothée Lefort
- 7653. David Galin
- 7654. Etienne Beaucourt
- 7655. Arnaud De Labbey
- 7656. Iris Dorville

- 7657. Gaelle Dussart
- 7658. Valérie Boutet
- 7659. Jean-Christophe Frachet
- 7660. Michelle Lemarchand
- 7661. Gwenaëlle Bergé
- 7662. Isabelle Lavadera
- 7663. Anne Marbacher
- 7664. Marie Feron
- 7665. Samantha Phan
- 7666. Jean-François Comier
- 7667. Valérie Janvier
- 7668. Eric Forgeot
- 7669. Gaëlle Fourny
- 7670. Christel Rousseau
- 7671. Patricia Fabre
- 7672. Hubert Bouteiller
- 7673. Didier Frelon
- 7674. Stefanie Frauciel
- 7675. Hervé Minoli
- 7676. Patrick Espinasse
- 7677. Caroline Janisz
- 7678. Eric Dussaut
- 7679. Jean Bernard Lavigne
- 7680. Sylvie Kervadec
- 7681. Alexandra Nicolas
- 7682. Steven Menez
- 7683. Emmanuel Delmas
- 7684. Véronique Bizot
- 7685. Claire Paul-Joseph
- 7686. Christian Bou
- 7687. Nagat Hadfi
- 7688. Aure Saulnier
- 7689. Yannick Bourdeau
- 7690. Marie Lefeuvre
- 7691. Nordine Rahmani
- 7692. Fernand Tiffay
- 7693. Jean-Noël Vilain
- 7694. Mokhtaria Zerrouki
- 7695. Valerie Delhotal
- 7696. Corine Solana Sibille

- 7697. Monique Brunel
- 7698. Claudine Richon
- 7699. Eliane Destate
- 7700. Celine Robert
- 7701. Patrice Bros
- 7702. Stéphane Drillon
- 7703. Sophie Navarro
- 7704. Thierry Silvagni
- 7705. Nathalie Gouzy
- 7706. Denys Guion
- 7707. Lionel De Goüyon
- 7708. Claire Ponticelli
- 7709. Marie Michelot
- 7710. Michel Budillon
- 7711. Claude Bourdondhui
- 7712. Olivier Rebours
- 7713. Véronique Dupont
- 7714. Bernard Claudon
- 7715. Carole Niquet
- 7716. Aude Cormelié
- 7717. Sandrine Le Blay
- 7718. Yves Laurent Beaufiles
- 7719. Frédérique Malhet
- 7720. Jean-Matthieu Cloître
- 7721. Philippine Assier
- 7722. Alain Bernier
- 7723. Claude Huguenin
- 7724. Claude Gallant
- 7725. Maryse Danner
- 7726. Sandrine Milhet
- 7727. Marie-Christine Henry
- 7728. Veronique Granjon
- 7729. Pascal Linard
- 7730. Alain Lopaczak
- 7731. Kurt Mizgier
- 7732. Joséphine De Longcamp
- 7733. Brigitte Chaumontet
- 7734. Michel Pozzo
- 7735. Peggy Segal
- 7736. Patricia Dubon

- 7737. Lydie Matray
- 7738. Valérie Jeulin
- 7739. Laurence Pont
- 7740. Catherine Caudron
- 7741. Ingrid Foll
- 7742. Serge Motta
- 7743. Elisabeth Boeglin
- 7744. Marie-Rose Gabriac
- 7745. Laurent Lachenaud
- 7746. Christine Le Fourn-Tanguy
- 7747. Christine Le
- 7748. Magali Diaz
- 7749. Liliane Ciruolo
- 7750. Marie France Strazieri
- 7751. Jean-Philippe Verstraete
- 7752. Caroline Crete
- 7753. Jean-Christophe Ribaut
- 7754. Pia Von Roesgen
- 7755. Fabienne Morton
- 7756. Bruno Espaze
- 7757. Lloydie Darnanville
- 7758. Mohamed Dhahbi
- 7759. Nadine Fuchs Carreras
- 7760. Laure Letremble
- 7761. Chantal Cornefert
- 7762. Odile Bourrouillou
- 7763. Xavier Gaillot
- 7764. Anne Marie Agnès
- 7765. Gabrielle Dupuy
- 7766. Patricia Krieff
- 7767. Sylvie Doreau
- 7768. Catherine Chartier
- 7769. Véronique Cognacq
- 7770. Michelle Jaouen
- 7771. Blandine Chevallier
- 7772. Yolaine Souza
- 7773. Armelle Rambaud
- 7774. Steven Tracy
- 7775. Daniele Castaigne
- 7776. Jean Pierre Meyran

- 7777. Marie Rotger
- 7778. Émilie Lebaudy
- 7779. Sylviane Benmeziani
- 7780. Françoise Gonse
- 7781. Manuel Coley
- 7782. Julien Ilarregui
- 7783. Eric Kayayan
- 7784. Sylvie Evrard
- 7785. Françoise Jeanmet
- 7786. Eliane Breteau
- 7787. Christophe Bordeaux
- 7788. Agnès Andrès
- 7789. Julie Diess
- 7790. Isabelle Cavallier
- 7791. Jean-Pierre Raim
- 7792. Ginette Salvatore
- 7793. Chantal Bunel
- 7794. Christine Talleux
- 7795. Béatrix D'espina
- 7796. Marie Heiligenstein
- 7797. Béatrice Aarouf
- 7798. Philippe Casadepax
- 7799. Alain Chastelier
- 7800. Annick Thibaudon
- 7801. Paul Velut
- 7802. Marie-Cécile Radiguet
- 7803. Marie Adamsha
- 7804. Alexandra Witz
- 7805. Sophie Bedon
- 7806. Claudine Bernadac
- 7807. François Gerber
- 7808. Patrick Motel
- 7809. Benoit Du Chaffaut
- 7810. Dominique Descouy
- 7811. Monique Allexandre
- 7812. Alain Le Dauphin
- 7813. Monique Gaboyer
- 7814. Luc André
- 7815. Adeline Navarro
- 7816. Marie Du Mesnildot

- 7817. Jocelyne Fourneyron-Degiovanni
- 7818. Nathalie Minvielle
- 7819. Christine Todd
- 7820. Dominique Lomon
- 7821. Gloria Lemaire
- 7822. Laure Du Mesnildot
- 7823. Sébastien Doerler
- 7824. Martine Cat
- 7825. Eric Laffargue
- 7826. François Leprince
- 7827. Marie-Claire Gavoty
- 7828. Hélène Barthelemy
- 7829. Lisa Silvestre
- 7830. Robert Martinez
- 7831. Françoise Le Nevé
- 7832. Marie-France Bastélica
- 7833. Sonia De Monterno
- 7834. Florence Rambaud
- 7835. Bénédicte Grouchy
- 7836. Juan Toniolo
- 7837. Nathalie Clerc
- 7838. Yvan Vallat
- 7839. Alain Millot
- 7840. Marie-Thérèse Citerne
- 7841. Isabelle Sala
- 7842. Philip Boyer
- 7843. Savary Eddy
- 7844. Jérémy Durand
- 7845. Nathalie Nonet
- 7846. Jean Paul Leduc
- 7847. Patricia Salarino
- 7848. Philippe Rossi
- 7849. Fanny Lanthiez
- 7850. Catherine Lopez
- 7851. Marzena Bourguignon
- 7852. Damien Mercadier
- 7853. Catherine Assailly
- 7854. Sonia Landi
- 7855. Ghislaine Adline
- 7856. Marie Auberge

- 7857. Jeanine Roubert
- 7858. Marie-Claude Le Jacques
- 7859. Brigitte Monteil
- 7860. Denise Vonarb
- 7861. Alain Butnaru
- 7862. Thierry Cazenave
- 7863. Odile Bianchin
- 7864. Danièle Harson
- 7865. Christine Mat
- 7866. Marisol Urman
- 7867. Valérie Demena
- 7868. Maria Rodrigues
- 7869. Jacqueline Willemetz
- 7870. Jean-François Oré
- 7871. Bruno Gauthier
- 7872. Elisabeth Beranger
- 7873. Ali Tine
- 7874. Gérard Caramaro
- 7875. Eric Raharijesy
- 7876. Marie Sabiani
- 7877. Delphine Goudy
- 7878. Stephanie Spat
- 7879. Muriel Posterle
- 7880. Ingrid Buteau
- 7881. Michel Posterle
- 7882. Pascal Grignon
- 7883. Frederic Bastian
- 7884. Anne Blaizot
- 7885. Marianna Porsain
- 7886. Ghislain Caye-Jobard
- 7887. Jean Burucoa
- 7888. Delphine Stein
- 7889. Catherine Gabory
- 7890. Suyin Lamour
- 7891. Guy Leroy
- 7892. Christelle Moulart
- 7893. Geneviève Vrancken
- 7894. Henri Dietsch
- 7895. Olivier Bourdin
- 7896. Hélène Favart

- 7897. Sandrine Xuerep
- 7898. Rodolphe Reynaud
- 7899. Michel Pontis
- 7900. Joel Mercier
- 7901. Jean-François Fenech
- 7902. Agnès Marc
- 7903. Sylvia Jouve
- 7904. Melonie Hennessy
- 7905. Corinne Pellerin
- 7906. Vincent Bizouard
- 7907. Igor Maldene
- 7908. Martine Poyant
- 7909. Emilie De Solms
- 7910. Nadia Vasseur
- 7911. Véro Speth
- 7912. Didier La Perna
- 7913. Soufiane Ouldmmou
- 7914. Rachel Sido-Dreano
- 7915. Aurore Illig
- 7916. Arnaud Masseroli
- 7917. Linda Modiano
- 7918. Violette Cabanne
- 7919. Christine Barnier
- 7920. Bénédicte Régnier
- 7921. Martial Parras
- 7922. Béatrice Ardourel
- 7923. Emmanuelle Duthoy
- 7924. Hervé Laureau
- 7925. Marie-Thérèse Nuzillat
- 7926. Kevin Osson
- 7927. Chantal Benard
- 7928. Marie-Hélène Thouin
- 7929. Anne Maynadié
- 7930. Delphine Boll
- 7931. Jade Bercy
- 7932. Dominique Huot
- 7933. Laure Saucedo
- 7934. Noémie Haté
- 7935. Franck Lenain
- 7936. Jean Paul Charvet

- 7937. Catherine Jacque
- 7938. Claudine Stichelbaut
- 7939. Josefa Burot
- 7940. Patrick Gallineau
- 7941. Florence Mercklen
- 7942. Nassima Boudiba
- 7943. Valery Cahuzac
- 7944. Alain Boussant
- 7945. Bernard Morel
- 7946. Martine Maynadie
- 7947. Valerie Changey
- 7948. Christophe Narancitch
- 7949. Françoise Passelaigue
- 7950. Brigitte Carpentier
- 7951. Véronique Gain
- 7952. Sergix Melot
- 7953. Inger Van Dobben
- 7954. Romain Vignest
- 7955. Émilie Porte
- 7956. Marie Laure Zabeth
- 7957. Françoise Rondet
- 7958. Merlijn Bell
- 7959. Francis Raggi
- 7960. Julie Aubague
- 7961. Chantal Grognet
- 7962. Michelle Le Bras
- 7963. Marie-Françoise Meynet
- 7964. Catherine Le Baron
- 7965. Valérie Le Métayer
- 7966. Bénédicte Allignet
- 7967. Sylvie Kuras
- 7968. Valérie Linon
- 7969. Bertrand Poinsinet
- 7970. Evelyne Berard
- 7971. Béatrice Doucy
- 7972. Bertrand Morin
- 7973. Delphine Genin
- 7974. Nicolas Saint-Ouen
- 7975. Jérôme Keen
- 7976. Daniel Leduc

- 7977. Marielle Schwabé
- 7978. Virginie Lespès
- 7979. Yves Labansat
- 7980. Jean-Christophe Bernard
- 7981. Monique Simon
- 7982. Marilyne Sullet
- 7983. Annie Romier
- 7984. Marie Gossé
- 7985. Maryse Morisset
- 7986. Line Simon
- 7987. Marie Baumann
- 7988. Jean-François Saumureau
- 7989. Chantal Gissel
- 7990. Chantal Lechevrel
- 7991. Annabel Arzalier
- 7992. Géraldine Pia
- 7993. Myriam Le Mallo
- 7994. Nathalie Sommet
- 7995. Rachida Mektoubla
- 7996. Sandrine Pauly
- 7997. Aurelien Castille
- 7998. Michèle Boutier
- 7999. Joëlle Donnez
- 8000. Philippe Daunis
- 8001. Martine Andrieux
- 8002. Sten Le Quellec
- 8003. Dominique Jacob
- 8004. Lama Kotza
- 8005. Esther Bachellier
- 8006. Christian Martinez
- 8007. Agnès Dupond
- 8008. Xavier De Almeida
- 8009. Mounir Ouahdi
- 8010. Serge Passini
- 8011. Colette Marchand
- 8012. Agnès Roumilhac
- 8013. Frédérique Dutoit
- 8014. Nicole Medail
- 8015. Sebastien Delorme
- 8016. Yann Decout

- 8017. Stephan Kambourian
- 8018. Christine Cheron
- 8019. Dorinda Muleika
- 8020. A Marie Walter
- 8021. Isabelle Delamare
- 8022. Sylvie Cadieu
- 8023. Carl Troisdés
- 8024. Lindsay Cabon
- 8025. Eva Issenjou
- 8026. Francesca Bovo
- 8027. Amai Laisné
- 8028. Abdelaaziz Amari
- 8029. Didier Bartolini
- 8030. Alain Delfly
- 8031. Béatrice Blanche
- 8032. Katia Moura
- 8033. Dominique Bierce
- 8034. Nadou Vinai
- 8035. Javier Ferrer
- 8036. Fabien Bonamour
- 8037. Frederic Dahirel
- 8038. Daniel Cholleton
- 8039. Cara Page
- 8040. Joelle Triat
- 8041. Mauricette Mazel
- 8042. Stephanie Gohaud
- 8043. Jean Soulas
- 8044. Christophe Copin
- 8045. Andre Nora
- 8046. Vivienne Magill
- 8047. Jeanne Alice Chassagnac
- 8048. Liberté Web
- 8049. Chantal Rivet
- 8050. Danièle Mouton
- 8051. Annie Bandarra
- 8052. Jean-Baptiste Witterkoer
- 8053. Félicia Millet
- 8054. Johanna Pastor
- 8055. Anne Nitsch
- 8056. Jacqueline Francescuitti

- 8057. Christian Aubert
- 8058. Martine Bernardin
- 8059. Armand Mouton
- 8060. Anne Cambet
- 8061. Joao Antunes Da Silva
- 8062. Romain Cabartier
- 8063. Corinne Eberstein
- 8064. Anne Lecuyer
- 8065. Sylvie Thonier
- 8066. Etienne Hubault
- 8067. Jacqueline Malinge
- 8068. Aurore Gueguen
- 8069. Pascale Kutner
- 8070. Valérie Breugnot
- 8071. Franck Truong
- 8072. Odile Nouvelot
- 8073. Frédéric Stivanin
- 8074. Anne-Marie Juzon
- 8075. Marie Lansard
- 8076. Didier Bonneville
- 8077. Jacques Zobda
- 8078. Rémy Gigos
- 8079. Benjamin Richier
- 8080. Muriel Goriud
- 8081. Dominique Chomel
- 8082. Delphine Hanriot
- 8083. Michel Dubuisson
- 8084. Daniel Sifferlen
- 8085. Catherine Benoit
- 8086. José Van Delft
- 8087. Jean-Yves Isnard
- 8088. Patrick Provansal
- 8089. Brigitte Commeureuc
- 8090. Bertrand Escaffre
- 8091. Bernard Bizeul
- 8092. Dominique Villa
- 8093. Corinne Varlet
- 8094. Danielle Detourbe
- 8095. Francoise Kerleguer
- 8096. Christiane Ramella

- 8097. Dounia Marion
- 8098. Marie Reine Mahieu
- 8099. Charles Des Moulins De Falaise
- 8100. Beatrice Priquel
- 8101. Bernadette Huynen
- 8102. Nefissa Benouniche
- 8103. Benoit Parisot
- 8104. Olivier Landreau Garnier
- 8105. Antoine Deprez
- 8106. Marie-Claude Leclerc
- 8107. Françoise Palay
- 8108. Mireille Dessevres
- 8109. Remi Hospitel
- 8110. Marie Solange Fougeron
- 8111. Ophélie Foulon
- 8112. Philippe Screpel
- 8113. Berangere Begout
- 8114. Marie Carpentier
- 8115. Anthony Crobu
- 8116. Nelly Taraud
- 8117. Odile Henry
- 8118. Élisabeth Sigaud
- 8119. Jacqueline Peaudeau
- 8120. Daniel Dhaussy
- 8121. André Zdacek
- 8122. Luisa Meghlaoui
- 8123. Damien Eulry
- 8124. Xavier Gariel
- 8125. Anne Sanchez
- 8126. Philippe Boutinaud
- 8127. Monique Cervilla
- 8128. Jean Jacques Auffred
- 8129. Jenny Dug
- 8130. Frédéric Segart
- 8131. Catherine Huot
- 8132. Jacques Rouhier
- 8133. Myriem Lahidely
- 8134. Florence Alemany
- 8135. Dominique Cholot
- 8136. Nadine Boucard

- 8137. Denis Tempé
- 8138. Bernard Joseph
- 8139. Anne Duhin
- 8140. Laurent Perbost
- 8141. Gerard Ferrer
- 8142. Hildegund Francois
- 8143. Francine Fratello
- 8144. Thierry Bourdin
- 8145. Philippe Rousseau
- 8146. Camille Visiedo
- 8147. Erick Gros-Dubois
- 8148. Magdeleine Lecoœur
- 8149. Alain Gimenez
- 8150. Franck Petit
- 8151. Pascale Mottay
- 8152. Jacques Pariente
- 8153. Patricia Lefevre
- 8154. Patricia Lefevre
- 8155. Yves Bachimont
- 8156. Marie-Christine Debarnot
- 8157. Martine Falck
- 8158. Maryvonne Messiasse
- 8159. Claire Pouquet
- 8160. Martine Rinaudo
- 8161. Carole Dubaile
- 8162. Gilles Espic
- 8163. Jacqueline Cheval
- 8164. Françoise Rivière
- 8165. Philippe Schmidt
- 8166. Odile De Fouchier
- 8167. Véronique Varenne
- 8168. Gerard Crosnier
- 8169. Annie Paule Maitia
- 8170. Remi Baussanne
- 8171. Françoise Devin
- 8172. Nadia Brunet
- 8173. Noemi Morin
- 8174. Paule Escoffier
- 8175. Widad Lucchesi
- 8176. Yves Seuzaret

- 8177. Christine Vaissière
- 8178. Anne Gatineaud
- 8179. Sylvie Espellet
- 8180. Marc Marin
- 8181. Philippe Jay
- 8182. Patrick Gaché
- 8183. Sylviane Deperache
- 8184. Bénédicte Denéchaud
- 8185. Lyonnell Mathieu
- 8186. Pierre Mermet
- 8187. Jean Louis Goujon
- 8188. Armand Brisson
- 8189. Frederic Lopez
- 8190. Alain Bertheau
- 8191. Séverine Veyrieres
- 8192. Françoise Glastre
- 8193. Sylvie Amour
- 8194. Isolde Kah
- 8195. Isabelle Honoré
- 8196. Elisabeth Perilhon
- 8197. Aurélie Bourdot
- 8198. Somine Dubillot
- 8199. Daniel Muller
- 8200. Sophie Barthelemy
- 8201. Marion Labiad
- 8202. Martine Bilas
- 8203. Marylene Puydt
- 8204. Maria Eriksson
- 8205. Gwenaëlle Bourrat
- 8206. Wilfried Esparon
- 8207. Anne De Castelet
- 8208. Ellis Nelissen
- 8209. Tania Le Guiniec
- 8210. Jean François Costa
- 8211. Monique Crépin
- 8212. Gilles Roubaud
- 8213. Eric Marion
- 8214. Pascale Damon
- 8215. Anne Marie Huguet
- 8216. Naemie Tiberghien

- 8217. Claire Floreani
- 8218. André Méheut
- 8219. Nicole Guyon
- 8220. Joann Feron
- 8221. Pierre Fournier-Romantsoff
- 8222. Kevin Froidure
- 8223. Anne-Sophie De Montgolfier
- 8224. Helene Monticelli
- 8225. Lucette Perron
- 8226. Marie-Louise Froissart
- 8227. Sabine Göhler
- 8228. Frédéric Brondeau
- 8229. Luc Torus
- 8230. Sophie Legris
- 8231. André Rocard
- 8232. Christine Lelong
- 8233. Anne Fréret
- 8234. Danielle Garot
- 8235. Rolande Rapaud
- 8236. Jacques Marguin
- 8237. Michèle Forcioli
- 8238. Sandrine Chabaud
- 8239. Nathalie Charavel
- 8240. Emma Lelong
- 8241. Yves Brandt
- 8242. Phil Perciaux
- 8243. Fabienne Perrin
- 8244. Gisele Renau
- 8245. Colette Pichot
- 8246. Marie-Rose Baggi
- 8247. Luc Hautbout
- 8248. Bernadette Kerjean
- 8249. Anne-Laure D-Debay
- 8250. Perrine Beuzelin
- 8251. Marine Larre
- 8252. Dominique Malfondet
- 8253. Serguei Sdobnov
- 8254. Michel Minez
- 8255. Christine Imbertravon
- 8256. Ghania Sellam

- 8257. Marianne Prost
- 8258. Mary Cazenave
- 8259. Elsa Montserret
- 8260. Michel Gaury
- 8261. Audrey Laure Drissens
- 8262. Esther Elbaz
- 8263. Marion Laborie
- 8264. Dominique Coissard
- 8265. Jean-Louis Moy
- 8266. Myriam De Smet
- 8267. Sylvia Dupré
- 8268. Daniel Faraud
- 8269. Christophe Rolland
- 8270. Michel Cambon
- 8271. Véronique Gagnault
- 8272. Lucie Girod Roux
- 8273. Catherine Flores
- 8274. Yvonne Flachot
- 8275. Michele Callendret
- 8276. Gaël Vaillant
- 8277. Yannick Flach
- 8278. Adélaïde Blanchard
- 8279. Sophie Vellard
- 8280. Anne-Marie Le Moigne
- 8281. François-Xavier Bonet
- 8282. Gérard Bourdarias
- 8283. Nadine Hovnanian
- 8284. Jacky Jollivet
- 8285. Annie Bennati
- 8286. Elisabeth Honorat
- 8287. Silvia Allaix
- 8288. Véronique Coulon Douillard
- 8289. Sophie Gillet
- 8290. Anne Soler
- 8291. Danielle Lasserre
- 8292. Laurent Cocheton
- 8293. Isabelle Patoz Kliemann
- 8294. Chantal De Crissey
- 8295. Cori Clément
- 8296. Michèle Lacascade

- 8297. Valérie Barnole
- 8298. Yannick Thoumine
- 8299. Daniel Lazennec
- 8300. Martine Gauthier
- 8301. Cecile Lemoro
- 8302. Stéphanie Boulay
- 8303. Céline Roche
- 8304. Yolande Perin
- 8305. Philippe Béquignon
- 8306. Alice Oechsner De Coninck
- 8307. Michèle Bernard
- 8308. Claire O'jeanson
- 8309. Thibaud De Carné
- 8310. Nicole Antoine
- 8311. Christine Barnet
- 8312. Bruno David
- 8313. Jean-François Blazy
- 8314. Marc Simide
- 8315. Philippe Papon
- 8316. Josée Thomas
- 8317. Alain Arque
- 8318. Geneviève Dumetier
- 8319. Alain Souchay
- 8320. Huguette Pujol
- 8321. François Mazzei
- 8322. Pierre Heulin
- 8323. Kristell Langlois
- 8324. Aline Gosioso
- 8325. Laurent Beyaert
- 8326. Louis-Pierre Bourdais
- 8327. Karyn Seille
- 8328. Laurent Dauplait
- 8329. Celine Lamongie Rousselet
- 8330. Philippe Prouvost
- 8331. Isabelle Massé
- 8332. Zemfira Iffouzar-Nagrant
- 8333. Cyril Vlaine
- 8334. Anne Marie Roch
- 8335. Michele Lamongie
- 8336. Michelle Decugniet

- 8337. Sylvette Riety
- 8338. Van Dung Ameng
- 8339. Mark Dumoulin
- 8340. Catherine Tanguy
- 8341. France Dufay
- 8342. Joël Renardet
- 8343. Serge Lavigne
- 8344. Kumar Bultra
- 8345. Thierry Liedot
- 8346. Daniel Renard
- 8347. Jean-Blaise Roch
- 8348. Marc Lamblin
- 8349. Pierre Alain
- 8350. Chantal Moreau
- 8351. Annie-Claude Pelletier
- 8352. Claude-Aline Lebre
- 8353. Phil Dev
- 8354. Chantal Dufay
- 8355. Laura Gleizes
- 8356. Martine Furlani
- 8357. Anne-Marie Regnier
- 8358. Samuel Beaudrey
- 8359. Isabelle Du Boucher
- 8360. Odette Lextrait
- 8361. Maud Renucci
- 8362. Patricia Establet
- 8363. Sabine Vandenbrouck
- 8364. Marta Allard
- 8365. Maryse Guerrero
- 8366. Mélanie Rabut
- 8367. Lina Revelli
- 8368. Philippe Le Bozec
- 8369. Jacqueline Malon
- 8370. Elisabeth Delaigue
- 8371. Veronique Viret
- 8372. Catherine Ferrier
- 8373. Anne-Marie Chovelon
- 8374. Sophie Lamoureux
- 8375. Anne Huet
- 8376. Cécilia Romé

- 8377. Christine Perronnet
- 8378. Anne-Marie Carmant
- 8379. Jocelyne Boniface
- 8380. Esther Duprat
- 8381. Suzy Meline
- 8382. Philippe Després
- 8383. Cyril Poyard
- 8384. Christiane Gareil
- 8385. Agnès Rouyer
- 8386. Anita Morales
- 8387. Marie Guichard
- 8388. Nicolas Letellier
- 8389. Myriam Guingoin
- 8390. Martine Boutet
- 8391. Celine Duclos
- 8392. Catherine Mirgain
- 8393. André Daurelle
- 8394. Chantal Plaire
- 8395. Yannick Dubot
- 8396. Catherine Mahout
- 8397. Paul Fenton
- 8398. Georges Rouxel
- 8399. Frédérique Mastoumecq
- 8400. Vincent Beraud
- 8401. Monique Fischer
- 8402. Daphne De Wagheneire
- 8403. Christian Haussein
- 8404. Anja Canaux
- 8405. Jeremy Moreau
- 8406. Sylvie Depeyre
- 8407. Christian Artico
- 8408. Barbara Stroppolo
- 8409. Cecile Bardin
- 8410. Julia Bastien
- 8411. Alain Vallette D'osia
- 8412. Valérie Le Fèvre
- 8413. Anne Marie Nandrin
- 8414. Lionel Reginensi
- 8415. Véronique Puel
- 8416. Stéphane Natur

- 8417. Laurence Sabatino
- 8418. Xavier Gomez-Mariné
- 8419. Sabine Wnekowicz
- 8420. Caroline Reginensi
- 8421. Luc Becker
- 8422. Dominique Struyve
- 8423. Dominique Peron
- 8424. Alexandre Riviere
- 8425. Dominique Thimotée
- 8426. Magalie Tendron
- 8427. Corinne Gauvin
- 8428. Philippe Lepoint
- 8429. Patrice Behr
- 8430. Catherine Génin
- 8431. Marie-Therese Lantié
- 8432. Éva Lothar
- 8433. Sylviane Fouin
- 8434. Jean-Baptiste Malezieux
- 8435. Marie Tallut
- 8436. Emm Olivi
- 8437. Bernard Mirande
- 8438. Jean Pierre Payet
- 8439. Philomene Carvalho
- 8440. Jerome Champetier De Ribes
- 8441. Nathalie Orace
- 8442. Stephanie Orace
- 8443. Angelique Gravouil
- 8444. Romain Guille
- 8445. Corinne Durand
- 8446. Paul Kutchukian
- 8447. Isabelle Garcia
- 8448. Denis Romanoz
- 8449. Sophie Talieu
- 8450. Gérard Joseph Mehr
- 8451. Paquita Lüttge
- 8452. Bernard Kottrup
- 8453. Martine Gervillers
- 8454. Cécilia Tixidor
- 8455. Pascal Priori
- 8456. Georges Bartolo

- 8457. Mathilde Béchet
- 8458. Annie Gil
- 8459. Emilie Gaunand
- 8460. Corinne Jarry
- 8461. Karine Payot
- 8462. Annette Gillard
- 8463. Marielle Poupinel
- 8464. Françoise Regnouf
- 8465. Rene Ott
- 8466. Evelyne Guieu
- 8467. Catherine Lansard
- 8468. Alaine Auge
- 8469. Pascale Buffet
- 8470. Geneviève Tostivint
- 8471. Marie-Hélène Valdant
- 8472. Bruno Marechal
- 8473. Bénédicte Jachez
- 8474. Vero Lefebvre
- 8475. Jean-Noel Ferrel
- 8476. Thierry Butet
- 8477. Dominique Joubert
- 8478. Isabelle Lacheze
- 8479. Katell Breizto
- 8480. Laurence Poirier-Natur
- 8481. Sofi Zangheri
- 8482. Fabienne Poggi
- 8483. Paulette Beurton
- 8484. Thierry Le Gall
- 8485. Ida Muller
- 8486. Françoise Cartigny
- 8487. Bernard Walser
- 8488. Martine Martin
- 8489. Sylvie Fontaine
- 8490. Quentin Halloy
- 8491. Maud Boissery
- 8492. Nathalie Couraye
- 8493. Magali Perrin
- 8494. Xavier Ladousse
- 8495. Isabelle Christophe
- 8496. Francis Cance

- 8497. Anne Lacour
- 8498. Bertrand Laigle
- 8499. Marianne Bon
- 8500. Fabienne Boyer
- 8501. Marilyne Pichot
- 8502. Armelle Anno
- 8503. Robert Virmont
- 8504. Joëlle Noguera
- 8505. Manon Torielli
- 8506. Paul Boutherin
- 8507. Alain Berenguer
- 8508. Claire Tariel
- 8509. Rosy Vincent
- 8510. Chris Tian
- 8511. Christian Baron
- 8512. Christiane Boulais
- 8513. Michel Mrozek
- 8514. Solange Van Landeghem
- 8515. Jeremy Noel
- 8516. Delphine Font
- 8517. Olivier Lebas
- 8518. Marie Daroueche
- 8519. Marie-Therese Robert-Traeger
- 8520. Doriane Bourdeaux
- 8521. Jean-Claude Boudet
- 8522. Beate Kehl
- 8523. Christiane Noel
- 8524. Blandine Drouhot
- 8525. Cathy Benoit
- 8526. Isabelle Deglos
- 8527. André Moscio
- 8528. Dominique Lepinay
- 8529. Claudie David
- 8530. Jacqueline Moncozet
- 8531. Chantal Daniel
- 8532. Sarah Ghiglione
- 8533. Gilles Roger
- 8534. Marc Outtier
- 8535. Nicole Goursat
- 8536. Sylvie Leuca

- 8537. Helene Gense
- 8538. Valérie Leze
- 8539. Christine Avenel
- 8540. Karima Douakh
- 8541. Isabelle De Bruyn
- 8542. Gwenaëlle Bricout
- 8543. Loren Bloyet
- 8544. Jean Claude Parnaudeau
- 8545. Alain Gourreau
- 8546. Jacky Messina
- 8547. Christian Poirrier
- 8548. Christine Messerlin
- 8549. Sonia Ceccaldi
- 8550. Katharina Freudenthaler
- 8551. Maryline Leroi
- 8552. Francoise Gignoux
- 8553. Michel Dépieds
- 8554. Jean Paul Lambré
- 8555. Christian Ghasarian
- 8556. Liliane Mayaud
- 8557. Patricia Chupin
- 8558. Isabelle Loiseau
- 8559. Gael Granier
- 8560. Samy Bricchi
- 8561. Hervé Drouet
- 8562. François Vernet
- 8563. Henriette Januel
- 8564. Jean-Dominique Bonduelle
- 8565. Claudine Pointout
- 8566. Kalou Ferry
- 8567. Christine Coste
- 8568. Nicole De Pey
- 8569. Sophie Metthey
- 8570. Chantal Moissin
- 8571. Méline Gauchard
- 8572. Catherine Banse
- 8573. Denise Suurbier
- 8574. Valerie Serpe
- 8575. Delphine Rudler
- 8576. Ludovic Vincent

- 8577. Caroline Bouffard
- 8578. Eliane Keller
- 8579. Loïc Tourrette
- 8580. Eva Mullor
- 8581. Bernard Venet
- 8582. Florent Baghioni
- 8583. Corinne Boisse
- 8584. Isabelle Parrouffe
- 8585. Jean Bernard Donnefort
- 8586. Anne Reynes
- 8587. Jean-Claude Martinez
- 8588. Laurence Poublan
- 8589. François Le Moigne
- 8590. Solveig Loretz
- 8591. Daniel Fagnano
- 8592. Josiane Genin
- 8593. Corinne Martinez
- 8594. Jean Cherel
- 8595. Aimé Gualtieri
- 8596. Jacques Batailler
- 8597. Margaret Jupin
- 8598. Belinda Remy
- 8599. Emmanuelle Holder
- 8600. François Barillon
- 8601. Vincent Leleux
- 8602. Franck Habert
- 8603. Monika Duvinage
- 8604. Mona Soares
- 8605. Isabelle Martin
- 8606. Dominique Sassolas Colin
- 8607. Marie Noelle D'amade
- 8608. Martine Dubiez
- 8609. Chantal Regain
- 8610. Martine Mougeot
- 8611. Odette Sagnes
- 8612. Gemma Iznardo
- 8613. Marc Tarral
- 8614. Elsa Valentin
- 8615. Sophie Gras
- 8616. Catherine Bolze

- 8617. Meriem Du Jeu
- 8618. Jean-Marc Richier
- 8619. Sabine Kowalski
- 8620. Pascale Jacquet
- 8621. Pascale Blondin
- 8622. Chantal Fortin
- 8623. Beatrice Camaret
- 8624. Danielle Hogu
- 8625. Cécile Gautier
- 8626. Lydie Dubarry
- 8627. Pascal Nimeskern
- 8628. Janine Coulie
- 8629. Catherine Hairaye
- 8630. Ian Leatt
- 8631. Patrick Bigeard
- 8632. Nelly Serpollier
- 8633. Marc Pourcellié
- 8634. Edith Sénellart
- 8635. Joel Gouverneur
- 8636. Veronika Eppensteiner
- 8637. Isabelle Darde
- 8638. Hélène Lafosse
- 8639. Marcowith Marie-Laure
- 8640. Yolande Depré
- 8641. Sylvie Boureux
- 8642. Raoul Deniau
- 8643. Brigitte Lamur Sergent
- 8644. Danielle Giuffrida-Piriou
- 8645. Armelle Caradec
- 8646. Loïc Chambel
- 8647. Monique Martineau
- 8648. Marie Bonfils
- 8649. Didier Blondin
- 8650. Louis Vaganay
- 8651. Odile Bougrat
- 8652. Stephane Jardel
- 8653. Isabelle Picault
- 8654. Benoit Sausset
- 8655. Laurence Le Griel
- 8656. Catherine Fritsch

- 8657. Jeanne Latrasse
- 8658. Chantal Boisson
- 8659. Anne-Brigitte Lubrez
- 8660. François Robert
- 8661. Marliese Loretz
- 8662. Antoine Gaullier
- 8663. Julia Reiner
- 8664. Francine Segaud
- 8665. Joël Paule
- 8666. Florence Lacroix
- 8667. Philippe Guyot
- 8668. Edmond Leveau
- 8669. Valerie Caradec
- 8670. Christine Sabatzus
- 8671. Delphine Bloyet
- 8672. Catherine Bordet-Billoit
- 8673. Cedric Camensuli
- 8674. Pierre Elias
- 8675. Jerome Revol
- 8676. Chantal Degroote
- 8677. Jean Michel Charignon
- 8678. Isabelle Priou
- 8679. Isabelle Guérin
- 8680. Hélène Guedez
- 8681. Sandrine Tily
- 8682. Josiane Boisseau
- 8683. Louis Boisseau
- 8684. Hélène Lurton
- 8685. Benedicte Mordacq
- 8686. Marie-Christine Cordeboeuf
- 8687. Marc Appelmans
- 8688. Stephanie Colombet
- 8689. Michele Legin
- 8690. Gaële Philippe
- 8691. Genevieve Moret
- 8692. Alain Leroy
- 8693. Jacqueline Viola
- 8694. Jean-Marc Sacarot
- 8695. Jean-Luc Ducotterd
- 8696. Fran Urban

- 8697. Gaël Bregant
- 8698. Christele Malard
- 8699. Maria Figueiredo
- 8700. François Sergi
- 8701. Line Mallez
- 8702. André Petit
- 8703. Colette Mevellec
- 8704. José Manuel Aguirre Ruiz
- 8705. Demetre Visvikis
- 8706. Soazig Morin
- 8707. Patrick Querville
- 8708. Jacques Gaudry
- 8709. Nadine Martinet
- 8710. Alain Cailliau
- 8711. Jean Christophe Papelian
- 8712. Bertine Navy
- 8713. Florence Guillot
- 8714. Jean Pierre Burdet
- 8715. Kamal Ghamrane
- 8716. Hadjira Oukoula
- 8717. Laurence Baranski
- 8718. Sabrina Lachichi
- 8719. Mohamed Barti
- 8720. Djamal Amani
- 8721. Bruno Promeyrat
- 8722. Nicolas Leg
- 8723. Gilles Truer
- 8724. Gian Barna
- 8725. Valérie Maouchi
- 8726. Karim Lou
- 8727. Benoit Perie
- 8728. Béatrice Laimuns
- 8729. Didier Corlay
- 8730. Danielle Fellmann Weber
- 8731. Christine Gaillard
- 8732. Betty Beauroy Eustache
- 8733. Gauthier Devienne
- 8734. Dominique Langlois
- 8735. Didier Perrone
- 8736. Jean Grimard

- 8737. Benjamin Pinel
- 8738. Georges Hautz
- 8739. Chantal Aué
- 8740. Marguerite Dietrich
- 8741. François Silaire
- 8742. Georges Rigot
- 8743. Claude Butin
- 8744. Veronique Jaugey
- 8745. Chris Rathelot
- 8746. Caroline Terrenoir
- 8747. Evelyne Fontaine
- 8748. Bob Reksten
- 8749. Claude Agullo
- 8750. Jean Failler
- 8751. Christophe Barbe
- 8752. Myriam Conte
- 8753. Eric Maubert
- 8754. Sylvoane Bloise
- 8755. Vincent Dacquin
- 8756. Vero Leskens
- 8757. Laurent Sportiello
- 8758. Gwendoline Bisson
- 8759. Jean-Pierre Maes
- 8760. Martine Carroll
- 8761. Stéphanie Caspar
- 8762. Brigitte Liransso
- 8763. Véronique Malet
- 8764. Isabelle Bertrand
- 8765. Jacques Aubail
- 8766. Denis Tisserand
- 8767. Jean-Paul Viallefont
- 8768. Michel Lasserre
- 8769. Christine Poumarat
- 8770. Stéphanie Nevoux
- 8771. Fedi Hallab
- 8772. Patrick Cabrol
- 8773. Isabelle Mahot
- 8774. Othman Hammadi
- 8775. Katherine Neubauer
- 8776. Ghislaine Chambolle

- 8777. Julien Sanchez
- 8778. Affane Mabchour
- 8779. Janick Lamon
- 8780. Bernard Vergucht
- 8781. Bri Del Castillo
- 8782. Sigrid Bastin
- 8783. Christine Arnaud Rougier
- 8784. Claudie Chabert
- 8785. Eric Ferron
- 8786. Elisabeth Guigard
- 8787. Anita Dupas
- 8788. Michelle Lafrasse
- 8789. Éric Besse
- 8790. Camille Boucher
- 8791. Karine Caputo
- 8792. Karen Tatar
- 8793. Jean-Hervé Francès
- 8794. Zaineb Frej
- 8795. Bernard Thiry
- 8796. Stéphane Perotin
- 8797. Romain Dumont
- 8798. Philippe Bohrer
- 8799. Laurence Brossard
- 8800. Eliane-Laure Mahé
- 8801. Gérard Petitjean
- 8802. Johanna Corbin
- 8803. Badrane Ben Lakhdhar
- 8804. Jessica Schecroun
- 8805. Tommy Olliveaud
- 8806. Didier Boulay
- 8807. Yuna Miglioli
- 8808. Nathalie Marty
- 8809. Catherine Bandel
- 8810. Gérard Bois
- 8811. Claude Bourquin
- 8812. Evelyne Melan
- 8813. Rémi Renk
- 8814. Farrah Elmaskini
- 8815. Monique Rathelot
- 8816. Anne-Gwénaëlle De Boucaud

- 8817. Patrick Pechin
- 8818. Samir Ait-Tabet
- 8819. Sandrine Cremona
- 8820. Rémi Chardon
- 8821. Corinne Démarais
- 8822. Karine Causse
- 8823. Maryline Guilmet Robichon
- 8824. Françoise Koch
- 8825. Sabrina Ouacel
- 8826. Jean-Claude Malicornet
- 8827. Jean Pierre Morin
- 8828. Patricia Joly
- 8829. Odile Brun
- 8830. Carol Ricaud
- 8831. Myriam Pourret
- 8832. Maylis Point
- 8833. Thierry Demoulin
- 8834. Helene Cornali
- 8835. Nadjat Gouri
- 8836. Marianne Lima
- 8837. Cathy Perin
- 8838. Mari-Wenn Allain
- 8839. Danièle Miguet
- 8840. Thierry Morisset
- 8841. Corinne Ladougne
- 8842. Béatrice Assouad
- 8843. Karim Benkader
- 8844. Elaine Quillin
- 8845. Françoise Salmon-Duran
- 8846. Bruno Chavance
- 8847. Daniel Campan
- 8848. Jean-Patrick Berlioz
- 8849. Christian Verse
- 8850. Marie-Claude Stegmann
- 8851. Guy Veyer
- 8852. Jean Pierre Rodrigue
- 8853. Sophie Mangin
- 8854. Laure Gonzalez
- 8855. Dominique Delforge Picot
- 8856. Marie-Christine Aoustin

- 8857. Lionel Rigo
- 8858. Denis-Philippe Gresse
- 8859. Sandrine Aaron
- 8860. Mariana Bell
- 8861. Monique Newton
- 8862. Virginie Amenc
- 8863. Helene Becque
- 8864. Margot Lhuillier
- 8865. Claude Troesch
- 8866. Jean-Marie Braun
- 8867. Marie Scherrer
- 8868. Frédéric Demanesse
- 8869. Michel Bernard
- 8870. Hachemi Kecir
- 8871. Sandrine Jacquemont
- 8872. Hervé Petitpierre
- 8873. Andrée Lameret
- 8874. Robert Desuzinges
- 8875. Nathalie Roth
- 8876. Brigitte Cappelle
- 8877. Eric Plé
- 8878. Anne-Gaëlle Roth
- 8879. Dominique Robin
- 8880. Pascal Robin
- 8881. Pierre Luc Quaak
- 8882. Bernard Rai
- 8883. Gilberte Bartholini
- 8884. Myriam Dell
- 8885. Christina Mouza
- 8886. Nathalie Gobin
- 8887. Claire Chambre
- 8888. Vincent Durepaire
- 8889. Christine Lefevre
- 8890. Michel Sonnet
- 8891. Daphné Raoulx
- 8892. Élisabeth Oswald
- 8893. Luc Petitjean
- 8894. Pascal Vanrapenbusch
- 8895. Marie Josée Crouzet
- 8896. Isabelle Galloo

- 8897. Cyril Destanque
- 8898. Laurence Étienne
- 8899. Maurice Margenstern
- 8900. Gaby Picard
- 8901. Brice Bricoux
- 8902. Mircea-Novac Stefanescu
- 8903. Annick Choinet
- 8904. Pascal Mauffre
- 8905. Christine Bayon
- 8906. Anne Dauvilliers
- 8907. Kraffe Colette
- 8908. Alain Briot
- 8909. Veronique Roche
- 8910. Eric Begué
- 8911. Raphaël Simon
- 8912. Kowalski Sabine
- 8913. Guillaume Girard
- 8914. Patricia Tréanton
- 8915. Maryse Rouzès
- 8916. Martine Viala
- 8917. Jean-Marc Ausset
- 8918. Gerard Vogler
- 8919. Yves Boisgontier
- 8920. Philippe Aupy
- 8921. Marie-France Muller
- 8922. Simon Hureau
- 8923. Patrick Blotteau
- 8924. Nathalie Allain
- 8925. Nadia Kadry
- 8926. Marie Duffeal
- 8927. Danielle Rodriguez
- 8928. Gerard Dupont
- 8929. Cristele Fenech
- 8930. Corinne Bouché
- 8931. Arzhelenn Ligaon
- 8932. Martine Turpin
- 8933. Ines Dijoux
- 8934. Guillaume Klenck
- 8935. Marie-Hélène Riboteau
- 8936. Francoise Delair

- 8937. Franck Lallement
- 8938. Rui Magalhaes
- 8939. Elodie Réau
- 8940. Bouyssiére Gabriel
- 8941. Albert Billard
- 8942. Ijatt Kassam
- 8943. Marie-Béatrice Guillier
- 8944. Gabi Deflorenne
- 8945. Ulrike Lalaouna
- 8946. Cecile Dhuez
- 8947. Eline Heyd
- 8948. Marie Thérèse Savigny
- 8949. Danuel Simon
- 8950. Annie Bidault
- 8951. Fabienne Millot
- 8952. Safae Allach
- 8953. Alain Estrade
- 8954. Arlette Arlette
- 8955. Élisabeth Benintendi
- 8956. Michel Paul
- 8957. Josette Bonnard
- 8958. Danielle Maurice
- 8959. Alain Thieullen
- 8960. Bernadette Zhu
- 8961. Régine Fleury
- 8962. Sylvain Rousselot
- 8963. Marianne Jacquemin
- 8964. Casimir Herve Pietra
- 8965. Anne-Sophie Benoit
- 8966. Francette Renaud
- 8967. Geneviève Massard-Guilbaud
- 8968. Gerard Baudoin
- 8969. Patricia Semon
- 8970. Daniel Tarin
- 8971. Alys Pignol
- 8972. Enora Boucault
- 8973. Blandine Ricard
- 8974. Valérie Neveu
- 8975. Nicole Roques
- 8976. Jean Michel Miens

- 8977. Isabelle Rolland
- 8978. Annick Liegl
- 8979. Guillaume Bocquillon
- 8980. Renaud Vatinet
- 8981. Jean Garagnon
- 8982. Eliane Bertuletti
- 8983. Marie-Claire Waterkeyn
- 8984. Jean François Teyssier
- 8985. Evelyne Barre
- 8986. Patrick Salvia
- 8987. Nicole Simon
- 8988. Marie Laurence Teze
- 8989. Catherine Longepe
- 8990. Liliane Taraud
- 8991. Christelle Viandier
- 8992. Philippe Ermel
- 8993. Josette Bornemann
- 8994. Jean-François Hée
- 8995. Anna Duarte De Sousa
- 8996. Frédéric Theillaumas
- 8997. Virginie Gueny
- 8998. Regis Gourmelen
- 8999. Claudette Ferrara
- 9000. Bernadette Joly
- 9001. Pascal Geoffrois
- 9002. Francoise Dunis
- 9003. Christine Stemart
- 9004. Aude Cousty
- 9005. Therese Ribette
- 9006. Moulay Ahmed Hassani
- 9007. Pascal Spetz
- 9008. Marie Sulzlee
- 9009. Lucienne Bregeon
- 9010. Laurent Élie
- 9011. Bernadette Raffalli
- 9012. Muriel Valentin
- 9013. Magdeleine De Guilhermier
- 9014. Claude Frantz
- 9015. Bernard De Schrynmakers De Dormael
- 9016. Jean-Claude Deborde

- 9017. Marie-Christine Schaeffer
- 9018. Marie-France Haffner
- 9019. Jean Lanthiez
- 9020. Estelle Taraud
- 9021. Françoise Deborde
- 9022. Camille Grousseau
- 9023. Nat Gueniot
- 9024. Constance De Pasquale
- 9025. Nicolas Carmo
- 9026. Antoine Soler
- 9027. Rodrigo Ramis
- 9028. Chantal Dupin
- 9029. Xavier Deborde
- 9030. Jean-Luc Bossut
- 9031. Serge Moullin
- 9032. Samuel Bates
- 9033. Pierre-Antoine Fauvelle
- 9034. Françoise Piegay
- 9035. Didier Roques
- 9036. Jean-Jacques Barrue
- 9037. Christian Lecuyer
- 9038. Elizabeth Schmidt
- 9039. Sélène Lacorde
- 9040. Martine Marie Bour
- 9041. Sally-Ann Hery
- 9042. David Schwalm
- 9043. Bernard Robert
- 9044. Sylvie Tarbouriech
- 9045. Nathalie Thorez
- 9046. Marcel Péraud
- 9047. Anne-Marie Nestier
- 9048. Alyette De Bonnefoy
- 9049. Denise Ferran
- 9050. Daniel Bielka
- 9051. Olga Starchik
- 9052. Véronique Hulin-TeXier
- 9053. Joëlle Devergranne
- 9054. Marlene Bouveron
- 9055. Aline Hadji-Dimitriou
- 9056. Guy Dauphin

- 9057. Nicole Ferrière
- 9058. Danielle Spang
- 9059. Lyne Coste
- 9060. Frederic Loiselet
- 9061. Anais Remond
- 9062. Christian Colard
- 9063. Emeline Maillot
- 9064. Edith Kieffer
- 9065. Annick Thelliez
- 9066. Colette Racois
- 9067. Jean-Bernard Malet
- 9068. Christian Laize
- 9069. Sylvain Baumont
- 9070. Nadine Douvre
- 9071. Liliane Doulieu
- 9072. Jean Pollet
- 9073. Marc Blemont
- 9074. Evelyne Flament
- 9075. Pierre Jandelle
- 9076. Xavier Dussaussois
- 9077. Claire Cazorla
- 9078. Jacqueline Truchon
- 9079. Bernard Chemin
- 9080. Nathalie Wattelle
- 9081. Didier Manteau
- 9082. Daniel Lorrain
- 9083. Jean François Truchot
- 9084. Marie Truchot
- 9085. Odile Audigier
- 9086. Mireille Guéniot
- 9087. Helene Marvillet
- 9088. Didier Madray
- 9089. Blandine Desjardins-Kaiser
- 9090. Cecile Pujade
- 9091. Déborah Oberstein
- 9092. Jérôme Sinton
- 9093. Thierry Bourthi
- 9094. Ramboz Romain
- 9095. Joel Stich
- 9096. Sylvie Rosset

- 9097. Gilberte Stolar
- 9098. Louisa Divet-Bey
- 9099. Pascale Courtinat
- 9100. Edwige Chevènement
- 9101. Benoit Rionton
- 9102. Elisabeth Mériguet
- 9103. Chantal Girard
- 9104. Laetitia Hery
- 9105. Vanina Michaud
- 9106. Laetitia Advocat
- 9107. Raphaël Ghesquières
- 9108. Aimée Briancon
- 9109. Carole Hoguet
- 9110. Marie-Agnès Lange
- 9111. Killian Wieber
- 9112. Laure Guérard
- 9113. Françoise Haffray
- 9114. Jehan Claux
- 9115. Evelyne Robert
- 9116. Rose Dignocourt
- 9117. Pierre Orins
- 9118. Marie-Christine Margotton
- 9119. Alain Marchand
- 9120. Céline Fournier
- 9121. Magali Pommier
- 9122. Franck Dhennin
- 9123. Marie-Louise Couadau
- 9124. Françoise Fafiotte
- 9125. Hélène Debruyne
- 9126. Laurent Labourdette
- 9127. Mathilde Ameline
- 9128. Maryline Gaulbaire
- 9129. Chantal Remy
- 9130. Priscille Pouzol
- 9131. Bernard Boucher
- 9132. Marie-Christine Pourtau Perez
- 9133. Lyna Ernest
- 9134. Monica Collet
- 9135. Bernadette Simoens
- 9136. Jean-Claude Antakli

- 9137. Roubaud Cecile
- 9138. Marie José Landes
- 9139. Colette Mornet
- 9140. Simone Cassini
- 9141. Sieglinde Hosfeld
- 9142. Sarah Gall
- 9143. Catherine Dauchel
- 9144. Claudine Saint-André
- 9145. Claire-Marie Grad
- 9146. Pascale Frege
- 9147. Celine Céline
- 9148. Brigitte Schadeck
- 9149. Karine Bourdarias
- 9150. Marie Christine Jouffroy
- 9151. Jean-Claude Oiseau
- 9152. Christine Hamonic
- 9153. Anne Asselin
- 9154. Guy Carsalade
- 9155. Pauline Gabant
- 9156. Fabienne Prouvost
- 9157. Odile Durandau
- 9158. Jmi Crecital
- 9159. Marie Dubreuil
- 9160. Jules-Léo Hamaïde
- 9161. Sophie Tenente
- 9162. Anne Meunier
- 9163. Dominique Clauvelin
- 9164. Séverine Joly
- 9165. Sylvia Wetz
- 9166. Gérard Chirot
- 9167. Sabine Bérard
- 9168. Nicolas Berard
- 9169. Loula Delgado
- 9170. Mouna Keskes
- 9171. Dominique Gibon
- 9172. Jean-Claude Giffard
- 9173. Madeleine Fontana
- 9174. Jackie Meunier
- 9175. Richard Smoot
- 9176. Nathalie Unal

- 9177. Thierry Carabin
- 9178. Chantal Desdouets
- 9179. Carole Sergent
- 9180. Michèle Frayssinhes
- 9181. Monique Clappier
- 9182. Jean Merlet
- 9183. Yann Morvan
- 9184. Alain Boivin
- 9185. Isabelle Violain
- 9186. Dominique Violain
- 9187. Isabelle Puthod
- 9188. Stéphanie Chaut
- 9189. Marie Fratini
- 9190. Mathilde Peignen
- 9191. Cindy Cardis
- 9192. Marguerite Laügt
- 9193. Thierry Haan
- 9194. Dominique Blanchatte
- 9195. Daniel Tarleve
- 9196. Claire Garabiol
- 9197. Claudine Lambot
- 9198. Lakhdar Hadj-Abdelkader
- 9199. Andrée Sanchez
- 9200. Alexandre Charon
- 9201. Sylvie-Anne Duffy
- 9202. Annie Bignalet
- 9203. Adrià Casas
- 9204. Sophie Flichy
- 9205. Damien Fulcrand
- 9206. Nathalie Vergne
- 9207. Emilienne Samb
- 9208. Bruno Vanhaecke
- 9209. Sandra Rossignol
- 9210. Nacer Eddine Hakimi
- 9211. Louise Belpalme
- 9212. Myriam Goisque
- 9213. Benedicte Dujardin
- 9214. Sylvie Maillot
- 9215. Véronique Liacre
- 9216. Pierre Garabiol

- 9217. Claude Aubert
- 9218. Nicole Violleau
- 9219. André Bueno
- 9220. Gerard Plissonneau
- 9221. Laurent Morlat
- 9222. Agnes Mader
- 9223. Dominique Walker
- 9224. Sylvie Gantheret-Fournier
- 9225. Gisele Bonardel
- 9226. Elodie Bigot
- 9227. Guillaume Jordan
- 9228. Leïla Boumendjel
- 9229. Anne Montmory
- 9230. Mathieu Nové-Josserand
- 9231. Sylvie Fauconnier
- 9232. Stéphane Frein
- 9233. Marie Gignac
- 9234. Mathilde Coulonnier
- 9235. Huguette Nardini
- 9236. Giraud Pascale
- 9237. Emilie Lassalle
- 9238. Jluc Negrato
- 9239. Catherine Dalebarre
- 9240. Léonie Bodin
- 9241. Henri Graas
- 9242. Francine Theraud
- 9243. Sonia Ragot
- 9244. Elise Mongrenier
- 9245. Martine Fineschi
- 9246. Pascal Savonitto
- 9247. Lynda Leclerc
- 9248. Isabelle Riou
- 9249. Jean-Claude Saliou
- 9250. Julien Petit
- 9251. Valérie Wojciechowski
- 9252. Josy Faury
- 9253. Alain Andre
- 9254. Philippe Muller
- 9255. Olivier Lenoir
- 9256. Christine Muller

- 9257. Gérard Bauzon
- 9258. Michel Carrière
- 9259. Karine Bernard
- 9260. Barreau Jocelyne
- 9261. Dessaigne Phil
- 9262. Florence Cougnon
- 9263. Josiane Grou
- 9264. Christophe Spoerry
- 9265. Anne Van
- 9266. Anne-Marie Chaize Briand
- 9267. Michael O Boyle
- 9268. Carole Hoffmann
- 9269. Jean Luc Joggmann
- 9270. Denis Alexandre
- 9271. Jean-Michel Adolphe
- 9272. Isabelle Deloison
- 9273. Pascal Richard
- 9274. Fabrice Lelonge
- 9275. Odile Lisbonne
- 9276. Zohar Chabaud
- 9277. Anne Iel
- 9278. Agnes Lavaud
- 9279. Olivier Beaufranc
- 9280. Anne Desormeaux
- 9281. Stephanie Chardon
- 9282. Marie-France De St Mathieu
- 9283. Paula Lelievre
- 9284. Chantal Ceansu
- 9285. Philippe André
- 9286. Marie-Françoise Meslé
- 9287. Dominique Lacondemine
- 9288. Maroussia Mansiaux-Goujon
- 9289. Nicolas Lecoq
- 9290. Jacques Richard
- 9291. Christine Marchyllie
- 9292. Joseph Hautbois
- 9293. Patricia Rochard
- 9294. Christel Blom
- 9295. Martine Dubiez
- 9296. Serge Claude

- 9297. Charles Imhoff
- 9298. Catherine Dillies
- 9299. Monique Jugo
- 9300. Lakshmi Tamanrasset
- 9301. Arnaud Loubès
- 9302. Bruno Carone
- 9303. Ghania Binet
- 9304. Dany Kuhn
- 9305. Alice Buisson
- 9306. Mélodie Degrugillier
- 9307. Jean-Pierre Maes
- 9308. Jean Mendez
- 9309. Laurence Carbillet
- 9310. Angelique Le Quay
- 9311. Michel Milkovitch
- 9312. Oriana Pillard
- 9313. Elisabeth De Lasbordes
- 9314. Annie Blache
- 9315. Franck Dellapina
- 9316. Thomas Salvador
- 9317. Nicole Ponzio
- 9318. Michèle Guyader
- 9319. Dominique Henryon
- 9320. Paul-Etienne Remy
- 9321. Stephane Deswarte
- 9322. Carmen Miranda
- 9323. Bois Guillaume
- 9324. Sophie Chastel
- 9325. Mitty Picard
- 9326. Chantal Lambert
- 9327. Martine Manzanares
- 9328. Victor Valle
- 9329. Evelyne Délas
- 9330. Benjamin Thomas
- 9331. Jean-Yves Philippe
- 9332. Philippe Yves
- 9333. Joel Stich
- 9334. Corinne Brillat
- 9335. Véronique Lévy-Lozata
- 9336. Jean Guihard

- 9337. Christel Lacarrière
- 9338. Christine Delemontey
- 9339. Hervé Marchais
- 9340. Frédérique Chenevière
- 9341. Youri Timsit
- 9342. Caroline Lanos
- 9343. Noel Drimel
- 9344. Évelyne Pillier
- 9345. Martine Burger
- 9346. Claudette Beatrix
- 9347. Francoise Laborie
- 9348. Emma Marsot-Picard
- 9349. Sabine Vendrely
- 9350. Guy Lehideux
- 9351. Brigitte Champenoy
- 9352. Eric Merelle
- 9353. Olivier Manas
- 9354. Marie-Claire Gamper
- 9355. Andrée Millard
- 9356. Bernard Gauer
- 9357. Josselin Guerini
- 9358. Alexandre Drobiniaik
- 9359. Bernard Bonin
- 9360. Marie Moris
- 9361. Sarah Marc
- 9362. Arlette Themines
- 9363. Sandrine Goudy
- 9364. Gérald Senaubert
- 9365. Anne Bastien
- 9366. Didier Boddèle
- 9367. Claudine Lietaer
- 9368. Etienne Janson
- 9369. Michel Marot
- 9370. Isabelle Catherin
- 9371. Virginie Dedeyne
- 9372. Georges Guinet
- 9373. Florence Nguyen
- 9374. Valérie Desrat
- 9375. Joëlle Torre
- 9376. Céline Blanchet

- 9377. Anne Villers
- 9378. Pierre Bouchet
- 9379. Christine Gabarra
- 9380. Véronique Poupard
- 9381. Dominique Egels
- 9382. Bernard Guibbaud
- 9383. Guillaume De Butler
- 9384. Jean-Charles Paillet
- 9385. Dominique Drujon
- 9386. Mustapha El Kakiri
- 9387. Helene Pourchasse
- 9388. Raymond Loton
- 9389. Guy Rechenmann
- 9390. Marie-Dominique Masson
- 9391. Remy Font
- 9392. Océane Mallet
- 9393. Alexia Miramont
- 9394. Marie-Claire Drees
- 9395. Xavier Collet
- 9396. Raymonde Guillautou
- 9397. Eannine Le Palud
- 9398. Christine Lambert Haupas
- 9399. Dominique Van Hezel
- 9400. François Szkudlabski
- 9401. Brigitte Dalman
- 9402. Alain Janier
- 9403. Andrée Duchemin
- 9404. Dominik Parisot
- 9405. Anne Marie Scholz
- 9406. Simone Zuppardi
- 9407. Françoise Verdon
- 9408. Hélène Turquet
- 9409. Maman Aigle
- 9410. Jean-Francois Hirson
- 9411. Christophe Lemaire
- 9412. Sandrine Quedec
- 9413. Lisa Mendi
- 9414. Dominique Michel
- 9415. Marie Thérèse Luigs
- 9416. Marie-Pierre Paquier

- 9417. Dominique Masson
- 9418. Anna Supery
- 9419. Chantal Dubost
- 9420. Sandrine Millet
- 9421. Julien Marié Helene
- 9422. Dominique De-Marchi
- 9423. Loris Pitis
- 9424. Nadine Hamoudi
- 9425. Helene Commenge
- 9426. Mad Herlin
- 9427. Thierry De Larminat
- 9428. Laure Nezone
- 9429. Beatrice Delgendre
- 9430. Alain Dupuy
- 9431. Gisèle Ternisien
- 9432. Marie-Pia Gaud
- 9433. Brigitte Renaud
- 9434. Christine Collado
- 9435. Frederique Trunk
- 9436. Cyril Dautry
- 9437. Marie Sirven
- 9438. Laurent Hammer
- 9439. Emmanuelle Landraud
- 9440. Sophia Lenormand
- 9441. Emmanuelle Guardiola
- 9442. Danielle Delval
- 9443. Pierre Scardiglia
- 9444. Nathalie Vicens
- 9445. Evelyne Dochler
- 9446. Catherine Chaignon
- 9447. Christian Marteau
- 9448. Pierre Paulin
- 9449. Cathy Gerome
- 9450. Jean Marc Cousin
- 9451. Marine Devoyon
- 9452. Samia Attalah
- 9453. Gilles Locatelly
- 9454. Jean-Jacques Barret
- 9455. Daniele Ricci
- 9456. Ghislaine Siguier

- 9457. Elizabeth Marre
- 9458. Nicolas Landraud
- 9459. Bonnie Tsang
- 9460. Marie-Francoise Lecomte
- 9461. Virginie Kevor
- 9462. Nicole Hautin
- 9463. Zolive Zitoune
- 9464. Sylvain Ulisse
- 9465. Patrick Payet
- 9466. Jerome Henry
- 9467. Maria Eldin
- 9468. Nathalie Pagé
- 9469. Marcellin Marc
- 9470. Catherine Lieber
- 9471. Michel Rico
- 9472. Marie Rivoalen
- 9473. Brigitte Chevaillier
- 9474. Jenny Estellon
- 9475. Claude Pronce
- 9476. Lodier Françoise
- 9477. Nicole Burel
- 9478. Julien Philippe
- 9479. Thierry Guimaraes
- 9480. Jean Louis Rochette
- 9481. Isabelle Lefeuvre
- 9482. Gaël Chaupitre
- 9483. Edith Kedra
- 9484. Pablo Dhaini
- 9485. Christian Chevaleyre
- 9486. Charline Pequin
- 9487. Amélie Broudissou
- 9488. JLouis Viaene
- 9489. Monique Atchy
- 9490. Barbara Serre
- 9491. Madeleine Faure-Brown
- 9492. Annie Lavaure
- 9493. Bruno Généré
- 9494. Nadège Compper
- 9495. Patricia Manzac
- 9496. Alain Marcot

- 9497. Nadine Thizy
- 9498. Patrick Filczinger
- 9499. Bertrand Toupet
- 9500. Michel Leterrier
- 9501. Anne Ghez
- 9502. Bruna Froche
- 9503. Patrice Albert
- 9504. Christine Fix
- 9505. Fanny Lipiec
- 9506. Serge Acchiardi
- 9507. François Mondolfo
- 9508. Caroline Gomez
- 9509. Christine Le Quere
- 9510. Camille Bourdin
- 9511. Gilles Godard
- 9512. Jenny Pickman
- 9513. Yaki Yakinikou
- 9514. Dominique Darsonville
- 9515. Eve Tourmen
- 9516. Julia De Meringo
- 9517. Martine Cessi
- 9518. Pierre Leroux
- 9519. Philippe Doulet
- 9520. Nathalie Cor
- 9521. Michel Begey
- 9522. Zuzana Toussaint
- 9523. Amandine Domice
- 9524. Bernadette Diaz
- 9525. Nelly Sermet
- 9526. Philippe Seitz
- 9527. Gilles Viillard
- 9528. Françoise Ladet
- 9529. Nadine Bricard
- 9530. Steven Vanderstraeten
- 9531. Frédéric Salard-Deschandol
- 9532. Veronique Burger
- 9533. Djennet Morsi
- 9534. Delphine Perdriau
- 9535. Fabien Chevallier
- 9536. Brigitte Chevallier

- 9537. Jocelyne Bertrand
- 9538. Mathilde Dal Farra
- 9539. Monique Teuma
- 9540. Josiane Destouesse
- 9541. Nicole Rey
- 9542. Laetitia Comminges
- 9543. Majo Hadife
- 9544. Nathalie Fabre
- 9545. Célia Feliciano
- 9546. Elisabetta Zanellato
- 9547. Anne Ramos
- 9548. Michel Tiertant
- 9549. Andre Bilke
- 9550. Brigitte Quesnel
- 9551. Laetitia Philippin
- 9552. Michel Valin
- 9553. Frederique Pernot
- 9554. Anne Marie Ferrié
- 9555. Catherine Petiard
- 9556. Davod Barrillon
- 9557. Cyrille Delcourt
- 9558. François Gallix
- 9559. Alain Potier
- 9560. Helene Rehbinder
- 9561. Philippe De La Riviere
- 9562. Molly Campbell
- 9563. Florence Douziech
- 9564. Yannique Bournier
- 9565. François Douziech
- 9566. Béatrice Bonifacio
- 9567. Corine Chatroux
- 9568. Frédéric Monéger
- 9569. Nathalie Molodtsoff
- 9570. Francine Masson
- 9571. Eddy Camicas
- 9572. Catherine Gonon
- 9573. Marguerite Carbonare
- 9574. Aurélie Gilbert
- 9575. Younik Le Touze
- 9576. Chantal De Perthuis

- 9577. Isabelle Cayla
- 9578. Hervé Piguet
- 9579. Elise Tamion
- 9580. Jack Chermat
- 9581. Micheline Neveu
- 9582. Caroline Staub
- 9583. Lauriane Poggi
- 9584. Gerard Burochain
- 9585. Franck Ogier
- 9586. Mireille Negre
- 9587. Elisabeth Guerin
- 9588. Christina Ching
- 9589. Sandrine Vieira
- 9590. Florence Declerck
- 9591. Virginie Tissot
- 9592. Annie Palazzi
- 9593. Celine Prieur
- 9594. Alain Bastide
- 9595. Marie Rivière
- 9596. Clarisse Rhinn
- 9597. Evelyne Dolorian
- 9598. Danielle Barral
- 9599. Lilou Bon
- 9600. Fabien Cousin
- 9601. Nico Pichou
- 9602. Andrée Herry
- 9603. Alex Turletti
- 9604. Gwenaelle Coudé
- 9605. Danielle Goussot
- 9606. Edith Rio
- 9607. Carine Seizelard
- 9608. Veronique Pipart
- 9609. Bellon Miguy
- 9610. Michel Martorell
- 9611. Jacqueline Brel
- 9612. Patrick Gyselinck
- 9613. Helene Marques
- 9614. Alain Steens
- 9615. Isa Dpt
- 9616. Patrick Bertholle

- 9617. Béatrice Delaby
- 9618. Anne Marie Dalmasso
- 9619. Pascale Carrasco
- 9620. Sophie Neeff
- 9621. Sylvie Dub
- 9622. Caillet Andrée
- 9623. Vinciane Reynaert
- 9624. Gilbert Schiavon
- 9625. Delphine Barrault
- 9626. Alexandra Faulcon
- 9627. Monique Sombret
- 9628. Roxane Smith
- 9629. Viviane Papagiorgiou
- 9630. Roland Fersing
- 9631. Gilles Le Gouëdec
- 9632. Laurence Briand
- 9633. Alexandra Maligne
- 9634. Safia Kheder
- 9635. Fred Rovel
- 9636. Thierry Laurent
- 9637. Anne Deschamps
- 9638. Caroline Marc
- 9639. Elisabeth Gallego
- 9640. Maryvonne Bizeul
- 9641. Anne Regard
- 9642. Virginie Martin
- 9643. Dorothée Lebec
- 9644. Jean Michel Paillere
- 9645. Catherine Marguet
- 9646. Sebastien Rogez
- 9647. Marie Mandout
- 9648. Régine Carboni
- 9649. Arlette Berche Arlette
- 9650. Joanne Guerniou
- 9651. William Wauthier
- 9652. Michèle Gruber
- 9653. Jean Marc Ruffenach
- 9654. Alix Laloge
- 9655. Christine Takis
- 9656. Florence Dhaini

- 9657. Élise Guilhaudis
- 9658. Louis Sailler
- 9659. Marcel Meyer
- 9660. Laurence Kazimov
- 9661. Véronique Baumert
- 9662. Daniel Cadon
- 9663. Raphaele Gailleton
- 9664. Alain Bourbon
- 9665. Yves Richard
- 9666. Didier Van Der Horst
- 9667. Christine Claviere
- 9668. Nathalie Salom
- 9669. Jean Demangeot
- 9670. Rachel Morrison
- 9671. Jean-Jacques Dupuy
- 9672. Guillaume Leroux
- 9673. Michele Gallichio
- 9674. Frédéric Pécourt
- 9675. Jessica Nesmon
- 9676. Gaelle Penagos
- 9677. Jacques De La Piquerie
- 9678. Brigitte Aboulafia
- 9679. Louis-Claude Le Gueult
- 9680. Nini Maass
- 9681. Caroline Cier
- 9682. Christine Burgot
- 9683. Pascale Lossing
- 9684. Raphaël Pouliquen
- 9685. Mercedes Moreau
- 9686. Katia Joron-Laffargue
- 9687. Claudine Pesce
- 9688. Elisabeth Beucher
- 9689. Cyril Gautret-Ferretti
- 9690. Philippe Boisteault
- 9691. Paulina Bright
- 9692. Caroline Colin
- 9693. Crystelle Marchand
- 9694. Odile Terrier
- 9695. Christian Grousseau
- 9696. Sandrine Baratchar

- 9697. Nes Nesnnah
- 9698. Richard Faitg
- 9699. Guillaume Belloy
- 9700. Marc Brosius
- 9701. Nikos Le Huitouze
- 9702. Raymond Aussant
- 9703. Jean Dalmas
- 9704. Jean-Marc Prat
- 9705. Matthieu Patriarca
- 9706. Marie De Prémonville
- 9707. Janine Galetta
- 9708. Djamel Louni
- 9709. Guy Bompert
- 9710. Christiane Crepin
- 9711. Paul-Louis Fabre
- 9712. Jean-Pierre Juillard
- 9713. Monique Maquik
- 9714. Patricia Della-Vecchia
- 9715. Lysiane Lanceleur
- 9716. Remi Sicamois
- 9717. Jean-Francois De La Chaise
- 9718. Giovanni Gallo
- 9719. Guirec Monier
- 9720. Maggy Delahaye
- 9721. Claudia Grant
- 9722. Mickael Balcaen
- 9723. Rachel Vincent
- 9724. Christine Pomer
- 9725. Alain Doinel
- 9726. Francis Heyd
- 9727. Jean-Pierre Jacquier
- 9728. Frédérique Vanpeene
- 9729. Genevieve Pouliquen-Pierre
- 9730. Guillaume Pernin
- 9731. Caro Verti
- 9732. Sylvie Aramendy
- 9733. Philippe Pariselle
- 9734. Kévin Riazanoff
- 9735. De Monredon Catherine
- 9736. Jean-Marie Paret

- 9737. Romuald Fappani
- 9738. Danielle Campoy
- 9739. Stéphane Leclerc
- 9740. Valerie Jullian
- 9741. Régine Bonnet
- 9742. Ariane Lamaner
- 9743. Martine Jarry
- 9744. Aude Ehrhardt
- 9745. Véronique Parisot
- 9746. Danielle Philippe
- 9747. Francis Degrugillier
- 9748. Lisbeth Asencios Miranda
- 9749. Muriel Roussel
- 9750. Frederic Leroux
- 9751. Sylvie Hecquet
- 9752. Jacky Satabin
- 9753. Sylvain Oriat
- 9754. Philippe Martineau
- 9755. Michael Desbrosses
- 9756. Gilda Da Silva Cabrita
- 9757. Jean-Philippe Gamet
- 9758. Ghania Sellam
- 9759. Alain Fourmond
- 9760. Vincent-Louis Polley
- 9761. Elisabeth Chenu
- 9762. Annie Najim
- 9763. Evelyne Schorlé
- 9764. Marion Sarrazin
- 9765. Rose Capece
- 9766. Maryvonne Meyer
- 9767. Aline Kremel
- 9768. Christine Perroux
- 9769. Véronique Audelon
- 9770. Michel Penou
- 9771. Annie Beaucher
- 9772. J-Phil Armet
- 9773. Myriam Renger
- 9774. Marie-Bernadette Riondel
- 9775. Valérie Lesage
- 9776. Françoise Eon

- 9777. Maud Weicherding
- 9778. Christian Berruet
- 9779. Norbert Aumasson
- 9780. Michel Pierré
- 9781. Schera Silvia
- 9782. Pascale Teissandier
- 9783. Catherine Beney
- 9784. Marie-Claude Wasielewski
- 9785. Charles Fullenwarth
- 9786. Nathalie Gondran
- 9787. André Guilbaud
- 9788. Marie-José Moneger
- 9789. Emmanuelle Legros
- 9790. Edith Andrez
- 9791. Geneviève Futsch
- 9792. Fabienne Bizet
- 9793. Bernard Bassemon
- 9794. Marie Claude Piednoir
- 9795. Pierre Deschamps
- 9796. Henri Bernhardt
- 9797. Marie Dufau
- 9798. Claudine Laval
- 9799. Marie-Thérèse Bernier
- 9800. Brigitte Burelli
- 9801. Isabelle Truchet
- 9802. Daniel Pommier
- 9803. Marie-Françoise Loos
- 9804. Alexandra Roussel
- 9805. Sylvie Heurtault
- 9806. Patrick Rault
- 9807. Mauricette Cressault
- 9808. Luc Boivert
- 9809. Isabelle Forest
- 9810. Bea Pernelet
- 9811. Corine Cantaloube
- 9812. Yves Francois
- 9813. Florence Giacopelli
- 9814. Colette Moretti
- 9815. Béatrice Esslinger
- 9816. Lucie Bellanger Billy

- 9817. Pauline Deshons
- 9818. Xavier Castres
- 9819. André Robert
- 9820. Robert Eben
- 9821. Cyrille Mary
- 9822. Annick Inisan
- 9823. Odile Biyidi Awala
- 9824. Joelle Matt
- 9825. Pascal Herter
- 9826. Eric Bayeul
- 9827. Sylvie Bayeul
- 9828. Sabba Brioua
- 9829. Albus Zilioli
- 9830. Michele Tacconi
- 9831. Colette Fontaine
- 9832. Dominique Antoine
- 9833. Stephanie Chevallier
- 9834. Stephanie Salaun
- 9835. Ines Stauss
- 9836. Claire Martin
- 9837. Patricia Joachim
- 9838. Jeanlouis Loget
- 9839. Virginie Delord
- 9840. Elodie Seg
- 9841. Caroline Merino
- 9842. Florence Simonetti
- 9843. Marie-Hélène Andrieu
- 9844. Anne-Marie Michel
- 9845. Peter Gar
- 9846. Alice Gaillet-Duxin
- 9847. Philippe Cazaban
- 9848. Michèle Frotin
- 9849. Nadia Borfigat
- 9850. Emmanuel Leboulanger
- 9851. Marie France Panouillot
- 9852. Laura Leblanc
- 9853. Pascal Panouillot
- 9854. Sreemati Besserve
- 9855. Marie Madray
- 9856. Jean-Michel Bocquier

- 9857. Gerard Jung
- 9858. Jacques Hervieux
- 9859. Franck Gougerot
- 9860. Nicolas Bacri
- 9861. Michèle Louge
- 9862. Marie Bruno
- 9863. Claude Jerome
- 9864. Marie-Sophie Plaziat
- 9865. Laurence Cugnet
- 9866. Stanislas Jankowiak
- 9867. Léo Krim
- 9868. Galant Abby
- 9869. Alexandra Fleurance
- 9870. Danil Lavoï
- 9871. Marie-Ange Dat-Le Corre
- 9872. Veronique Bains
- 9873. Isabelle Joffre
- 9874. Vic Toria
- 9875. Jean-Dominique Larmet
- 9876. Gérard Allume
- 9877. Eduardo Arce
- 9878. Jacques Ferré
- 9879. Sophie Vernagut
- 9880. Joan Vignaud
- 9881. Stephen Hürner
- 9882. Villain Ingrid
- 9883. Marie Hélène Marrec
- 9884. Mireille Dumond
- 9885. Anne Boyer
- 9886. Virginie Fauquie
- 9887. Marc Mallereau
- 9888. Michèle Gourdon
- 9889. Pascal Berthet
- 9890. Yolande Guido
- 9891. Régis Gaudin De Saint Rémy
- 9892. Frédéric Soust-Latou
- 9893. Paulo Francisco
- 9894. Alessandra Riva
- 9895. Valérie Michel
- 9896. Mathilde Texeraud

- 9897. Cathy Teytau
- 9898. Dominique Varacca
- 9899. Nathalie Davidenko
- 9900. Angie Villacampa
- 9901. Bruno Occhipinti
- 9902. Annie Chevallier
- 9903. Danielle Capello
- 9904. Nathalie Gend
- 9905. Roselyne Costa
- 9906. Jean-Marie Lecoq
- 9907. Kinza Ounas
- 9908. Michel Boudon
- 9909. Emilie Le Guillou
- 9910. Chris Maggi
- 9911. Céline Becart
- 9912. Gerard Pignet
- 9913. Noël Barbichon
- 9914. Philippe Fragione
- 9915. Michaël Silvestrini
- 9916. Danièle Jacquet
- 9917. Yves Jacquet
- 9918. Eric Galoyer
- 9919. Catherine Velluet
- 9920. Philippe Cluzel
- 9921. Stéphane Buschaert
- 9922. Maria Cantos
- 9923. Olivier Dagol
- 9924. Armelle Delaveau
- 9925. Alice Sudre
- 9926. Rik Van Londerseele
- 9927. Patrick Terrien
- 9928. Gérard Masselin
- 9929. Bruno Ricard
- 9930. Françoise Roze Braud
- 9931. Ghislaine Berlet
- 9932. Beatrice Byer
- 9933. René Cordes
- 9934. Yves Tabuteau
- 9935. Gilles Chauvin
- 9936. Jean-François Robbe

- 9937. Marie-Estelle Labaune
- 9938. Francis Hamerla
- 9939. Mireille Mauffré
- 9940. Nicolas Puso
- 9941. Sylvie Mercadal
- 9942. Agnès Zemb
- 9943. Muriel Vuillaume
- 9944. Chantal Boisset
- 9945. Guy Bertin-Mourot
- 9946. Marie-Christine Boucher
- 9947. Marie-France Ponaire
- 9948. Franck Cheramy
- 9949. Christiane Lavarec
- 9950. Victor Rodrigues
- 9951. Nadine Cunin
- 9952. Philippe Rock
- 9953. Rémy Gaud
- 9954. Simona-Gabriela Diaconu
- 9955. Arnaud Guibe
- 9956. Colette Moretti
- 9957. Jean-Marie Piot
- 9958. Thierry Verheyde
- 9959. Eveline Gomez
- 9960. Laura Delaporte
- 9961. Jacques Pfrimmer
- 9962. Pascale Gafas
- 9963. Claude Fremont
- 9964. Florence Barthélémy
- 9965. Sixtine Payelleville
- 9966. Henri Cazaban
- 9967. Sebastien Jadot
- 9968. Claude Monnier
- 9969. Bernard Simon
- 9970. Jean-Philippe Bouillon
- 9971. Muriel Muller
- 9972. Brigitte Feltz
- 9973. Michel Prosec
- 9974. Thierry Godard
- 9975. Zoé Magarinos
- 9976. Fatna Derouich

- 9977. Christophe Castellani
- 9978. Marc Coulet
- 9979. Renee Bouverot
- 9980. Mouloud Kerkache
- 9981. Maryvonne Charlionnet
- 9982. Rey Isabelle
- 9983. Stéphane Blondeau
- 9984. Josiane King
- 9985. Cami Kiol
- 9986. Eric Rees
- 9987. Frédéric Gaspard
- 9988. Pierre Schranz
- 9989. Jean Marie Saget
- 9990. Elisabeth Marr
- 9991. Christian Andrieu
- 9992. Jean-Louis Nizet
- 9993. Elisabeth Hugon
- 9994. Marie-France Anas
- 9995. Florence Vastra
- 9996. Christelle Curutchet
- 9997. Annie Pech
- 9998. Sophie Meisse
- 9999. Pascale Leduc
- 10000. Raphaëlle Husson
- 10001. Hélène Vilette
- 10002. Olivier Lidin
- 10003. Delphine Bardon
- 10004. Elisabeth Da Costa
- 10005. Aurélie Caillard
- 10006. Aurelie Rossignol
- 10007. Fabienne Gerard
- 10008. Christelle Mulloid
- 10009. Marie Blazejczyk
- 10010. Dominique loos
- 10011. Dominique Bon
- 10012. Gilled Auge
- 10013. Armelle Bouvron
- 10014. Olivier Chevallereau
- 10015. Sandrine Houssat-Salle
- 10016. Isi Carpentier

- 10017. Sophie Lestien
- 10018. Céline Cluzeau
- 10019. Agnès Le Vaillant
- 10020. Florence Sigrist
- 10021. Olivier Marty
- 10022. Gérard Devilleger
- 10023. Anne-Marie Le Penven
- 10024. Frédéric Mahe
- 10025. Odile Krispin
- 10026. Jean-Marie Vidal
- 10027. Aude De Bruchard Vichot
- 10028. Bertrand Bonnefoy
- 10029. Marise Jagot
- 10030. Christian Joseph
- 10031. Jacques Maillard
- 10032. Jean-Charles Bontemps
- 10033. Stéphanie Hibon-Minet
- 10034. Aicha Amiar
- 10035. Lucienne Durant
- 10036. Ludovic Tirello
- 10037. Pierre Blandin
- 10038. Geoffrey Marc
- 10039. Micheline Christen
- 10040. Cécile Marleix
- 10041. Vindia Celerier
- 10042. Guy Depaule
- 10043. Robert Meyre
- 10044. Guillaume Lang
- 10045. Edouard Maruani
- 10046. Pascale Vuillet
- 10047. Peggy Malmaison
- 10048. Valerie Fonteix
- 10049. Jean Marie Iantosca
- 10050. Martine Saunier
- 10051. Marie-Antoinette Bachene-Vicaire
- 10052. Celine Puibaraud
- 10053. Marcel Buttier
- 10054. Marie Mienville
- 10055. Anne Real
- 10056. Michel-Marielouise Thibault

- 10057. Jean-Claude Gueffier
- 10058. Catherine Morineau
- 10059. Brigitte Braun
- 10060. Christine Guilloux
- 10061. Aimé Lardier
- 10062. Catherine Duhén
- 10063. Pat Bag
- 10064. Kristien Dubois
- 10065. Mireille Barale
- 10066. Yohan Diaz De Begar
- 10067. Flavien Consigli
- 10068. Bruno Brochard
- 10069. Simone Eck
- 10070. Regine Garonzi
- 10071. Evelyne Golomb
- 10072. Christine Soccoro
- 10073. Michel Saffroy
- 10074. Yves Woïrgard
- 10075. Emmanuelle Gwiazdowski
- 10076. Catherine Consigli
- 10077. Pierre Varlet
- 10078. Nathalie Dessert
- 10079. Anne-Marie Colliard
- 10080. Luc Philippe Danjou
- 10081. Stéphanie Agrinier
- 10082. Katia Madelenat
- 10083. Apolline Clonier
- 10084. Martine Colas Des Francs
- 10085. Farid Aïtmahrez
- 10086. Jabbs Brown
- 10087. Véronique Meyer
- 10088. Valérie Dumonteil
- 10089. Patrice Rivière
- 10090. France Jodet
- 10091. Stéphane Lhôte
- 10092. Ljubica La Rocca
- 10093. Enzo Nogues
- 10094. Michèle Amar-Vignest
- 10095. Véronique Fisset
- 10096. Emmanuelle Caminade

- 10097. Bernard Dufour
- 10098. Laurence Hüge
- 10099. Aurore Lesage
- 10100. Olivier Nourrigeon
- 10101. Liliane Naigard
- 10102. Pascale Peiretti
- 10103. Simon Messagué
- 10104. Emmanuel Brondeau
- 10105. Philippe Marcovich
- 10106. Laure Doyennel
- 10107. Felicia Asan Mic
- 10108. Yeduo Lu
- 10109. Patricia Hurabielle-Péré
- 10110. Lise Delattre
- 10111. Gilbert Box
- 10112. Catherine Thomas
- 10113. Stephan Bonn
- 10114. Farida Issad
- 10115. Herve Delattre
- 10116. Thierry Lepez
- 10117. Aurélie D'orgeval
- 10118. Dan Coste
- 10119. Simonetta Dal Lago
- 10120. Christelle Leze
- 10121. Bruna Usai
- 10122. Hélène Cailleau
- 10123. Joseph Malerba
- 10124. Virginie Dast
- 10125. Raphaël Ramirez
- 10126. David Baruteau
- 10127. Anne Isabelle Faucompré
- 10128. Michele Freyeisen
- 10129. Catherine Gamard
- 10130. Armelle Paillard
- 10131. Camille Curcuru
- 10132. Nicolas Vantis
- 10133. Florane Pille
- 10134. Alexandre Maffre
- 10135. Olivier Flamand
- 10136. Florence Dore

- 10137. Flore Gineau
- 10138. Caroline Mercier
- 10139. Pascal Fructus
- 10140. Antonella Verdiani
- 10141. Lohier Stephan
- 10142. Wentao Chen
- 10143. Sophie Samy
- 10144. Jean Michel Arieta
- 10145. Valerie Aussel
- 10146. Arlette Point
- 10147. Stéphane Golfar
- 10148. Capella Fabien
- 10149. Gilles De Boxtel
- 10150. Martine Livret
- 10151. Martine Pascal
- 10152. Jakie Michel
- 10153. Béatrice Jacob
- 10154. Philippe Lemoine
- 10155. Jacqueline Hirigoyenberry
- 10156. Nicole Legras
- 10157. Vidaul Cardoso De Jesus
- 10158. Muriel De Lattre
- 10159. Michel Quemener
- 10160. Sylvain Hugot
- 10161. Pierre Berard
- 10162. Josiane Roquancourt
- 10163. Marie Olha
- 10164. Sahut Elza
- 10165. Jacqueline Fontes
- 10166. Alex Poulain
- 10167. Catherine Robinson
- 10168. Christian Pretre
- 10169. Véronique Bidault Chaumes
- 10170. Vincent Verheyde
- 10171. Bob Pilli
- 10172. Catherine Bouratchik
- 10173. Nathalie Wack
- 10174. Sylvie Bernard
- 10175. Christophe Guy
- 10176. Serge Payet

- 10177. Michelle Liot
- 10178. Corinne Payet
- 10179. Erven Morice
- 10180. Yvette Lacroix Coron
- 10181. Amina Sappa
- 10182. Remi Chauvrat
- 10183. Aude De Lacheze Murel
- 10184. Florence Bertho
- 10185. Michel Marin
- 10186. Stephane Van Nieuwenhuyse
- 10187. Dominique Barralon
- 10188. Nathalie Gilliot
- 10189. Chantal Gorvan
- 10190. Zina Bouchlaghme
- 10191. Bernard Fournier
- 10192. Christine Spraul
- 10193. Sandrine Bonnardot
- 10194. Brigitte Pelisson
- 10195. Jean-Pierre Lanoë
- 10196. François Le Vert
- 10197. Marguerite Bixel
- 10198. Gerard Grimaud
- 10199. Claire Michel
- 10200. Isabelle Deregnacourt
- 10201. Jean-Claude Philippe
- 10202. Alain Benaise
- 10203. Jorge Dinis
- 10204. Alain Amalric
- 10205. Geraldine Renault
- 10206. Petitjean Jean-Louis
- 10207. François Barillot
- 10208. Valérie Fraysse
- 10209. Sandrine Brosseau
- 10210. Frédérique Monet
- 10211. Alain Chavate
- 10212. Ckaudie Lazovic
- 10213. Dominique Verbrugghe
- 10214. Julie Dauge
- 10215. Thierry Jaouen
- 10216. Laurent Peiretti

- 10217. Raymond Peiretti
- 10218. Christophe Met
- 10219. Michel Gille
- 10220. Jacques Malefond
- 10221. Jean-François Redon
- 10222. Christophe Bertrand
- 10223. Sylvie Bemben
- 10224. Planeille Véronique
- 10225. Karima Cheurfa
- 10226. Françoise Motte
- 10227. Philippe Reymond
- 10228. Laurent Montemont
- 10229. Sylvie Boutier
- 10230. Florent Marceau
- 10231. Raphael Nicolle
- 10232. Jacques Soufron
- 10233. Nathalie Le Cheviller
- 10234. Geneviève Vigroux
- 10235. Jennifer Alt
- 10236. Emmanuel De Cordoue
- 10237. Karine Haddou
- 10238. Jean François Gautier
- 10239. Josiane Garret
- 10240. Claudie Le Cunff
- 10241. Anne-Marie Bino
- 10242. Sonia Daudey
- 10243. Sandrine Golmard
- 10244. Jeff Conangle
- 10245. Gilbert Piednoir
- 10246. Hélène Hanssen
- 10247. Sylvie Safi
- 10248. Sylvie Corda
- 10249. Fabienne Rousso-Lenoir
- 10250. Gaëtan De Lacheze-Murel
- 10251. Patricia Pratlong
- 10252. Joel Lomberget
- 10253. Serge Perrin
- 10254. Roland Herrbrech
- 10255. Marc Berge
- 10256. Suzanne Arcens

- 10257. Gerard Boutinot
- 10258. Anne Mandrille
- 10259. Emmanuelle Deflon
- 10260. Corinne Bost
- 10261. Valérie Villard
- 10262. Anne Chassaing-Beunel
- 10263. Geraldine Sebire
- 10264. Franck Bastien
- 10265. Francoise Guénard
- 10266. Isabelle Soraye
- 10267. Jocelyne Astegno
- 10268. Jeanne Daniere
- 10269. Raphael Hauptmann
- 10270. Gisèle Frund
- 10271. Genevieve Faverjon
- 10272. Pascal Vilt
- 10273. Mireille Vernet
- 10274. Laurence Trouillard
- 10275. Pierre Cornuez
- 10276. Isabelle Cliquennois
- 10277. Françoise Hallard
- 10278. Jean-Christophe Sanner
- 10279. Nathalie Folliot
- 10280. Didier Lagarrigue
- 10281. Catherine Schmitt
- 10282. Zo Cling Han
- 10283. Audrey Noizotte
- 10284. Véronique Evans
- 10285. Corrine Burel
- 10286. Marcellette Cloche
- 10287. Chaya Mercado
- 10288. Accarie Caroline
- 10289. Christine Zimmermann
- 10290. Annie Mennessier
- 10291. Isabelle Bussi
- 10292. Corinne Marlin
- 10293. Marjolaine Peguet
- 10294. Ugo Lees-Cantel
- 10295. Pascal Grillot
- 10296. André Giudicelli

- 10297. Claire Brun
- 10298. Serge Pierre
- 10299. Liliane Martinez
- 10300. Angelique Widmer
- 10301. Anne Romain
- 10302. Brigitte Bonnelance
- 10303. Günther Mathurin
- 10304. Julien Lefebvre
- 10305. Éric Olivié-Gaye
- 10306. Artur Michalski
- 10307. Alexandre Roemer
- 10308. Marie-José Gentelle
- 10309. Nicolas Bojic
- 10310. Alexandra Wisniewski
- 10311. Arnaud Gallut
- 10312. Jean Pierre Savry
- 10313. Joëlle Paire
- 10314. Michel Génot
- 10315. Corinne Labergerie
- 10316. Jean Laurent Fervel
- 10317. Xavier Bontemps
- 10318. Marie Rivalin
- 10319. Anne Julien
- 10320. Anne Julien
- 10321. Claudine Langlais
- 10322. Christine Obry
- 10323. Sellier Claudie
- 10324. Anne Delienne
- 10325. Ali Simon
- 10326. Nancy Luton
- 10327. Yann Jehanno
- 10328. Noemie Goubet
- 10329. Philippe Quattrocolo
- 10330. Maite Molla-Petot
- 10331. Pascal Turcot
- 10332. Remi Linke
- 10333. Hélène Heron
- 10334. Marie-Thérèse Lafaurie
- 10335. Sylvie David
- 10336. Aline Gilet

- 10337. Caroline Morel
- 10338. Priscilla Durand
- 10339. Andreia Da Silva
- 10340. Sébastien Garnier
- 10341. Anaïs Blancheteau
- 10342. Florence Vivies
- 10343. Anne Delahaye
- 10344. Brigitte Anres
- 10345. Monique Berthelot-Pellerin
- 10346. Myriam Leclere
- 10347. Stéphanie Régnacq
- 10348. Magali Charron
- 10349. Christian Balland
- 10350. Sabine Gally
- 10351. Delphine Riviere
- 10352. Lionel Puttilli
- 10353. Julien Rousseau
- 10354. Guillaume Ricour
- 10355. Philippe Tran
- 10356. Agnes Torres
- 10357. Lorraine Quentin
- 10358. Stéphanie Cliquennois
- 10359. Vincent Lugeux
- 10360. Irene Bonnamour
- 10361. Fabienne Lafond
- 10362. Laurent Lethuillier
- 10363. Sandra Lopez
- 10364. Pierre Glassmann
- 10365. Sylvette Quattrocolo
- 10366. Bérengère De Moustier
- 10367. Marylise Valentini
- 10368. Isabelle Martin
- 10369. Chantal Piraud
- 10370. Dominique Sauvageot
- 10371. Marie Gardin
- 10372. Béatrice Sagnard
- 10373. Laurence Labit
- 10374. Thierry Escalère
- 10375. Martine Bossu
- 10376. Marc Ducarroz

- 10377. Alice Riquier
- 10378. Carole Roig
- 10379. Gwen Candy
- 10380. Benoit Larquier
- 10381. Marine Trabut
- 10382. Olivier Girier-Dufournier
- 10383. Gautier Oudard
- 10384. Emmanuel Storez
- 10385. Claude Thomas
- 10386. Mélanie Desaintjean
- 10387. Laurent Georgelin
- 10388. Isabelle Bakry
- 10389. Patrice Soler
- 10390. Sonia Joséphine
- 10391. Frédéric Davesne
- 10392. Suzanne Dollinger
- 10393. Laurent Paul-Petit
- 10394. Cathy Bussi
- 10395. Juliette Sabineu
- 10396. Élisabeth Chazal
- 10397. Samuel Clabaut
- 10398. Wen Chen
- 10399. Helene Berthaud
- 10400. Nicolas Hays--Paris
- 10401. Stéphanie Thomas
- 10402. Déborah Terrier
- 10403. Bruno Tupinier
- 10404. Murielle Stanislawiak
- 10405. Geraldine Dumazert
- 10406. Dominique Vernassaud
- 10407. Marie Suberville
- 10408. Fabien Cristina
- 10409. Françoise Bernard-Colombat
- 10410. Jean Kowal
- 10411. Bernard Martel
- 10412. Jean Baptiste Parisot
- 10413. Claudine Pellet-Jambaz
- 10414. Thierry Outin
- 10415. Anthony Leonardo Gracio
- 10416. Injidio Videira

- 10417. Marie-Elisabeth De Menthière
- 10418. Pierrick Lantheaume
- 10419. Christine Demongeot
- 10420. Nathalie Serouart
- 10421. Hélène Canet
- 10422. Alban Lelasseux
- 10423. Laurent Vindras
- 10424. Marinette Zajaczkowski
- 10425. Françoise Malleret
- 10426. Nathalie Watrin
- 10427. Sandra Mengual
- 10428. Diane Demaret
- 10429. Sarah Meyer
- 10430. Claire Paulello
- 10431. Frederique Souvignet
- 10432. Jean-François Poey
- 10433. Jean Louis Guillaume
- 10434. Martine Lebailly
- 10435. Laetitia De Schoutheete
- 10436. Véronique Saint Marc
- 10437. Nicolas Pasquetti
- 10438. Veronique Jambois
- 10439. Brigitte Ducrot
- 10440. Marie Vin
- 10441. Nathalie Faure
- 10442. Patricia Pave
- 10443. Marielle De Leusse
- 10444. Chantal De Valois
- 10445. Christian Rouleau
- 10446. Fred Sindoui
- 10447. Catherine Robert
- 10448. Philippe Raffner
- 10449. Lina Arenos
- 10450. Anne-Marie De Cussac
- 10451. Sandrine Escande
- 10452. Gaoui Belkacem
- 10453. Valerie Caruso
- 10454. Sandrine Jouve
- 10455. Véronique Prosdocimi
- 10456. Hélène Salmon

- 10457. Elisabeth Saboya
- 10458. Laetitia Long-Salmon
- 10459. Pierre Barrau
- 10460. Solange Danielou
- 10461. Sylvain Lauprêtre
- 10462. Léa Bourrat
- 10463. Gautier Rouleau
- 10464. Anne-Sophie Tollet
- 10465. Sébastien Ginestet
- 10466. Christelle Philippon
- 10467. Monika Kowalski
- 10468. Patrice Crama
- 10469. Helene Roca
- 10470. Jean-Claude Pinaud
- 10471. Eleonore Baillet
- 10472. Lucette Fainot
- 10473. Sarah Khalfaoui
- 10474. Claire Pasquier
- 10475. Charles Ferrera
- 10476. Hubert Pernot Du Breuil
- 10477. François de Boudemange
- 10478. Séverine Verdier
- 10479. Maryline Payssé
- 10480. Jean-Charles Pellen
- 10481. Charles Pellen
- 10482. Annie Mormin
- 10483. Muriel Heulin
- 10484. Sylvie Solignac
- 10485. Guy Lepoutre
- 10486. Alexa Moreau
- 10487. Elisabeth Garnier-Biffe
- 10488. Nathalie Metz
- 10489. Nanou Castan
- 10490. Alix Bernaud
- 10491. Catherine Baboin
- 10492. Evelyne Villette
- 10493. David Faure
- 10494. Dominique Pandroz
- 10495. Karine Cancel
- 10496. Mireille Jacquet

- 10497. Yves Michel
- 10498. Milla Lazla
- 10499. Patricia Hamon
- 10500. Guy Fontaine
- 10501. Henri Leval
- 10502. Véronique De Castelbajac
- 10503. William Westhead
- 10504. Mickaël Lardeau
- 10505. Véronique Vergoz
- 10506. Marguerite Kerautem
- 10507. Elodie Buisson
- 10508. Jacek Kawarski
- 10509. Marie-Thérèse Dabin
- 10510. Gilles Allegranti
- 10511. Wiliam Catchpool
- 10512. Colette Tourneur
- 10513. Claude Meynard
- 10514. Alexandre Breton
- 10515. Anne-Lise Blanchard
- 10516. Patrice Harter
- 10517. Jean Pierre Baéli
- 10518. Anne Lemaire
- 10519. Guillaume Blanchet
- 10520. Marie-Alix Saint Loubert Bié
- 10521. Marie Victoire De Barmon
- 10522. Arnaud De Castelbajac
- 10523. Marie Odile Meyer
- 10524. Mnoelle Pradier
- 10525. Philippe Malleron
- 10526. Anne Chaintron
- 10527. Caroline Loup
- 10528. Quitterie Estrade
- 10529. Isa Combettes
- 10530. François Dupas
- 10531. Julien Lhuillier
- 10532. Chantal Monard
- 10533. Christian Latour
- 10534. Paul Pfortnet
- 10535. Marina Becquart
- 10536. Cécile Gerat

- 10537. Brigitte Mazzia
- 10538. Romain Eychenne
- 10539. Marie Pasquier
- 10540. Bruno Dujon
- 10541. Thierry Lalevée
- 10542. Joséphine Tréhard
- 10543. Claudine Oura
- 10544. Agnès Arberet
- 10545. François Sweydan
- 10546. Frédéric Dantec
- 10547. Daniel Hanrot
- 10548. Annick Chareyre
- 10549. Maurice Darras
- 10550. Florence Deronce
- 10551. Rachel Poisson
- 10552. Agnes Revon
- 10553. Guilhem Leonetti
- 10554. Elisabeth Di Bari
- 10555. Sylvie Cabioc'h
- 10556. Patrick Julienne
- 10557. Frederic Jaffrennou
- 10558. Emmanuelle Quintin
- 10559. Cathie Montesinos
- 10560. Claire Blanco
- 10561. Annabel Hémery
- 10562. Marie Thérèse Arbez
- 10563. Rosette Sudre
- 10564. Sylvie Lautard
- 10565. Josephine Christiaens
- 10566. Charlotte Aubry
- 10567. Jean-Michel Roubin
- 10568. Blanche Darras
- 10569. Hans Airault
- 10570. Guillaume Pottier
- 10571. Chantal Hermant
- 10572. Rozenn De Geloës
- 10573. Michel Haag
- 10574. Claire Bijou Duval
- 10575. Anne-Pricilla Beyalla
- 10576. Camille Boutte

- 10577. Edith Doussau
- 10578. Claire Leny
- 10579. Thibaud De La Chaussée
- 10580. Lisa Boutin
- 10581. Francois Mesnil-Merpaux
- 10582. Patrick Spitz
- 10583. Jean Muller
- 10584. Sylvie Hermeline
- 10585. Anne Muller
- 10586. Sophie Lenfant
- 10587. Magali De Larminat
- 10588. Hélène Kloeckner
- 10589. Charles Thiercelin
- 10590. Caroline Rouhard
- 10591. Claude Lacan
- 10592. Cécile Louison
- 10593. Elie Noverc
- 10594. Patrice Leiber
- 10595. Joëlle Séchaud
- 10596. Valérie Lagrifoul
- 10597. Isabelle Moitel
- 10598. Solène Guézet
- 10599. Laurie Pailhous
- 10600. Laurence Pertuit
- 10601. Francine Meyer
- 10602. Serge L'helgoual'ch
- 10603. Damien Labombarda
- 10604. Jules Marhuenda
- 10605. Alexandre Poussin
- 10606. Marie-Laure Bouzin
- 10607. Dominique Navez
- 10608. Claire Carrat
- 10609. Violaine Brun
- 10610. Sonia Boos
- 10611. Picard Anne
- 10612. Veronique Vacca
- 10613. Christophe De Masure
- 10614. Fred Nardpt
- 10615. Sabine Cadeau
- 10616. Didier Talbourdet

- 10617. Pierre Kirsch
- 10618. Faustine Lacolley
- 10619. Jacqueline Perrin
- 10620. Nathalie Coi
- 10621. Christian Thery
- 10622. Olivier De Bourmont
- 10623. Marielle Auvray
- 10624. Jackye Madine
- 10625. Agnès Nicolas
- 10626. Anne Nantes
- 10627. Susana Cubeiro
- 10628. Christian Lair
- 10629. Mariette Halilaj
- 10630. Alain Benard
- 10631. Marie-Catherine Desplantes
- 10632. Zaida Carnau Cuartero
- 10633. Catherine Gadel
- 10634. Patrice Maurer
- 10635. Malika Ghilas
- 10636. Guillaume Roblot
- 10637. Sandrine Plantec
- 10638. Martine Bassole
- 10639. Angélique Orioux
- 10640. Roger Drago
- 10641. Eddy Dauney
- 10642. Veronique Sornin
- 10643. Carol Avargues
- 10644. César Naranjo
- 10645. Cécile Eloundou
- 10646. Brigitte Varo
- 10647. Pascal Serclérat
- 10648. Sonia Knorreck
- 10649. Guy Delescure
- 10650. Christine Grzesiak
- 10651. Claude Rismann
- 10652. Georges Doucet
- 10653. Laurence Bonnet Masimberty
- 10654. Jean-Marie Houdayer
- 10655. Annick Machado
- 10656. Ludo Monmarson

- 10657. Emeline Harari
- 10658. Claire Lamort De Gail
- 10659. Frank Lachere
- 10660. Marie Cabannes
- 10661. Chantal Sabiani
- 10662. Pierre Origny
- 10663. Geneviève Galy
- 10664. Nathalie Fouche
- 10665. Vincent Mathé
- 10666. Daniel Chaud
- 10667. Ambre Demoisson
- 10668. Loïc Mazou
- 10669. Alain Clouvel
- 10670. Christiane Coupe
- 10671. Emmanuelle Le Bris
- 10672. Bertrand Laignelot
- 10673. Mathilde Debenes
- 10674. Agnès Lamy
- 10675. Françoise Maitrepierre
- 10676. Claire Selva
- 10677. Klaudo Roux
- 10678. Nathalie Dumortier
- 10679. Florence Navarro
- 10680. Catherine Meunier
- 10681. Yolanda Fernandez
- 10682. Sophie Landeau
- 10683. Annemarie Ramet
- 10684. Marie-Pierre Sanchez
- 10685. Bruno Harari
- 10686. Anne-Marie Pouban
- 10687. Daniel Reig
- 10688. Patricia Dulu
- 10689. Gilles Rubeillon
- 10690. Annick Ameline
- 10691. Cécile Clouvel
- 10692. Jean-Pierre Cornet
- 10693. Rosemary Garcia
- 10694. Patricia Marquet
- 10695. Isabelle Drouet
- 10696. Maud Pegeot

- 10697. Jenny Anne Slater
- 10698. Claire Capronnier
- 10699. Sabine Blanc
- 10700. Patrick Farrugia
- 10701. Yves Millot
- 10702. Sophie Darroux
- 10703. Nadege Felix
- 10704. Carine Parat Diaz
- 10705. Marietou Sarr
- 10706. Dominique Licavoli
- 10707. Marc Grasmuck
- 10708. Céline Fayot
- 10709. Moulay Karimi
- 10710. Simone Levron
- 10711. Annie Jakic
- 10712. Ronan Quelven
- 10713. Martine Ruffier
- 10714. Jean Robin
- 10715. Annie Ducourtioux
- 10716. Matthieu Mancion
- 10717. Betty Weissenbach
- 10718. Anna Carmiolo
- 10719. Marjorie Robert-Nicoud
- 10720. Yves Romeas
- 10721. Franck Galtier
- 10722. Michaël Rateau
- 10723. Vavanoff Frédérique
- 10724. Aurélie Boukari
- 10725. Maria Del Carmen Perez Araque-Serrano
- 10726. Hugues-Olivier Brillouin
- 10727. Murielle Diabaoui
- 10728. Christelle Tommasini
- 10729. Sabrina Vrel-Lavezzi
- 10730. Françoise Léopold
- 10731. Nicolas Bouyssou
- 10732. Danielle Robin
- 10733. Rama Kane
- 10734. Aude Nollet
- 10735. Marie-Laure De Parseval
- 10736. Joelle Donadey

- 10737. Anne Solignac
- 10738. Jacques Caldinelli
- 10739. Catherine Portal
- 10740. Christine Verdier
- 10741. Virginie Roudil
- 10742. Jean-Yves Lacaille
- 10743. Joseph Robin
- 10744. Marie Carton
- 10745. Céline Devinenti
- 10746. Franck Enjalbert
- 10747. Erik Ogren
- 10748. Bruno Alzina
- 10749. Jocelyne Garcia
- 10750. Mireille Berns
- 10751. Peggy Lefée
- 10752. Karine De Belleville
- 10753. Laina Guilloux
- 10754. Josette Paul
- 10755. Franck Parrell
- 10756. Solange D'haene
- 10757. Bruno Pavard
- 10758. Anca Stanciu
- 10759. Hugues Meyer
- 10760. Dany Rosini
- 10761. Fabien Not
- 10762. Roland Rivon
- 10763. Niki Gnt
- 10764. Lamia Azizian
- 10765. Danièle Benoit
- 10766. Arnaud Beauvois
- 10767. Denis Ortega
- 10768. Franck Verbence
- 10769. Adelia Nollet
- 10770. Myriam Billaud
- 10771. Michaëlle Quartier
- 10772. Hélène De Freitas
- 10773. Jean Louis Petit
- 10774. Anne-Marie Reilly
- 10775. Christophe Brochier
- 10776. Joëlle Trotter

- 10777. Anne Vandewalle
- 10778. Karine Drieu
- 10779. Cyriaque Poisson
- 10780. Catherine Prchaud
- 10781. Fanny Seree
- 10782. Sylvie Lejards
- 10783. Philippe Dinse
- 10784. Subias Rocio
- 10785. Nol Chavane
- 10786. Geoffrey Maginet
- 10787. Marielle Azemard
- 10788. Amélie Guyot
- 10789. Sylvie Lacheray
- 10790. Brigitte Macé
- 10791. Laurence Retiere
- 10792. Elisa Bari
- 10793. Emmanuel Clavier
- 10794. Laurence Barbaste
- 10795. Nanou Dol
- 10796. Jérôme Court
- 10797. Sandrine Moranne
- 10798. Fred Granger
- 10799. Christine Breteau
- 10800. William Warnier
- 10801. Élisée Lasserre
- 10802. Geneviève Gautier
- 10803. Stephanie Tran
- 10804. Michelle Barbet
- 10805. Corinne Guitard
- 10806. Cécile Gonnet
- 10807. Samuel Bouak
- 10808. Stéphanie Bougré
- 10809. Jenny Delrieux
- 10810. Sylvestte Bertucelli
- 10811. Marielle Audibert
- 10812. Laure Tilmant
- 10813. Gerard Meunier
- 10814. Ghislaine Tite
- 10815. Annick Annette
- 10816. Helene Oliva

- 10817. Anne Bernet
- 10818. Marlène Chatellier
- 10819. Martine Haeck
- 10820. Philippe Lepetit
- 10821. Chantal Liaigre
- 10822. Dominique Petit
- 10823. Suzanne Dubois
- 10824. Monique Stora
- 10825. Sara Poet
- 10826. Alex Pad
- 10827. Eleftheria Giourou
- 10828. Aline Sokol Cencetti
- 10829. Françoise Berry
- 10830. Albin Virdis
- 10831. Blandine Ferté
- 10832. Emmanuelle Philip
- 10833. Valentine Mayol
- 10834. Laurence Le Blevec
- 10835. Sophie Ruget
- 10836. Rosa Navarro Sanchez
- 10837. Yves Duchemin
- 10838. Stephane Deroin
- 10839. Gisele Etienne
- 10840. Axel Injey
- 10841. Christine Volant
- 10842. Alain Distler
- 10843. Kathleen Ruelle
- 10844. Nathalie Simeray
- 10845. Jean Volant
- 10846. Bernadette De Lestable
- 10847. Maëlys Dewynter
- 10848. Murielle Chataingt
- 10849. Jocelyne Wildersinn
- 10850. Marie Rineau
- 10851. Sandrine Bernier
- 10852. Rodolphe Delacroix
- 10853. Malika Bouache
- 10854. Françoise Elhuyar
- 10855. Joel Cibrario
- 10856. Frachisse Helena

- 10857. Romain Beau De Lomenie
- 10858. Pierrette Weidlich
- 10859. Antoine Carpentier
- 10860. Anne-Céline Baboin
- 10861. Bernadette Walsdorff
- 10862. Sylvain Alluard
- 10863. Sophie Orgiazzi
- 10864. Ludovic Vieira
- 10865. Sophie Mott
- 10866. Marie-Claude Millepied
- 10867. Erwan Lohezic
- 10868. Isa Kreutzer
- 10869. Sylvie Girard
- 10870. Sylvie Douard
- 10871. Laurence Le Pivain
- 10872. Stephane Davoy
- 10873. Laurence Blanc
- 10874. Sylvie Mielle
- 10875. Jean Philippe Julien
- 10876. Melodie Guendouz
- 10877. Jlouis Clément
- 10878. Fabienne Granger
- 10879. Jean Jacques Guillossou
- 10880. Bernard Belot
- 10881. Marcel Cohen
- 10882. Maud Andre
- 10883. Fabrice Fleury
- 10884. Jérôme Georget
- 10885. Ghislaine Le Moigne
- 10886. Cathy Pescatore
- 10887. Jocelyn Jean-Alphonse
- 10888. Marion Vitasse
- 10889. Max Daifi
- 10890. Pierre-Alain Fagette
- 10891. Elodie Dumont
- 10892. Aurélie Limodin-Fiche
- 10893. Annie Wirtz
- 10894. Alexandre Nony
- 10895. Dominique Lescouet
- 10896. Véronique Dubois

- 10897. Francine Le Goff
- 10898. Lima El Gornati
- 10899. Daniel Paulus
- 10900. Sylvie Cléchet
- 10901. Celine Pivert
- 10902. Philippe Boitelle
- 10903. Isabelle De Roquemaurel
- 10904. Beatrice Dragon
- 10905. Hubert Guillemant
- 10906. Monique Vignaud
- 10907. Pascale Baraban
- 10908. Laurence Vedel
- 10909. Alain Berthier
- 10910. Caroline Vernaz
- 10911. Jacques Fontaine
- 10912. Pierre Grimard
- 10913. Sylvie Dugauquier
- 10914. Perrine Bertrand
- 10915. Valerie Lepeme
- 10916. Véronique Paris
- 10917. Nathalie Boquet
- 10918. Murielle Boucher
- 10919. Roselyne Tardy-Joubert
- 10920. Monique Hinder
- 10921. Marie Thyrion
- 10922. Patrick Salzert
- 10923. Katty Castella
- 10924. Jérôme Bieuvelet
- 10925. Patrick Mons
- 10926. Yves Cressant
- 10927. Marie-Laurence Salzert
- 10928. Fabienne De Cauna
- 10929. Josiane Barret
- 10930. Thierry Raynaud
- 10931. Camille Comte
- 10932. Dominique Jeannot
- 10933. Eliane Boulay
- 10934. Catherine You
- 10935. Jose De Lima
- 10936. Anne Dubreil

- 10937. Frederique De Wolbock
- 10938. Odile Joly
- 10939. Nicole Violot
- 10940. David Lepoutre
- 10941. Karina Blanchard
- 10942. Eve-Line Mamath
- 10943. Dominique Magnier
- 10944. Yves Rochat
- 10945. Marc Magnier
- 10946. Nicolas Fiol
- 10947. Michaela Duchkova
- 10948. Marie-France Garcia
- 10949. Gisèle Animant
- 10950. Philippe Ourselin
- 10951. Marie Clousier
- 10952. Luc Bichindaritz
- 10953. Anne Guilbaud
- 10954. Fanny Feve
- 10955. Anne Portier
- 10956. Jean Stiegler
- 10957. Virginie Fauquet
- 10958. Florence Fehrenbach
- 10959. Cécile Tharrault
- 10960. Loïc Le Bras
- 10961. Valérie Schmitt-Rubio
- 10962. Olivier Gabersek
- 10963. Halima Boutet
- 10964. Françoise Taponard
- 10965. Danielle Lopez
- 10966. Anne Mesnil
- 10967. Dominique Soreau
- 10968. Celine Martinez
- 10969. Alain Dupont
- 10970. Jacqueline Fontaine
- 10971. Carmen Esteban
- 10972. Martin Gauthier
- 10973. Hélène Hemelsdael
- 10974. Isabelle Gellé
- 10975. Jean-Pierre Bonnet
- 10976. Arthur Sautel

- 10977. Brigitte Choyer
- 10978. Matthieu Blouin
- 10979. Sachiko Kuroiwa
- 10980. Naima Fatacci
- 10981. Pascale Magarelli
- 10982. Lydia Bonnefoi
- 10983. Vincent Sanchis
- 10984. Chris Massilia
- 10985. Alice Le Guiffant
- 10986. Philippe Lostys
- 10987. Nobuko Yamaguchi
- 10988. Danielle Hullein
- 10989. Isabelle Boyer
- 10990. Carole Couzineau
- 10991. Dominique Pfister
- 10992. Lucette Cottet-Dumoulin
- 10993. Claire Duthoit
- 10994. Annie Bohén
- 10995. Dominique De Medlege
- 10996. Béatrice Bouvier
- 10997. Franck Le Masle
- 10998. Daniele Lucci
- 10999. Pierre-Camille Dumortier
- 11000. Marie Le Mesre De Pas
- 11001. Patrick Cereghetti
- 11002. Jean François Guy
- 11003. Christelle Delmas
- 11004. Eliane Carton
- 11005. Marie Rix
- 11006. Isabelle Vard
- 11007. Jean-François Gerard
- 11008. Olivier Perrin
- 11009. Jose Lima
- 11010. Jessica Bozon
- 11011. Marie Laure Gal
- 11012. Frédéric Sautel
- 11013. Laurence Crespi
- 11014. Diane Vuillet
- 11015. Michel Pellé
- 11016. Renée-Pierre Oliva

- 11017. Catherine Hamon
- 11018. Anne Paulian
- 11019. Eric Levy
- 11020. Alain Watrelot
- 11021. Isabelle De Cugnac
- 11022. Manon Bataille
- 11023. Dominique Merlet
- 11024. Geoffroy Bouvyer
- 11025. Annie Delarue
- 11026. Michel Du Crest
- 11027. Marc Baetens
- 11028. Ronald Simon
- 11029. Damien Jouvenel
- 11030. Agnès Ferreux
- 11031. Sebastien Freppel
- 11032. Marie-Jeanne Bryon
- 11033. Sophie Guenard
- 11034. Henri Gal
- 11035. Olivier Antoniol
- 11036. Patricia Riou
- 11037. Geneviève Nicolas
- 11038. Cecile Combes
- 11039. Gwenaëlle De Kerret
- 11040. Alain Hodot
- 11041. Walburga Rémond
- 11042. Mélanie Geffrin
- 11043. Monique Cornec
- 11044. Véronique Moriniere
- 11045. Dominique Dubois
- 11046. Bernard Dufaure
- 11047. Yannick Tascon
- 11048. Alain Rubin
- 11049. Anne Barenton
- 11050. Didier Renailer
- 11051. Marie-Christine Dumas
- 11052. Hugo Fristot
- 11053. Guillemette Rigal
- 11054. Jean-Paul Liaumond
- 11055. Natacha Garrigues
- 11056. Amandine Bakri

- 11057. Gerard Jay
- 11058. Catherine George
- 11059. Béatrice Del Vecchio
- 11060. Florence Yvelin
- 11061. Sarah Daden
- 11062. Ariane Bourgeois
- 11063. Michel Cabrera
- 11064. Catherine Delaunay
- 11065. Sophie Schlax
- 11066. Isabelle Severin
- 11067. Stéphane Feray
- 11068. Dominique Colombier
- 11069. Kerry Latchford
- 11070. Mylène Binet
- 11071. Jalil Bennis
- 11072. Guy Vives
- 11073. Laurence Kervadec
- 11074. Isabelle Wynn
- 11075. Jean-Louis Floch
- 11076. Pascal Aubert
- 11077. Chantal Lasbleiz
- 11078. Jean-Luc Hanquiez
- 11079. Luc Billaud
- 11080. Dominique Burckel
- 11081. Marie-Anne Durand
- 11082. Samantha Tourneux
- 11083. Yannick Bovics
- 11084. Anne Catherine Marrilliet
- 11085. Josiane Nosel
- 11086. Coretta Manga Wamba
- 11087. Natacha Rabut
- 11088. Anne Andronikof
- 11089. Gérard Issele
- 11090. Stéphane Freland
- 11091. Karine Mahaut
- 11092. Gumy Evelyne
- 11093. Alexandra Liège
- 11094. Marzel Michel
- 11095. Annie Rouyard
- 11096. Marie-Claude Gasc

- 11097. Agathe Derbin
- 11098. Carine Noc
- 11099. Iole Galdiolo
- 11100. Maud Colas
- 11101. Daniele Sayo
- 11102. Anne Delépine
- 11103. Tatiana Cinget
- 11104. Zohra Abdi
- 11105. Veronique Blanchard
- 11106. Mariette Mesnil
- 11107. Laure Lanoir
- 11108. Danielle Delaforge
- 11109. Kristine Aubry
- 11110. Geoffroy Taillepied De Bondy
- 11111. Gilles Gautier
- 11112. Eric Peltier
- 11113. Gabrielle Louvet
- 11114. Francoise Bourderon
- 11115. Angélique Milon
- 11116. Jean Michel Brun
- 11117. Marie De Malaussène
- 11118. Sylvie Leocardio
- 11119. Olivier Momo
- 11120. Henri Du Fayet
- 11121. Isabel Fournier
- 11122. Laurent Barbes
- 11123. Jacqueline Donjon
- 11124. Philippe Bruneau
- 11125. Stéphanie Reverchon
- 11126. Nathalie Fiori
- 11127. Daniel Tros
- 11128. Julie Discours
- 11129. Brigitte Palazzolo
- 11130. Isabelle Piart
- 11131. Dominique Saint-Alme
- 11132. Edouard Lecluse
- 11133. May Ly
- 11134. Louis Millot
- 11135. Damien Liard
- 11136. Christophe Piazza

- 11137. Martine Du Pasquier
- 11138. Gilberte Ogier
- 11139. Nathalie Lefebvre
- 11140. Jean Gabriel Balique
- 11141. Jean Claude Clément
- 11142. Marcel Deroin
- 11143. Gilles Bourget
- 11144. Anne-Marie Dubosc
- 11145. Ben Roux
- 11146. Maryse Pailhories
- 11147. Chantal Tisset
- 11148. Colette Payet
- 11149. Magalie Voisin
- 11150. Anne Lecat
- 11151. Martine Figenwald
- 11152. Mireille Henriët
- 11153. Pierre Harel
- 11154. Marie Maillot
- 11155. Olesea Panuta
- 11156. Marie-Helene Marone
- 11157. Alfred Froeliger
- 11158. Stephane Dard
- 11159. François Voisin
- 11160. Nicole Lambert
- 11161. Anne Villemagne
- 11162. France Schaffer
- 11163. Jocelyne Haas
- 11164. Clemence Madoui
- 11165. Céline Nublat
- 11166. Laurence Caussade-Maupied
- 11167. Didier Schneider
- 11168. Amelie Catry
- 11169. Emmanuelle Skoor
- 11170. Anne Marie Enjalbert
- 11171. Louis Cheron
- 11172. Irene Feuvrier
- 11173. Marie-José Robert
- 11174. Graziella Ferrandini
- 11175. Lucie Oriard
- 11176. Viviane Bets

- 11177. Patrick Blaque
- 11178. Xavier Michel
- 11179. Sidonie Séron
- 11180. Agnès Bedouet
- 11181. Julia Schwartz
- 11182. Christel Spiess
- 11183. Christophe Allicar
- 11184. Françoise Estour
- 11185. François Granger
- 11186. Sophie Belat
- 11187. Amelie Michel
- 11188. Geneviève Monvoisin
- 11189. Jeanine Briottet
- 11190. Adrian Teylor
- 11191. Christian Courtes
- 11192. Eric Mermilliod
- 11193. Emmanuelle Cros
- 11194. Sandrine Provenzano
- 11195. Elistratova Vera
- 11196. Denise Bourse
- 11197. Isabelle Chedin
- 11198. Patrick Pépin
- 11199. Audrey Chapot
- 11200. Dagmar Guillouet
- 11201. Claudine Gaboreau
- 11202. Béatrice Favier
- 11203. Sylvain Pouchat
- 11204. Marie France Blanchard
- 11205. Marie-Claire Klein
- 11206. Hugues Parisel
- 11207. Sandrine Leroy
- 11208. Dominique Bihan
- 11209. Catherine Wilmotte
- 11210. Edith Millet
- 11211. Nathalie Roucou
- 11212. Pauline Gardey De Soos
- 11213. Valérie Singland
- 11214. Danièle Schmitt
- 11215. Janine Morelle
- 11216. Jean-Marie Lafollie Horat

- 11217. Fabienne Veyrenc
- 11218. Blanca Cirera
- 11219. Thierry Zanella
- 11220. Xavier Artaud
- 11221. Aurore Grelier
- 11222. Irina Lerouge
- 11223. Christine Lepretre
- 11224. Emily Rebouillat
- 11225. Brigitte De Diesbach
- 11226. Sophie Rigal
- 11227. Laurent Meyer
- 11228. Marie Rabadeux
- 11229. Stephane Saintbois
- 11230. Muriel Peltier
- 11231. Virginie Peres
- 11232. Marie Mai
- 11233. Anja Fahrenwalde
- 11234. Jacques Combes
- 11235. Yolande Favier
- 11236. Margentine Joseph
- 11237. Maryvonne Breton
- 11238. Genevieve Inglebert
- 11239. Patricia Pantenier
- 11240. Cathy Brun
- 11241. Eric Becker
- 11242. Nathalie Sirvent
- 11243. Marie-Noelle Pioche
- 11244. Veronique Chardon
- 11245. Claude Jahier
- 11246. Bernard Moquet
- 11247. Dominique Bataille
- 11248. Morane Sandraz
- 11249. Sophie Brissonneau
- 11250. Gabrielle Kieffer
- 11251. Myriam Lyon
- 11252. Elina Wojciechowska
- 11253. Ghislaine Savary
- 11254. Cedric Bortoli
- 11255. Carlos Lorenzo
- 11256. Marie-Pierre Ratin

- 11257. Sébastien Gonon
- 11258. Gisele Blanc
- 11259. Marlène Rampoldi
- 11260. Jean Michel Costes
- 11261. Pauline Segal
- 11262. Valerie Le Grand
- 11263. Alexia Colladant
- 11264. Louis Minutello
- 11265. Benedicte Hoffert
- 11266. Marilyn Bortoli
- 11267. Albert Satge
- 11268. Angèle Dagues
- 11269. Laurent Fege
- 11270. Isabelle Hoch
- 11271. Serge Etienne
- 11272. Valérie Fevrier
- 11273. Dany Renucci
- 11274. Evelyne Pellerin
- 11275. Chrystelle Buffet
- 11276. Andrée Le Briero
- 11277. Christian Barthès
- 11278. Jocelyne Bruguiere
- 11279. Hafsysa Kefi
- 11280. Marie Savajol
- 11281. Cécile Roy
- 11282. Veronique Magnaudet
- 11283. Auproux Martine
- 11284. Sophie Anderlini
- 11285. Pauline Maury
- 11286. Delphine D'hauterive
- 11287. Mathieu Henouil
- 11288. Jugy Patrick
- 11289. Didier Charpentier
- 11290. Catherine Banos
- 11291. Aude Maurin
- 11292. Guy Martinage
- 11293. Cécile Padié
- 11294. Benjamine Kerro
- 11295. Pascal Blocher
- 11296. Géraldine Measson

- 11297. Philippe Echevarria
- 11298. François Ohlott
- 11299. Bénédicte Pinel
- 11300. Patrick Dorinet
- 11301. Axelle Simon
- 11302. Priscille Bazin
- 11303. Jean Danguy Des Deserts
- 11304. Souad Bedrane
- 11305. Catherine Ayroles-Malbeth
- 11306. Carole Maczak
- 11307. Gilles Josquin
- 11308. Rabah Khéloufi
- 11309. André Klein
- 11310. Stéphane Chananeille
- 11311. Nelly Guillaume
- 11312. Stanley Beyret
- 11313. Marc Buch
- 11314. Hélène Trodé
- 11315. Serge Rieu
- 11316. Sylvie Le Stum
- 11317. Daniele Comte
- 11318. Ariane Corman
- 11319. Stéphanie Alexandre
- 11320. Luc Bobin
- 11321. Bertrand Chevalier
- 11322. Luc Lyonnais
- 11323. Françoise Kienlen
- 11324. Laurence Bernard
- 11325. Patricia Haguet
- 11326. Franck Ehret
- 11327. Mardon Nathalie
- 11328. Irene Merle
- 11329. Myrtille Cabayé
- 11330. Daniel Lamia
- 11331. Anne Marie Saliba
- 11332. Léa Rual
- 11333. Béverlie Billerey
- 11334. Daniel Galy
- 11335. André Marquier
- 11336. Aurelie De Meerleer

- 11337. Farida Ravdjee
- 11338. Anne Zanuttini
- 11339. Myriam Paradisi
- 11340. Angèle Chavand
- 11341. Daniela Vallet
- 11342. Laurent Trouvé
- 11343. Véronique Bellocq
- 11344. Serge Neumann
- 11345. Farid Fakir
- 11346. Cathy Coulm
- 11347. Delphine Ambroise
- 11348. Annie Chevallier
- 11349. Christophe Salas
- 11350. Patricia Vanho
- 11351. Martine Michelin
- 11352. Marie Christine Malardier
- 11353. Mélanie Clerc
- 11354. Eric Pousthomis
- 11355. Chrystel Lagarde Belvisi
- 11356. Serge Cottez
- 11357. Estelle Thareau
- 11358. Nicole Barriere Jahan
- 11359. Fabienne Florence
- 11360. Elisabeth Jarry
- 11361. Astrid Brinas
- 11362. Benedicte Porcher
- 11363. Odile Speziale
- 11364. Aude Goisque
- 11365. Caroline Vanneroy
- 11366. Samantha Kezel
- 11367. Sébastien Walroff
- 11368. Helios Salinas
- 11369. Jean Louis Camerlo
- 11370. Frédérique Cousin
- 11371. Veronique Bailles
- 11372. Nadine Bosc
- 11373. Christophe Lemoigne
- 11374. Angélique Coro
- 11375. Marie-Thérèse Gouin De Ruffray
- 11376. Michel Ansel

- 11377. Jonathan Konrady
- 11378. Cyrielle Maini
- 11379. Régis Daviet
- 11380. Gilbert Bosc
- 11381. Dorothee Rameau
- 11382. Nathalie Genet
- 11383. Rozenn Vialar
- 11384. Gerard Chevrier
- 11385. Valérie Thurneyssen
- 11386. Cécile Morel
- 11387. Pascale Mathieu
- 11388. Gilles Rubin
- 11389. Solenne Cuenin
- 11390. Terez Horvath
- 11391. Marina Thouement
- 11392. Réjane Gonnet
- 11393. Lucile Briançon
- 11394. Catherine Triquenot
- 11395. Marie Bernadac
- 11396. Rodolph Lambert
- 11397. Maryse Groussard
- 11398. Véronique Delorme
- 11399. Bérangère Moinet
- 11400. Odile Toigo
- 11401. Daniel Blanc
- 11402. Yann Nestour
- 11403. Aurore Muzard
- 11404. Marie Sammut
- 11405. Bruno Ferrandes
- 11406. Olivier Tubetti
- 11407. Olivier Hamel
- 11408. Lionel Renoux
- 11409. Albéric Jamin
- 11410. Gaby Arth
- 11411. Barbara Lengen
- 11412. Jeanne Girard
- 11413. Nicolas Anastassios
- 11414. Emilie Minaudier
- 11415. Christine Rouquette
- 11416. Melanie Beziau

- 11417. Laurent Aubigny
- 11418. Lidwine Antzemberger
- 11419. Frank Gibier-Pascoli
- 11420. Ivan Sautter
- 11421. Patrice Petitjean
- 11422. France Levet
- 11423. Frederique Paquet
- 11424. Patrice Delporte
- 11425. Cécile Pennel
- 11426. Maurice Caulliez
- 11427. Rudy Italiano
- 11428. Ronan De Cambourg
- 11429. Christine Rageul
- 11430. Tania Boussat
- 11431. Ingrid-Alexandra Galle
- 11432. Isabelle Saint Remy
- 11433. Alexandre Del Bene
- 11434. Xavier Dangibeaud
- 11435. Eric Schweitz
- 11436. Valentin Muffat
- 11437. Anna Moutier
- 11438. Eléonore Lejoly
- 11439. Loic Peny
- 11440. Christine Chevalier
- 11441. Aurore Delebarre
- 11442. Amanda Castello
- 11443. Catherine Vittet
- 11444. Dominique Chevrier
- 11445. Marie-Banche De Loisy
- 11446. Ines Mouraux
- 11447. Marie Pierre Leplomb
- 11448. Dominique Riado
- 11449. Colette Kubler
- 11450. Christine Jorel
- 11451. Jean Michel Laporte Many
- 11452. Anne-Elisabeth De Bouvier
- 11453. Hélène Honte
- 11454. Johanna Boganim
- 11455. Magali Le Viquel
- 11456. Delphine Tardieu

- 11457. Paul Millord
- 11458. Ludivine De Quelen
- 11459. Marie-Hélène Niederhef
- 11460. Valérie Pigatti
- 11461. Christine Poisblaud
- 11462. Catherine Taillez
- 11463. Gabrielle Sinou
- 11464. Chloé Lancesseur
- 11465. Jean Pierre Duhamel
- 11466. Françoise Lahary
- 11467. Patrick Tardy
- 11468. Marie-Josèphe Boyé
- 11469. Sidi Moha
- 11470. François Monrousseau
- 11471. Carine Cartron
- 11472. Brigitte Godard
- 11473. Marianne Bruns
- 11474. Amandine Fritsch
- 11475. Jerome Bouclet
- 11476. Dominique Authier
- 11477. Raymonde Angonin
- 11478. Rafaele Michel
- 11479. Philippe Compaire
- 11480. Valérie Pierre
- 11481. Caroline Altounian
- 11482. Gaelle Despres
- 11483. Adjila Benlolo
- 11484. Mauclair Mauclair
- 11485. Adelone Voisin
- 11486. Jean Paul Magarelli
- 11487. Thierry Gibergues
- 11488. Patrick Gabriel
- 11489. Frank Levillain
- 11490. Christine Faure
- 11491. Annie Méhat
- 11492. Andre Bouchart
- 11493. Abigail Caudron
- 11494. Guesdon Amanda
- 11495. Véronique Hauvel
- 11496. Catherine Endress

- 11497. Pascaline Bodin
- 11498. Philippe Eon
- 11499. Magali Kerdiles
- 11500. Béatrice Guénon
- 11501. Carole Monnier
- 11502. Rosalie Ravoux
- 11503. Annemarie Calvin
- 11504. Elizabeth Ferone Solis
- 11505. Alain Baillion
- 11506. Daniele Barta
- 11507. Gregory Bonnefont
- 11508. François Depardon
- 11509. Rosalie Pignot Ravoux
- 11510. François Lefebvre
- 11511. Sandrine Bouet
- 11512. Nathalie Guiziou
- 11513. Patricia Bogaert
- 11514. Odile Beranger
- 11515. Christophe Wagner
- 11516. Michael Henot
- 11517. Céline Tassel
- 11518. Jean-Luc Guerbet
- 11519. Valérie Météier
- 11520. Sabrina Gallo
- 11521. Benoît Cormontagne
- 11522. Françoise Gueudelot
- 11523. Claude Jeanvoine
- 11524. Nathalie Raoul
- 11525. Laure Pinto
- 11526. Lucie Favier
- 11527. Rachel Pignot
- 11528. Nathalie Bezault
- 11529. Helene Gaudeau
- 11530. Mélanie Jacob
- 11531. Michel Gueldry
- 11532. Valérie Myller
- 11533. Pat March
- 11534. Carole Laurent
- 11535. Noella Delaforcade
- 11536. Claire Chabaud

- 11537. Laura Trojani
- 11538. Mary Chan
- 11539. Claude Nogué
- 11540. Frédéric Lointier
- 11541. Lionel Crassard
- 11542. Houria Bouaziz
- 11543. Lionel Crassard
- 11544. Sylvie Meynieu
- 11545. Sauveur Fenech
- 11546. Alexandra Monssu
- 11547. Fanny Leclercq
- 11548. Evelyne Guillerey
- 11549. Marie Salis
- 11550. Beatrice Bailliet
- 11551. Jacques Jannet
- 11552. Anne Cecile Haentjens
- 11553. Michelle Castellan
- 11554. Maylis Mig
- 11555. Betty Herchuel
- 11556. Véronique Ménil
- 11557. Nadine Szmigecki
- 11558. Manuel Larraux
- 11559. Cynthia De Canck
- 11560. Yann Wanaverbecque
- 11561. Nathalie Vedovotto
- 11562. Jean-Marc Grodzki
- 11563. Evelyne Fattori
- 11564. Brigitte Such
- 11565. Nicole Alteirac
- 11566. Fabien Sodano
- 11567. Emmanuel Lauvige
- 11568. Marcelle Buffet
- 11569. Christine Rion
- 11570. Marie Line Maimi
- 11571. Claude Decorne
- 11572. Julie Cleve
- 11573. Delphine Chauveau
- 11574. Leandro Caubet
- 11575. Michele Mourgeon
- 11576. Isabelle Marien

- 11577. Thierry Amiell
- 11578. Franck Pasquon
- 11579. Carmen Dupont
- 11580. Didier Bauffe
- 11581. Francine Kraemer
- 11582. Anne Jacquet
- 11583. Susanne Carlier
- 11584. Isaure Renie
- 11585. Manuel Agez
- 11586. Regine Blas
- 11587. Carol Desjardin
- 11588. Sylvie Houzet
- 11589. Hugues De Maulmin
- 11590. Philippe Roehrich
- 11591. Johann De Freitas
- 11592. Sylvie Champeau
- 11593. Sylvie Roy
- 11594. Gilbert Vulliez
- 11595. Francois Muller
- 11596. Florence Gil
- 11597. Robert Jastrzabek
- 11598. Cédric Catteau
- 11599. Annie Cadier
- 11600. Jean-Christophe Maurel
- 11601. Françoise Barbé
- 11602. Marie-Christine Uchan
- 11603. Martine Sollier
- 11604. Xavier Meleard
- 11605. Lucia Nocentini
- 11606. Marie Pierre Casemajor
- 11607. Marion Richer
- 11608. Lionel Brement
- 11609. Blandine Rohmer
- 11610. Jacqueline Tissier
- 11611. Maryse Zephir
- 11612. Joëlle Talpin
- 11613. Bernard Rey
- 11614. Ludmila Piard
- 11615. Sophie Nikitine
- 11616. Joelle Petitjean

- 11617. Catherine Maddens
- 11618. Christelle Escurpeyrat
- 11619. Marie-Laure Favre
- 11620. Benedicte Garbar
- 11621. Michel Gaignet
- 11622. Henri Peter Peter
- 11623. Isabelle Pelletier
- 11624. Michel Lamendin
- 11625. Jacques Viguier
- 11626. Patricia Girard
- 11627. Gaelle Levrey
- 11628. Patricia Voiseau
- 11629. Jean-Jacques Cavelier
- 11630. Bernard Rey
- 11631. Catherine Lesteven
- 11632. Catherine Lurois
- 11633. Isabelle Veltri
- 11634. Catherine Hubert
- 11635. Fabien Clozel
- 11636. Christelle Guillot
- 11637. Laurence Martin
- 11638. Carine French
- 11639. Christine Thevenin
- 11640. Isabelle Redon
- 11641. Edith Salaun
- 11642. Mathieu Moyenin
- 11643. Magali Viel
- 11644. Dominique Casier
- 11645. Marie-Pierre Hillion
- 11646. Olivier Du Couëdic
- 11647. Jean Baumgartner
- 11648. Marie Gheerbrant
- 11649. Pascale Steinmann
- 11650. Delphine Richard
- 11651. Ben Roussiet
- 11652. Claire Ducoulombier
- 11653. Sandrine Interlicchia
- 11654. Sandrine Croisille
- 11655. Marie Ange Lebon
- 11656. Delphine De Bardies

- 11657. Michel Fabriès
- 11658. Laëtitia Gaudet
- 11659. François Mirtain
- 11660. Alexandre Pinheiro
- 11661. François Ledrappier
- 11662. Eliane Grand
- 11663. Sophie Leclercq
- 11664. Odile Ader
- 11665. Benjamin Remy
- 11666. Denis Janzem
- 11667. François Marie
- 11668. Simon Bolay
- 11669. Danny Marouze
- 11670. Dominique Dallery
- 11671. Magali Auneau Chene
- 11672. Elisabeth Péronnet
- 11673. Laurence Six
- 11674. Françoise Dumons
- 11675. Adeline Vigor
- 11676. Ferréol Bolo
- 11677. Jean Marie Simon
- 11678. Pascal Leguer
- 11679. Alienor Welsch
- 11680. Jean-Pierre Cahuzac
- 11681. Christelle Le Meur
- 11682. Cécile Châtelet
- 11683. Denis Coquelin
- 11684. Aimie Le Viquel
- 11685. Stephanie Teziere
- 11686. Jeanne Montmarché
- 11687. Claire Soleilhac
- 11688. Ghislaine Truchi
- 11689. Marie Christine Fromont
- 11690. Helene Picot
- 11691. Barbara Le Pichon
- 11692. Stéphane Vernier
- 11693. Patrice Coiffard
- 11694. Annie Janvier
- 11695. Daniel Marion
- 11696. Marc Baudin

- 11697. Marianne Guidet
- 11698. Valérie Goubkine
- 11699. Nathalie Panossian
- 11700. Pascal Petit
- 11701. Elisabeth De Ferron
- 11702. Amelie Jean-Angele
- 11703. Sébastien Dreuillet
- 11704. Catherine Lyr
- 11705. Bernard Duquesne
- 11706. Catherine Vayssiere
- 11707. Céline Beauchet
- 11708. Sylvie Ternant
- 11709. Arthur Bertrand
- 11710. Marie Jo Busset
- 11711. Nathalie Bernard
- 11712. Agnès Vouaux
- 11713. Thierry De Reydet
- 11714. Nathalie Gaudron
- 11715. Marie Christine Kramarenko
- 11716. Ghislaine Lemoine
- 11717. Lydie Flandrina
- 11718. Laurence De Bazin
- 11719. Philip Willson
- 11720. Chloe Grison
- 11721. Mathilde Fronteau
- 11722. Fabienne Cormery
- 11723. Nadia D'ancona
- 11724. Marie-Georges Peria
- 11725. Robin Robin
- 11726. Patrick Pinto
- 11727. Jacques Liabeuf
- 11728. Fabienne Burlat
- 11729. Isabelle Mazzani
- 11730. Dominique Mary
- 11731. Louis Macabiau
- 11732. Laurent Cousin
- 11733. Philippe Trillaud
- 11734. Isabelle Brunet
- 11735. Annie Cosneau
- 11736. Bruno Kelma

- 11737. Ludovic Le Borgne
- 11738. Alain Vivier
- 11739. Lou Moréel
- 11740. Gwen Marchais
- 11741. Elodie Besnard
- 11742. Mariette Forné
- 11743. Aurore Lambert
- 11744. Laurent Barnavon
- 11745. Jérémy Langouet
- 11746. Béatrice Dumas
- 11747. Beatrice Mouquet
- 11748. Clarisse Triolet
- 11749. Thérèse Schembri
- 11750. Jean Smets
- 11751. Raymond Gauch
- 11752. Stéphane Vales
- 11753. Maria Dolzhikova
- 11754. Agnes Dumanget
- 11755. Corinne Montaulieu
- 11756. Mercedes Brockdorff
- 11757. Pascale Dupin
- 11758. Soizic Grelaud
- 11759. Anne Guesnet
- 11760. Fabrice Collette
- 11761. Audrey Jannicot
- 11762. Doriane Bonnamy
- 11763. Nicole Moehl
- 11764. Fabienne Lorong
- 11765. Anne Mauller
- 11766. Déborah Marchal
- 11767. Dominique Santens
- 11768. Marchand Marie-Aude
- 11769. Carole Tauzy
- 11770. Nathalie Sautotspriet
- 11771. Alain Zimmermann
- 11772. Agnès Schmitt
- 11773. Lionel Millon
- 11774. Michèle Charvat
- 11775. Jérémie Loth
- 11776. Monique Thiery

- 11777. Magali Delteil
- 11778. Aline Roudaut
- 11779. Carole Nicolas
- 11780. Sophie De Buor
- 11781. Christian Pain
- 11782. Maxime Cohen
- 11783. Patrick Martini
- 11784. Patrick Cachaou-Bechacq
- 11785. Catherine Maldonado
- 11786. Olivia Jault
- 11787. Yvonne Scachetti
- 11788. Lea Alexia
- 11789. Thierry Noel
- 11790. Lionel Cavalli
- 11791. Mathilde Roques
- 11792. Jean-Marie Jaqiinot
- 11793. Marjorie Grandis
- 11794. Ines Vanhoutte
- 11795. Philippe Catinaud
- 11796. Jean Joyerot
- 11797. Zorica Stanojevic
- 11798. Marie Blachier
- 11799. Veronique Durand
- 11800. Gwenael Bideault
- 11801. Isabelle Desnoyelles
- 11802. Marina Golovine
- 11803. Christelle Voluti
- 11804. Monique Serratrice
- 11805. Jacques Fabre
- 11806. Mathieu Roguet
- 11807. Clotilde Laloux
- 11808. Valérie Dupriez
- 11809. Prune Gasser
- 11810. Patricia Laib
- 11811. Valerie Martin
- 11812. Sophie Albertini
- 11813. Marie-Andrée Hoarau
- 11814. Marco Dati
- 11815. Julie Jacquet
- 11816. Carolline Thénard

- 11817. Anne Rouvreau
- 11818. Romain Gallardo
- 11819. Paul Lacomère
- 11820. Ascension Cuenca
- 11821. Marie Riva
- 11822. Clément Denel
- 11823. Denis Garcia
- 11824. Félix Talbot
- 11825. Jean Paulin
- 11826. Xavier-Emmanuel Vincent
- 11827. Valerie Barbaud
- 11828. Geraldine Eelbode
- 11829. Mehdi Boutazir
- 11830. Bernard Defillon
- 11831. Monique Pras
- 11832. Lionel Vandel
- 11833. Myriam Delatouche
- 11834. Sylvie Fouquet
- 11835. Marie-Claude Brugneaux
- 11836. Anne Droulers
- 11837. Philippe Lacour
- 11838. Gaëlle Rabatel
- 11839. Eric Valette
- 11840. Olivier Etienne
- 11841. Christophe Janisson
- 11842. David Baronne
- 11843. Sylvie Varroy
- 11844. Alain Dupont
- 11845. Bruno Weiller
- 11846. Anne-Laure Cabos
- 11847. Sandrine Leleu
- 11848. Marie Jonnet
- 11849. Céline Rambaud
- 11850. Chantal Galiana
- 11851. Ludivine Mitteau
- 11852. Maxence Caraguel
- 11853. Nadège Huck
- 11854. Nicole Rageot
- 11855. Gilles Barcelo
- 11856. Laure Marchal

- 11857. Isabelle Osouf
- 11858. Jacques Layani
- 11859. Rosalie Detienne
- 11860. Alain Thaï
- 11861. Pascale Stutz
- 11862. Arnaud Barbier
- 11863. Dominique Manceau
- 11864. Matthieu Chesnel
- 11865. Michel Saint
- 11866. Elisabeth Couty-Drouhin
- 11867. Mireille Allard
- 11868. Richard Mowgli
- 11869. Stéphane Beguier
- 11870. Adeline Lopez
- 11871. Isabelle Traeger
- 11872. Jeannie Cabis
- 11873. Nadia Fusco
- 11874. Julie Pageot
- 11875. Sandrine Guerrand
- 11876. Christian Desnoyelles
- 11877. Philippe Meisel
- 11878. Éric Van Den Bavière
- 11879. Guilhem Sals
- 11880. Eric Poulain
- 11881. Françoise Poisson
- 11882. Alexandra Signoret
- 11883. Roxane De Cuetos
- 11884. Claude Bertrand
- 11885. Martine Navarro
- 11886. Virginie Gerber
- 11887. Fanny Hommel
- 11888. Sandrine Peter
- 11889. Catherine Delvaux
- 11890. Nicole Dutrieux
- 11891. Josiane Fouilloud
- 11892. Nadine Levêque
- 11893. Jérémy Pialoux
- 11894. François Gardere
- 11895. Severine Riaute
- 11896. Catherine Ricort

- 11897. Agnès Royer
- 11898. Gilles Vancayseele
- 11899. Annabel Dashwood
- 11900. Ludivine Vignaud
- 11901. Patrick Gratian
- 11902. Yves Bertin
- 11903. Fabien Hervouet
- 11904. Chantal Sennac
- 11905. Élise Pougeron
- 11906. Gregoire Tardiveau
- 11907. Dominique Bourgois
- 11908. Francis Rohmer
- 11909. Aneline Grand
- 11910. Damien Vernhet
- 11911. Morgane Stankiewiez
- 11912. Martine Mendez
- 11913. Jean Marc Miani
- 11914. Vincent Vigor
- 11915. Marie Laure Lucas
- 11916. Sabine Mellinger
- 11917. Patrick Tromeur
- 11918. Gwenola Van Schoorisse
- 11919. Brigitte Solere
- 11920. Corinne Engdahl
- 11921. Christelle Santos
- 11922. Didier Murat
- 11923. Veronique Salvar
- 11924. Paola Barreda
- 11925. Fabrice Dray
- 11926. Benjamin Froc
- 11927. Olivier Brémond
- 11928. Joel Bolo
- 11929. Marie-Laure Charbonniere
- 11930. Bernard Bouheret
- 11931. Véronique Viesinger
- 11932. Anita Monnet
- 11933. Christine Viesinger
- 11934. Ghislaine Simon
- 11935. Patricia Sicardi
- 11936. Yorick Agesidame

- 11937. Frederic Sicardi
- 11938. Marie-Hélène Terlaud
- 11939. Virginie Barbier
- 11940. Catherine Ruggieri
- 11941. Nadia Beaudouin
- 11942. James Combin
- 11943. Benjamin Falala
- 11944. Anita Coulon
- 11945. Estelle Chalut
- 11946. Anne-Laure Detienne
- 11947. Isaline Heulin
- 11948. Michèle Fiorentini-Lebrun
- 11949. Aurélie Castel
- 11950. Nossent Laurence
- 11951. Magali Colin
- 11952. Dominique Dugrain
- 11953. Tracy Mputu
- 11954. David Atlan
- 11955. Bernard Di Matteo
- 11956. Edith Ermacora
- 11957. Caroline Bost
- 11958. Emmanuelle Legourd
- 11959. Christine Andre
- 11960. Rafik Khourbiga
- 11961. Andre Stoeltzlen
- 11962. Annie Prouin
- 11963. Bénédicte Butruille
- 11964. Valerie Boutigny
- 11965. Lucie Bouzy
- 11966. Régine Blanchet
- 11967. Evelyne Piazza
- 11968. Carole Louis Aime
- 11969. Jean Francois Poulain
- 11970. Michel Estaben
- 11971. Isabelle Dauge
- 11972. Hélène Palazzoli
- 11973. Nicolas Million Rousseau
- 11974. Martine Muller
- 11975. Isabelle Blanchon
- 11976. Helene Fourrier

- 11977. Jean-François Denardou
- 11978. Jean-François Denardou
- 11979. Cathy Cheval
- 11980. Jeannick Cirbeau
- 11981. Didier Edrige
- 11982. Christine Solengo
- 11983. Chantal Dubois
- 11984. Marie Catherine Lanson Gabory
- 11985. Jerome Turostowski
- 11986. Marie-Jeanne Pheulpin
- 11987. Priscille Bellenger
- 11988. Cécile Coudeville
- 11989. Bruno Brocard
- 11990. Henri Argentin
- 11991. Jean-Paul Tonnellier
- 11992. Jocelyne Bonnassies
- 11993. Anne Laure Humblot
- 11994. Évelyne Legendre
- 11995. Ghislaine Barral
- 11996. Carole Jonet
- 11997. Marie Louise Hourdillé
- 11998. Isabelle Raguin
- 11999. Stéphane Pasquet
- 12000. Damien Lichtin
- 12001. Sylvain Felices
- 12002. Jean Jacques Rinfray
- 12003. Franz Berniche
- 12004. Alexander Kühn
- 12005. Carine Wach
- 12006. Amelie Colombel
- 12007. Elise Carteron
- 12008. Monique Desplaces
- 12009. Charles Thomas
- 12010. Clara Retureau
- 12011. Julie Delvalle
- 12012. Sylvie Guitel
- 12013. Anne-Laure Gamard
- 12014. Sandra Zeltner
- 12015. Françoise Fournela
- 12016. Marin De Charette

- 12017. Pascal Di Scala
- 12018. Annie Sacher
- 12019. Christian Tosello
- 12020. Bernard Rigal
- 12021. Marion Marceau
- 12022. Myriam Prades
- 12023. Claude Roch
- 12024. Axel Aramburu
- 12025. Claire Osiadly
- 12026. Danielle Segas
- 12027. Théo Le Bars
- 12028. Cihan Eken
- 12029. Maylis Le Borgne
- 12030. Joseph Sorce
- 12031. Mariettr Vgarcia
- 12032. Danielle Premillieu
- 12033. Monique Niffels
- 12034. Suzel Harauchamps
- 12035. Amélie Veyrier
- 12036. Marianne Vicini
- 12037. Christophe Thomas
- 12038. Sophie Von Kayser
- 12039. Odile Arranger
- 12040. Isabelle Guillon
- 12041. Anne-Laure Barrès
- 12042. Tiziana Lefevre
- 12043. Dominique Millan
- 12044. Régine Di Santo
- 12045. Jean Emmanuel Simon
- 12046. Christophe Roussel
- 12047. Julie Caux
- 12048. Agathe Dacoury
- 12049. Nicole Dormeau
- 12050. Max Venturini
- 12051. Anne Marlois
- 12052. Virginie Stidler
- 12053. Bruno Peraldi
- 12054. Madly Rayez
- 12055. Olivier Bouley
- 12056. Claudine Cueille

- 12057. François Camin
- 12058. Catherine Rivera
- 12059. Camille Chamley
- 12060. Romain Lecureur
- 12061. Grégory Toucas
- 12062. Brigitte Gonzalez
- 12063. Thierry Le Borgne
- 12064. Valérie Zarragoza
- 12065. Noelle Filippi
- 12066. Mireille Bellot
- 12067. Nolwenn Languille
- 12068. Marie Leroux
- 12069. Antoinette Baëza
- 12070. Anne Bouillat
- 12071. Sabine Comes
- 12072. Martine Fabre
- 12073. Guirec Ollivier
- 12074. Sylvie Izel
- 12075. Chantal Debentzmann
- 12076. Flore De Premilhat
- 12077. Stephan Coinsin
- 12078. Françoise Faramond
- 12079. Hind Md
- 12080. Veronique Trehin
- 12081. Ana Gatti
- 12082. Alexandre Guarneri
- 12083. Stéphane François
- 12084. Sylvie Teboul
- 12085. Sylvie Durand
- 12086. Sophie Dubois
- 12087. Jean Claude Raymondaz
- 12088. Geneviève Wagner
- 12089. Alice Panaye Maurel
- 12090. Corinne Agius
- 12091. Sylvie Denat
- 12092. Henri Salvaire
- 12093. Suzelle Basileu
- 12094. Pierre Dalmau
- 12095. Marie Ofile Delerue
- 12096. Fabien Ruggieri

- 12097. Laura Claudé
- 12098. Laurence Labassa
- 12099. Christine Poullain
- 12100. Véronique Nepveux
- 12101. Florence Lafon
- 12102. Florence Charbonnet
- 12103. Celine Songis
- 12104. Angélique Klein
- 12105. André Salazar
- 12106. Thomas Nepveux
- 12107. Guillaume Marthouret
- 12108. Omar Bensot
- 12109. Brice Espagnet
- 12110. Laurence Chinaud
- 12111. Hervé Devillard
- 12112. Arlette Hennetier
- 12113. Armelle Flament
- 12114. Christine Ferreira
- 12115. Élisabeth Auzel
- 12116. Christophe Mahe
- 12117. Régine Hervouët
- 12118. Anne-Françoise Lof
- 12119. Stanley Hitchon
- 12120. Géraldine Nouvel
- 12121. Nicolas Lafaye
- 12122. David Houal
- 12123. Martine Martin
- 12124. Antoine Orlandi
- 12125. Carine Bokobza
- 12126. Dominique Augustin
- 12127. Nelsy Baronne
- 12128. Philippe Travaux
- 12129. Frederic Baschet
- 12130. Geneviève Talbot
- 12131. Gerard Pub
- 12132. Robin Pueyo-Gros
- 12133. Kaddy Cisse
- 12134. Catherine Michon
- 12135. Amelie Dupuis
- 12136. Maryelle Basquez

- 12137. Typhen Maupate
- 12138. Patrick Basquez
- 12139. Sandrine Torczelewski
- 12140. Pascal Metier
- 12141. Enora Jolivet
- 12142. Elena Peviani
- 12143. Valerie Garcia
- 12144. Stephanie Coppola
- 12145. Paule Le Rolle
- 12146. Christine Dessaux
- 12147. Jean-Marc Blankenberger
- 12148. Patricia Ligny
- 12149. Jean Papini
- 12150. Mary-Ange Darras
- 12151. Bernard Cormier
- 12152. Ghislaine Payet
- 12153. Kelle Aliaw
- 12154. Julien Fendt
- 12155. Stéphane Cassoudebat
- 12156. Yves Chauvel
- 12157. Anne Bénézech
- 12158. Brice Bayette
- 12159. Cedric Fournier
- 12160. Francois Dubois
- 12161. Nadia Debouza
- 12162. Jean Combes
- 12163. Florian Dubois
- 12164. Severine Serio
- 12165. Nathalie Della Vedova
- 12166. Oliva Meriem
- 12167. Marie Caumette
- 12168. Ludivine Genin
- 12169. Adélaïde Ladera
- 12170. Nastasia Renard
- 12171. Charlotte Paliard
- 12172. Anne-Marie Thiboult
- 12173. Laurent Dufieux
- 12174. Elodie Jaillet
- 12175. Carole Clément
- 12176. Myriam Sahraoui

- 12177. Alexandra Beauquis
- 12178. Sandrine Gauvin
- 12179. Nadia Zrikem
- 12180. Magali Morroni
- 12181. Alexandre Garcia
- 12182. Édouard Sanou
- 12183. Martine Perrin
- 12184. Isabelle Seguin
- 12185. Johan Monaca
- 12186. Dominique Winterhalter
- 12187. Bixente Hirusta
- 12188. Vincent Thielemans
- 12189. Manuela Derosas
- 12190. Cloé Perrotin
- 12191. Sandrine Rivière
- 12192. Tao Greggio
- 12193. Marie-Josèphe Caro
- 12194. Philippe Desrues
- 12195. Sylvie Rolin
- 12196. Sylvaine Lecureur
- 12197. Élisabeth De Baudreuil
- 12198. Manin Anna
- 12199. Celeste Candido
- 12200. Paulette Vaissiere
- 12201. Marie Turreille
- 12202. Patrice Fouard
- 12203. Valérie Gai Gianetto
- 12204. Véronique Terrigeol
- 12205. Laurent Quioc
- 12206. Elly Slv
- 12207. Fabien Mazella
- 12208. Marie Delerue
- 12209. Marie-Martine Canellas
- 12210. Jean Belmont
- 12211. Sylvie Morelli
- 12212. Cristina Bianchi
- 12213. Xavier Barc
- 12214. Roger Loubet
- 12215. Paloma Denise
- 12216. Cristelle Gautrin

- 12217. Laurent Aumonier
- 12218. Stephane Janon
- 12219. Bernard Papegay
- 12220. Gérard Provaux
- 12221. Geneviève Frizon Ceccato
- 12222. Marie France Bretin
- 12223. Francis Moreau
- 12224. Florence Disdero
- 12225. Dominique Labarre
- 12226. Nathalie Julien
- 12227. Jacques Brunner
- 12228. Marylène Madiot
- 12229. Philippe Languère
- 12230. Chris Fassel
- 12231. Boevi Lawson-Hellu
- 12232. Danielle Capet
- 12233. Nath Lpe
- 12234. Sébastien Cécille
- 12235. Josette Chamailé
- 12236. Virginie Hrtin
- 12237. Claire Maciuk
- 12238. Christine Foppa
- 12239. Isabelle Colliot
- 12240. Anthony Chauvet
- 12241. Marie Ann
- 12242. Veronique Cuscusa
- 12243. Ludo Perez
- 12244. François Gournay
- 12245. Nicole Vincent
- 12246. Dominique Karr
- 12247. Camille Siaud
- 12248. Corinne Tranchat Collin
- 12249. Juliette Renaud
- 12250. Caroline Nghiemphu
- 12251. Evelyne Foulon
- 12252. Michel Donneau
- 12253. Michelle Véron
- 12254. Fanny Hemeryck
- 12255. Natacha Gayard
- 12256. Robin Doignon

- 12257. Pierre Theubet
- 12258. Elise Latappy
- 12259. Christelle Micol
- 12260. Benoist Bartolomeo Viale
- 12261. Marion Lescroart
- 12262. Olivier Dupuis
- 12263. Brice Colonna
- 12264. Martine Creusat
- 12265. Laure Le Breton
- 12266. Catherine Vanier
- 12267. Pascal Demougeot
- 12268. Michel Heneau
- 12269. Carole Pellissier
- 12270. Chantal Crepet
- 12271. Marie Jolivot
- 12272. Daniel De Gabai
- 12273. Philippe Gremmel
- 12274. Maurice Schenal
- 12275. Catherine Oculi
- 12276. Christian Ponte
- 12277. Julien Clain
- 12278. Charlène Arbez
- 12279. Irina Perrault
- 12280. Samuel Fierobe
- 12281. Sabrina Aubailly
- 12282. Dominique Duru
- 12283. Daniel Rabaud
- 12284. Laurent Menestrier
- 12285. Geneviève Lamotte
- 12286. Sabrina Viomesnil
- 12287. René Dufournet
- 12288. Christian Thomas
- 12289. Bruno Dietsch
- 12290. Jean-Marc Marinier
- 12291. Thierry Babin
- 12292. Béatrice Labachot
- 12293. Christine Guillet
- 12294. Solange Guerlach
- 12295. Marion Bourgue
- 12296. Patricia Tailhades

- 12297. Françoise Pagnat
- 12298. Sophie Herkommer
- 12299. Martine Pages
- 12300. Roger Poncet
- 12301. Claire Butin
- 12302. Murielle Dargent
- 12303. Anne-Marie Bourgeois
- 12304. Hervé Rossi
- 12305. Mei Reynaud
- 12306. Arico Marie
- 12307. Marie-Christine Prevot
- 12308. Nathalie Daullé
- 12309. Fabienne Badtian
- 12310. Françoise Bourdin
- 12311. Char Aznable
- 12312. Carole Delor
- 12313. Eliane Haim
- 12314. Pierre Deleye
- 12315. Marie Lengliné
- 12316. Alain Helvig
- 12317. Charlotte Saint Jean
- 12318. Colette Guittard
- 12319. Roland Gallice
- 12320. Fanny Révay
- 12321. Marie-Pierre Bonnet
- 12322. Christelle Guicherd
- 12323. Marie-Pierre Fuzillier
- 12324. Florent Assié
- 12325. Christian Fuzillier
- 12326. Christine Lhopital
- 12327. Bernard Gex
- 12328. Nathalie Heraut
- 12329. Jérôme Drd
- 12330. Marie Papineau
- 12331. Martine Cattaneo
- 12332. Christine Pedersin
- 12333. Julia Garcia
- 12334. Louis Dumon
- 12335. Sara Revel
- 12336. Bernard Delhaye

- 12337. Christiane Metzger
- 12338. Carole Barret Laborde
- 12339. Chantal Mathian
- 12340. Marion Giroud
- 12341. Sylvie Bonnaffoux
- 12342. Serge Fiorentini
- 12343. Jean Guyonneau
- 12344. Herve Langzam
- 12345. Adrien Lemaire
- 12346. Alexandra Juras
- 12347. Jean-Louis Gardette
- 12348. Cécile Bouchard
- 12349. Beatrice Chalaron
- 12350. Morgane Deque
- 12351. Claude Marinelli
- 12352. Edouard Normand
- 12353. Mélissa Moreau
- 12354. Marie-Christine Chapon
- 12355. Muriel Rodriguez
- 12356. Carine Bourla
- 12357. Sandrine Leroux
- 12358. Marie-Christine Delebarre
- 12359. Colette Chevalierorfeuil
- 12360. Pascale Mezieres
- 12361. Danièle Couvidoux
- 12362. Frédérique Perez Benoit
- 12363. Mirha Guthmann
- 12364. Véronique Petiteau
- 12365. Michel Luquet
- 12366. Marie-France Coubard
- 12367. Anne Dbd
- 12368. Carole Saumade
- 12369. Françoise Subsol
- 12370. Colette Charlet
- 12371. Monique Hagen
- 12372. Marie Ginoux
- 12373. Fany Dodier
- 12374. Denise Schlicklin
- 12375. Delphine Dauzon
- 12376. Claude Sans

- 12377. Camille Chiha
- 12378. Brigitte Brule
- 12379. Christine Luque
- 12380. Myriam Spatola
- 12381. Micheline Barget
- 12382. Patricia Terrien
- 12383. Alexandra Prohaczka
- 12384. Jacqueline Terrien
- 12385. Frederic Ceillier
- 12386. Sandra Buchholz
- 12387. Florence Béchara
- 12388. Martine Vergoz
- 12389. Guy Plantin
- 12390. Clementine Renaud
- 12391. France Joubert
- 12392. Didier Pichon
- 12393. Corinne Verdin
- 12394. Marc Piolat
- 12395. Louis Le Doeuff
- 12396. Muriel Llinares
- 12397. Martine Berthoid
- 12398. Catherine Adam
- 12399. Olivier David
- 12400. Olivier Barbarin
- 12401. Come Fricaud
- 12402. Françoise Chocq
- 12403. Valerie Metivier
- 12404. Michaël Khantharod
- 12405. Michel Papillon
- 12406. Mireille Verdin
- 12407. Sandrine Gay-Farina
- 12408. Valérie Collin
- 12409. Sebastien Schmitz
- 12410. Claire Goujon
- 12411. Claire Cuine-Chanu
- 12412. Marie Pellissier
- 12413. Olga Provencio
- 12414. Nicole Blanche Mezzadonna
- 12415. Liliane Enée
- 12416. Béatrice Durand

- 12417. Marie Allo
- 12418. Geneviève Neboit
- 12419. Pierre-Louis Francès
- 12420. Marie-Liesse Pinson
- 12421. Severine Martinez
- 12422. Jérôme Vigne
- 12423. Emmanuel Delattre
- 12424. Emmanuelle Leruste
- 12425. Guillaume Bousquières
- 12426. Magali Pradelou
- 12427. Yann Lebeaut
- 12428. Laurence Moss
- 12429. Nath Grobel
- 12430. Elodie Vieille Blanchard
- 12431. Cyrielle Bellet
- 12432. Bruno Christmann
- 12433. Mélanie Rivoal
- 12434. Danielle Vilches
- 12435. Richard Drouin
- 12436. Virginie Bonnefond
- 12437. Chantal Crépelle
- 12438. Veronique Boucault
- 12439. Céline Amy
- 12440. Sylvie Moens
- 12441. Stéphane Dehame
- 12442. Corinne Mailhos Indart
- 12443. Fleur Baudin
- 12444. Sophie Lamy
- 12445. Francisco Goncalves
- 12446. Katharina Mahr
- 12447. Marie-Pierre Delord
- 12448. Marie Moudouté
- 12449. Helene Siguier
- 12450. Laurence Varnerot
- 12451. Christophe Carry
- 12452. Véronique Renard
- 12453. Eric Lasnet De Lanty
- 12454. Fabien Broustal
- 12455. Damien Heus
- 12456. Véronique Mayer

- 12457. Brigitte Maurice
- 12458. Chantal Goutelle
- 12459. Charlène Boisseau
- 12460. Esther Baccaglioni
- 12461. Magali Jouan
- 12462. Isabelle Bavard
- 12463. Ambre Mebarki
- 12464. Patricia Tarnus
- 12465. Sylvain Kraemer
- 12466. Monique Fonfrede
- 12467. Elodie Bucher
- 12468. Monique Patinier
- 12469. Steve Brissiaud
- 12470. Edwyge Cholley
- 12471. Claudia Ripoll
- 12472. Corinne Amic
- 12473. Jean Desmartty
- 12474. Guy Callamand
- 12475. Beatrice Glorian
- 12476. Anne Martinet
- 12477. Veronique Trommetter
- 12478. Oleg Shereshevsy
- 12479. Sylvie Piedras
- 12480. Laura Guellerin
- 12481. Elisabeth De Braquilanges
- 12482. Thierry Nieto
- 12483. Isabelle Haguet
- 12484. Marthe Géraud
- 12485. Marie Desmurger
- 12486. Stéphane Thore
- 12487. Cécile Lacour
- 12488. Tony Tranchinsu
- 12489. Bernard Barthes
- 12490. Adriane Duchesne
- 12491. Philippe Bonnard
- 12492. Margaret Ledanois
- 12493. Fabrice Galibert
- 12494. Chantal Gachet
- 12495. Alexandra Branco
- 12496. Sandrine Doat

- 12497. Françoise Tarteaut
- 12498. Catherine Watine
- 12499. Mirelle Boucher
- 12500. Diane Derode
- 12501. Elisabeth Perpétua
- 12502. Lucie Manua
- 12503. Claire Barrard
- 12504. Bernard Combe
- 12505. Léon Lespion
- 12506. Francois Leveque
- 12507. Pascal Latorre
- 12508. Guillaume Palanque
- 12509. Jocelyne Sand
- 12510. Louis-Alexandre Nicolini
- 12511. Agnès Teissedre
- 12512. Alexis Jaros
- 12513. Lorraine Williams
- 12514. Catherine Jeanneau
- 12515. Robert Casagrande
- 12516. Emmanuel Herrada
- 12517. Geneviève Azama
- 12518. Valérie Bosc
- 12519. Wilfried Cassiere
- 12520. Laurent Marchand
- 12521. Liliane Louis Marie
- 12522. Cedric Pinet
- 12523. Suzanne Dosne
- 12524. Serge-Aimé Saul
- 12525. Corine Augros
- 12526. Marc Rougemond
- 12527. Marie Deshais
- 12528. Loïc Gaudillat
- 12529. Laurence Raynaud
- 12530. Héloïse Elmalem
- 12531. Carole Bloch
- 12532. Patricia Cordaro
- 12533. Béatrice Yvon
- 12534. Ernst Mostert
- 12535. Denise Brise
- 12536. Henri Hyzard

- 12537. Jessy Valor
- 12538. Michele Gumiel
- 12539. Claudine Moceri
- 12540. Marie Benoite Coiffard
- 12541. Lydie Hesse
- 12542. Alain Hesse
- 12543. Chantal Guelluy
- 12544. Guy Bollen
- 12545. Julie Nanjoud
- 12546. Franck Graipin
- 12547. Isabelle Vicente
- 12548. Séverine Bohnert
- 12549. Laetitia Mienville
- 12550. Francoise Tran
- 12551. Carole Dupont
- 12552. Jean-Luc Poinsot
- 12553. Mary Farlo
- 12554. Jean Louis Santacreu
- 12555. Christine Maldémé
- 12556. Leopoldine Jeanne Zebrowski
- 12557. Caroline Ballester
- 12558. Jean Pierre
- 12559. Muriel Lucas
- 12560. Patricia Dewaele
- 12561. Pascal Lucas
- 12562. Coralie Vicente
- 12563. Katja Schuller
- 12564. François Drouin
- 12565. Marie Allain
- 12566. Anthony Crombet
- 12567. Blaise Vuillaume
- 12568. Fabien Correch
- 12569. Pascale Bullat
- 12570. Alain Fabre
- 12571. Daniel Guillot
- 12572. Carole Marquois
- 12573. Frédérique Kempenich
- 12574. Line Etavard
- 12575. Renée Rajaona
- 12576. J-L Saut

- 12577. Marie Muzard
- 12578. Samantha Chapuis
- 12579. Mounira Bailly
- 12580. Willy Demaret
- 12581. Farid Najm
- 12582. Dany Desjardin
- 12583. Sandrine Periquet
- 12584. Philippe Vidal
- 12585. Christine Pes
- 12586. Nicolas De Beauregard
- 12587. Brigitte Bertrand
- 12588. Karine Arnaud
- 12589. Thomas Grosse
- 12590. Danielle Hestin
- 12591. Anne-Marie Barreiro
- 12592. Jimmy Ducatillon
- 12593. Thierry Pascal
- 12594. Stéphane Rodriguez
- 12595. Mélanie Kiry
- 12596. Geraldine Sudres
- 12597. Patrice Renaudin
- 12598. Gene Brum
- 12599. Maurice Girardot
- 12600. Regine Maso
- 12601. Marie Bartagian
- 12602. Catherine Ladet
- 12603. Laetitia Gambero
- 12604. Helene Espinos
- 12605. Joëlle Fouilloux
- 12606. Eliane Serre
- 12607. Henri Gabout
- 12608. Christine Pryen
- 12609. Marc Gioanni
- 12610. Stéphanie Vesin
- 12611. Marie Christine Poinot Sudau
- 12612. Cedric Verborg
- 12613. Virginie Courcy
- 12614. Christine Hugonnet Christine
- 12615. Yvette Berthoud
- 12616. Maya Ghandour

- 12617. Bernadette Ragel
- 12618. Christian Berthon
- 12619. Perrine Croutelle
- 12620. Stéphanie Bono
- 12621. Mario Lietar
- 12622. Nathalie Grynbaum
- 12623. Ghyslaine Van Nereaux
- 12624. Justine Karcher
- 12625. Karim Kamar
- 12626. Carole Lesselin
- 12627. Valérie Kadri
- 12628. Genevieve Storti
- 12629. Sandrine Vandemaele
- 12630. Karine Pekagio
- 12631. Michèle Lobbes
- 12632. Robin Joly
- 12633. Etienne Lavanant
- 12634. Sophie Gérard
- 12635. John Zwinkels
- 12636. Laurent Pouille
- 12637. Richard Buret
- 12638. David Mazet
- 12639. Didier Steibel
- 12640. Laurence Clavier
- 12641. Francine Chirol
- 12642. Agnés Arvieux
- 12643. Andrée Benito
- 12644. Alexandre Constant
- 12645. Michel Armengaud
- 12646. Bernard Fougerand
- 12647. Adrien Tsorekas
- 12648. Iveta Slavkova
- 12649. Claire Walsh
- 12650. Pierre Roulet
- 12651. Alexis Bachelart
- 12652. Adeline Pierre
- 12653. Charles Gonzalez
- 12654. Noelle Yung
- 12655. Francine Sieu
- 12656. Annick Carre

- 12657. Serge Commenges
- 12658. Sandrine Gayda
- 12659. Francois Grellier
- 12660. Valerie Bianchi
- 12661. Thierry Nedelec
- 12662. Vanessa Megel
- 12663. Maëli Duval
- 12664. Jules Guardiola
- 12665. Bénédicte Rebillon
- 12666. Karine Thomas
- 12667. Monique Decamp
- 12668. Jean-Michel Robert
- 12669. Patrick Bouvier
- 12670. Céline Vanhaezebrouck
- 12671. Isabelle Danjoux
- 12672. Catherine Bichet
- 12673. Dominique Gambetta
- 12674. Emile Brager
- 12675. Nathalie Van Vynckt
- 12676. Pierre Billon
- 12677. Pascal Doeble
- 12678. Yves-Marie Mattheyses
- 12679. Hédia Messaoudi
- 12680. Cedric Ygouf
- 12681. Pascale Villain
- 12682. Nathalie Robert
- 12683. Florina Baudry
- 12684. Nicole Jamal
- 12685. Marie-Josée Chombart
- 12686. Isabelle Burtin
- 12687. Claire Pinel
- 12688. Jacqueline Hamaide
- 12689. Florence Millet
- 12690. Martine Delorme
- 12691. Béatrice Seguin
- 12692. Béatrice Berthe
- 12693. Eduardo Gallardo
- 12694. Patrick Fouré
- 12695. Marie-Dominique Prouzat-Gasc
- 12696. Thierry Gleyroux

- 12697. Elise Delaborde
- 12698. Nicole Bonte
- 12699. Lyliane Maincent
- 12700. Nathalie Vitte
- 12701. Michel Pinton
- 12702. Etchart Maïté
- 12703. Pierre-Marie Portejoie
- 12704. Edith Chevreuil
- 12705. Roberto Bonato
- 12706. Isabelle Augereau
- 12707. Céline De Vitry
- 12708. Mathilde Carron
- 12709. Josy Chomienne
- 12710. Serge Navarro
- 12711. Michele Pratesi
- 12712. Marion Weller
- 12713. Christine Moldovanoux
- 12714. Stephanie Hulin
- 12715. Aurélie Masselin
- 12716. Anne-Claire Dutreix
- 12717. Damien Rivollier
- 12718. Pierre Demons
- 12719. Claire Petitjean
- 12720. Annie Larose
- 12721. Anne-Sophie Guinet
- 12722. Valérie Meiller
- 12723. Leone Fornier
- 12724. Samantha Eyssette
- 12725. Marie Bernadette Brochard
- 12726. David Rea
- 12727. Sabah El Hihi
- 12728. Cathy Ligonniere
- 12729. Jean Nicaise
- 12730. Patrice Bechet
- 12731. Marie Germain-Colin
- 12732. Cecile Viellard
- 12733. Hervé Coudiere
- 12734. Sylvie Mulattieri
- 12735. Luce Jallais
- 12736. Gisele Barthelemy

- 12737. Isabelle Roux
- 12738. Lucile Dudemaine
- 12739. Blandine Joussemet
- 12740. Marie-Antoinette Dutreix
- 12741. Ségolène Leroy
- 12742. Sylvie Herlédan
- 12743. Agnes Cavart
- 12744. Elisa Casini
- 12745. Judita Nemethova
- 12746. Michel Cussigh
- 12747. Marie Jeanne Bessoles
- 12748. Marie Laurence Frank
- 12749. Michel Reulier
- 12750. Anne France Chapuis
- 12751. Ségolène Le Bigot
- 12752. Thomas Manier
- 12753. Bruno Lallement
- 12754. Hubert De Bretagne
- 12755. David Monnier
- 12756. Michelle Briaud
- 12757. Philippe Sergent
- 12758. Lucia Reis
- 12759. Stéphanie Blin
- 12760. Josseline Caël
- 12761. Blandine Dugelay
- 12762. Ferdinand Bricaud
- 12763. Catherine Rochette
- 12764. Cécile Pinson
- 12765. Marie Cecile Bussac
- 12766. Céline Castel
- 12767. Astrid Beltzung
- 12768. Thérèse Rea
- 12769. Isabelle Valero
- 12770. Patrice Goualou
- 12771. Christine Delotte
- 12772. Cassie Luminati
- 12773. Maryline Delaunay
- 12774. Jean Claude Poncet
- 12775. Didier Doré
- 12776. Sandrine Poitrey

- 12777. Xavier Langlade
- 12778. Jane Schir
- 12779. Aurélie Le Bras
- 12780. Dominique De Flue
- 12781. Emmanuelle Colin
- 12782. Celine Ferreira
- 12783. Laetitia Appell
- 12784. Adrienne Magneau
- 12785. Jacques Suquet
- 12786. Dorian Notheaux
- 12787. Nathalie Paul
- 12788. Richard Drouin
- 12789. Marie Thérèse Jarry
- 12790. Alain Barthe
- 12791. Christine Karmann
- 12792. Vanessa Garnier
- 12793. Emmanuelle Chicoy
- 12794. Benedicte De Cacqueray
- 12795. Carine Montagnier
- 12796. Yves Billot
- 12797. Lauranne Barthélemy
- 12798. Christophe Albouy
- 12799. Claude Laroche
- 12800. Martine Drevon
- 12801. Roger Bories
- 12802. Francoise Faraud
- 12803. Denis Parent
- 12804. Laurent Christophe
- 12805. Olivier Julien
- 12806. Ludi Croute
- 12807. Estelle Dodat
- 12808. Charlotte Guellou
- 12809. Jacques Helie
- 12810. Jean-Marie Bionda-Camana
- 12811. Anne-Marie Guibretiere
- 12812. Claire Ananos
- 12813. Philippe Mutin
- 12814. Karine Reis
- 12815. Guy Brasseccasse
- 12816. Claudy Vellutini

- 12817. Nathalie Gabril
- 12818. Martine Salmon
- 12819. Alpha Beta
- 12820. Edith Bouchery
- 12821. Céline Cattaud
- 12822. Nicole Simmler
- 12823. Laurine Pelassy
- 12824. Nicolas Polbos
- 12825. Sophie Merian
- 12826. Veronique Puech
- 12827. Andre Menache
- 12828. Fabienne Kieffer
- 12829. Josse Leconte
- 12830. Guillaume Gamblin
- 12831. Gustave Saint Louis Augustin
- 12832. Valérie Dubouil
- 12833. Camille Oruc
- 12834. Jean Claude Fleytout
- 12835. Sophie Delahaye
- 12836. Ghislaine Boyer
- 12837. Gaëlle Deriaz
- 12838. Sylvain Michel
- 12839. Bernadette Durand
- 12840. Sidonie Preiss
- 12841. Faouzia Beloudini
- 12842. Dorian Vallet
- 12843. Caroline Bigosinski
- 12844. Ghyslaine Degrave
- 12845. Gwénola Krete
- 12846. Mina Lienhart
- 12847. Colette Richard
- 12848. Annie Loup
- 12849. Marie Buffard
- 12850. Nathalie Plancher
- 12851. Isabelle Meynial
- 12852. Annie Morant
- 12853. Stéphanie De Gourmont
- 12854. Sigrid Daydé
- 12855. Nathalie Perez
- 12856. Nicole Reix

- 12857. Angélique Abrunhosa
- 12858. Marie France Navarro
- 12859. Marie-France Bernard
- 12860. Marie Christine Marti
- 12861. Michele Rudolf
- 12862. Constance Scheuerman
- 12863. Marimar Alsuguren
- 12864. Jean-Michel Amar
- 12865. Brigitte Blind
- 12866. Michèle Montigel
- 12867. Alain Bru
- 12868. Anna-Maria De Frutos
- 12869. Agnès Presson
- 12870. Eric Lancelot
- 12871. Elisabeth Vautier
- 12872. Yolande Boissin
- 12873. Benoit Gunalons
- 12874. Natacha Hunault
- 12875. Gilbert Tyran
- 12876. Viviane Deforge
- 12877. Barbara Fougnon
- 12878. Grégoire Noyelle
- 12879. Annie Lowey
- 12880. Nadine Law Yun Kai
- 12881. Éloïs Sanchez
- 12882. Audrey Cousin
- 12883. Axel Pieper
- 12884. Thierry Padie
- 12885. Karinr Porcher
- 12886. Julien Legrand
- 12887. Arlette Icard
- 12888. Roland Bussone
- 12889. Evelyne D'olier
- 12890. Marie Gloaguen
- 12891. Martine Grousson
- 12892. Patrice Boisieu
- 12893. Charly Duperray
- 12894. Carolle Huber
- 12895. Judith Kerner
- 12896. Benoît Remy

- 12897. Claudine Banchereau
- 12898. Claire Merlin
- 12899. Céline Faustin
- 12900. Rose-Anne Bartolini
- 12901. Katherine Franssen
- 12902. Nathalie Toubeau
- 12903. Yveline Leturcq
- 12904. Muriel Genot
- 12905. Virginie Vicongne
- 12906. Sofia Rivera
- 12907. Guy Senechal
- 12908. Nathalie Brasier
- 12909. Marie-Anne Deveze
- 12910. Julien Manderscheidt
- 12911. Maryline Bichon
- 12912. Claire Rulliat
- 12913. Agnès Vair
- 12914. Jyotsna Liyanaratne
- 12915. Grace Willson
- 12916. Laurence Decrits
- 12917. Xaviera Bourreau
- 12918. Eric Raffard
- 12919. Siegfried Haehne
- 12920. Pascale Gjini
- 12921. Françoise Hérault
- 12922. Martine Bartholemot
- 12923. Emmanuelle Carrey
- 12924. Barbara Binder
- 12925. Marie-Françoise Monpierre
- 12926. Vincent Barbaste
- 12927. Hervé Bapst
- 12928. Eric Silvestre
- 12929. Gérard Iglésia
- 12930. Bernard Sellier
- 12931. Joel Benichou
- 12932. Claude Arnoux
- 12933. Magalie Frezou-Messaoudi
- 12934. Sonia Broun
- 12935. Natalia Mendes
- 12936. Nadège Botton

- 12937. Céline Picot
- 12938. Carola Maire
- 12939. Mathieu Jaegers
- 12940. Jean-Claude Gres
- 12941. Karine Claudel
- 12942. Jean-Luc Bortolussi
- 12943. Nicolas Hubert
- 12944. Sylvie Paradis
- 12945. Emmanuelle Valero
- 12946. Olivier Juillé
- 12947. Christophe Vallat
- 12948. Wilfried Kaniche
- 12949. Chantale Guérin
- 12950. Dominique Malwé
- 12951. Claudine Fidanza
- 12952. Marie Luce Gatti
- 12953. Manuela Padierna
- 12954. Claire Vautier
- 12955. Daniel Laporte
- 12956. Yannick Poiré
- 12957. Muriel Quirion
- 12958. Chantal Geoffroy
- 12959. Claudine Couedel
- 12960. Anne Durand
- 12961. Dominique Langelez
- 12962. Marie Stella Blevet
- 12963. Martine Fick
- 12964. Dominique Berretty
- 12965. Solange Toudre
- 12966. Marie Hélène Sacco
- 12967. Corinne Sade
- 12968. Sophie Dehaene
- 12969. William Caredda
- 12970. Pedro Becerra
- 12971. Jocelyne Fayolle
- 12972. Gilles Buval
- 12973. Edward Smith
- 12974. Henriette Marchetti
- 12975. Jerome Laurent
- 12976. Jérôme Kadian

- 12977. Michel Gueguen
- 12978. Jacqueline Roump
- 12979. Audrey Gachignard
- 12980. Chantal Lane
- 12981. Dominique Autet
- 12982. Michèle Ranger
- 12983. Nicolas Malmasson
- 12984. Christelle Arne
- 12985. Roberte Ferrero
- 12986. Élisabeth Maillot
- 12987. Anita Rabaud
- 12988. Jean François Delaunay
- 12989. Laurence Simond
- 12990. Pascal Richard
- 12991. Marion Bourassé
- 12992. Virginie Zawada
- 12993. Laurence Verdelet
- 12994. Laurence Bennaceur
- 12995. Emma Chauzy
- 12996. Anne Chaminade
- 12997. Agnes Couny
- 12998. Antony Jean
- 12999. Adeline Pichat
- 13000. Maria Piacente
- 13001. Elise Lotte
- 13002. Olivier Dhote
- 13003. Anne Couëdel
- 13004. Chantal Bugnet
- 13005. Anne Larricq
- 13006. Nath Lava
- 13007. Michelle Abadie
- 13008. Sonia Scialpi
- 13009. Jean Macherowski
- 13010. Aurélie Timon
- 13011. Louis Cahu
- 13012. Sophie Kada
- 13013. Sylvie Galvin
- 13014. Jocelyne Poujade
- 13015. Bernard Poujade
- 13016. Myriam Cocault Guerrier

- 13017. Valérie Parisset
- 13018. Patricia Ruffier Des Aimes
- 13019. Eliane Eeckeman
- 13020. Christine Coquinot
- 13021. Sylviane Ribayrol
- 13022. Thierry Delalieux
- 13023. Damien Renneville
- 13024. Nina Martin
- 13025. Christine Lorente
- 13026. Sandra Naeder
- 13027. Nawal Jammot
- 13028. Claire Michel
- 13029. Regis Bordés
- 13030. Sylvie Blossier
- 13031. Klaris Longeron
- 13032. Catherine Lefebvre
- 13033. Pippa Schonbeck
- 13034. Antal Wagner
- 13035. Janick Picart
- 13036. Catherine Charriere
- 13037. Nadine Espeso
- 13038. Patrick Lorho
- 13039. Emmanuelle Faure
- 13040. Bernadette Didier
- 13041. Martine Adrioud
- 13042. Caroline Saissac
- 13043. Catline Dansin
- 13044. Jean Éric Durand
- 13045. Dorothée Desmoulins
- 13046. Dominique Hery
- 13047. Esnard Virginie
- 13048. Dominique Barry
- 13049. Jean Marc Geslin
- 13050. Pierre Chevillot
- 13051. Pascale Polly
- 13052. Sandra Sprauel
- 13053. Françoise Merchionne
- 13054. Pierre Lefevre
- 13055. Celine Roux
- 13056. Justine Kassap

- 13057. Gilda Foray
- 13058. Mireille Leininger
- 13059. Jeanine Giraudon
- 13060. Zour Ram
- 13061. Françoise Bellettre
- 13062. Stephane Coppi
- 13063. Aurelie Callard
- 13064. Christine Binet
- 13065. Jean Parre
- 13066. Véronique Merat
- 13067. Jacqueline Navarro
- 13068. Anne Rassier
- 13069. Philippe Raizer
- 13070. Nelly Nicolas
- 13071. Philippe Soulard
- 13072. Anne-Carole Couzon
- 13073. Fabrice Saint-Albin
- 13074. Muriel Claude
- 13075. Melinda Gordon
- 13076. Marie-Paule Stocky
- 13077. Marie Hélène Perraud
- 13078. Philippe Bourneau
- 13079. Anne Chiche
- 13080. Sergio Costa
- 13081. Bernard Chassagne
- 13082. Emmanuelle Bonnery
- 13083. Marie-Bernadette Chassagne
- 13084. Rachel Bernard
- 13085. Martial Haudiquet
- 13086. Virginie Duvillier
- 13087. Damien Bour
- 13088. Sara Gemignani
- 13089. Capucine Gransart
- 13090. Solange Borne
- 13091. Sandrine Servian
- 13092. Delphine Bolleret
- 13093. Luc Abadon
- 13094. Claude Gilbert
- 13095. Muriel Pieri
- 13096. Pierre Vassort

- 13097. Marie Poitevin
- 13098. Anna Bard
- 13099. Nadege Poitou
- 13100. Corine Bellaloum
- 13101. Simon Lapeyre
- 13102. Yannick Le Goff
- 13103. Laurence Carteret
- 13104. Isabelle Deron
- 13105. Vainui Bourcart
- 13106. Lysiane Billet Salence
- 13107. Charlyne Khaber
- 13108. Catherine Silvano
- 13109. Sonia Virly
- 13110. Alex Ripoché
- 13111. Celine Bozzini
- 13112. Sylvie Jacquemin
- 13113. Rébecca Trippier
- 13114. Franck Mortier
- 13115. Dominique Touron
- 13116. Nicole Bense
- 13117. Doris Nico
- 13118. Tiphonie Jacquelet
- 13119. Sylvie Boinard
- 13120. Anne Belay
- 13121. Agnès Terret
- 13122. Annie Sibi
- 13123. Véronique Monnet
- 13124. Jacques Buffet
- 13125. Amandine Lamolle
- 13126. Micheline Ventre
- 13127. Stephanie Neveur
- 13128. Michel Dhersin
- 13129. Aubry Bonnet
- 13130. Regis Kirat
- 13131. Monique Thureau
- 13132. Cedric Gicquel
- 13133. Dominique Chardon
- 13134. Maria Crenn
- 13135. Fatima Coelho
- 13136. Michele Cressend

- 13137. Catherine Somarriba
- 13138. Vallette Ariane
- 13139. Camille Baudry
- 13140. France Tarnawski
- 13141. Bénédicte Franco
- 13142. Saskia Ballet
- 13143. Daniel Olivier
- 13144. Nadine Miralles
- 13145. Jean Guillot
- 13146. Jean-Marie Hervet
- 13147. Pascale Coste
- 13148. Tanguy Pavier
- 13149. Mei Youli
- 13150. Franck Tripé
- 13151. Stéphane Brillet
- 13152. Carole Rodriguez
- 13153. Corinne Quercioli
- 13154. Jean Pierre Chalavoux
- 13155. Martine Castelli
- 13156. Céline Joost
- 13157. Christiane Garcia
- 13158. Vincent Fady
- 13159. Véronique Warchol
- 13160. Lydie Poésie
- 13161. Marie France Esteve
- 13162. Francis De Combejean
- 13163. Joëlle Ramaye
- 13164. Francis Brodu
- 13165. Lidia Fonne
- 13166. Benoît De Courcy
- 13167. Michelle Mouettaux
- 13168. Ulysse Jolivet
- 13169. Odile Manunza
- 13170. Marie Villain
- 13171. Myriam Gerbier
- 13172. Fabienne Bernabeu
- 13173. Philippe Lecroart
- 13174. Sylvine Liotard
- 13175. Martine Joui
- 13176. Christelle Chaillou

- 13177. Florence Lefort
- 13178. Pauline Postel
- 13179. Lucas Carron
- 13180. Sawa Tominaga
- 13181. Aline Villenave
- 13182. Marc Francais
- 13183. Elisabeth Jacques
- 13184. Michelle Lopez
- 13185. Julien Gourdet
- 13186. Franck Gile
- 13187. Germana Prioletta
- 13188. Agnès Vinas
- 13189. Sasi Guenifi
- 13190. Véronique Barbé
- 13191. Morgane Bordeau
- 13192. Francoise Vade
- 13193. Claude Mader
- 13194. Mélanie Pébergé
- 13195. Marie-Reine Zimmermann
- 13196. Sabine Ryckeboer
- 13197. Carole Servais
- 13198. Marie-Noëlle Musson
- 13199. Martine Baeder
- 13200. Vincent Ramsayer
- 13201. Hugo Botebol
- 13202. Brigitte Delage
- 13203. Catherine David
- 13204. Florie Vedrines
- 13205. Anne Kornig
- 13206. Laura Le Moigne
- 13207. Dominique Pierre
- 13208. Anne Lise Vouaux-Massel
- 13209. Christiane Veziat
- 13210. Isabelle Barre
- 13211. Chantal Destremont
- 13212. Marie-Noelle Martinel
- 13213. Jacqueline Bouverat
- 13214. Catherine Rouden Douthe
- 13215. Jean Lix
- 13216. Catherine Effinier

- 13217. Gaëlle Le Turnier
- 13218. Eric Lapare
- 13219. Alfred Hisler
- 13220. Éric Ducrot
- 13221. Raluca Mavrodin
- 13222. Karim Friha
- 13223. Claude-Hélène Varloteaux
- 13224. Merten Edwige
- 13225. Isabelle Louis
- 13226. Monia Difallah
- 13227. Philippe Losser
- 13228. Paulette Moulu
- 13229. Eleonore Tamy
- 13230. Patrice Belin
- 13231. Claude Morlet
- 13232. Martine Longval
- 13233. Marie Aubayle
- 13234. Nathalie Bournas
- 13235. Hervé Lampin
- 13236. Gisele Maurouard
- 13237. Marie-Pierre Bailleul
- 13238. Myriam Frener
- 13239. Nathalie Tourhza
- 13240. Jean Gangarossa
- 13241. Christine Sagnole
- 13242. Andre Parquet
- 13243. Philippe De Marliave
- 13244. Hervé Montbarbon
- 13245. Agnès Delmarle
- 13246. Jean Luc Meyer
- 13247. Aurelie Gouny Grangier
- 13248. Marie-Claude Mouton
- 13249. Pascal Fuccaro
- 13250. Thomas Begon
- 13251. Bèatrice Saint Germain
- 13252. Anita Gigandet
- 13253. Hélène Leclerc
- 13254. Huguette Brand
- 13255. Nathalie Handlos
- 13256. Olivier Masse

- 13257. Jean-Marc Clair
- 13258. Claude Le Cain
- 13259. Claudine Bensaïd
- 13260. Severine Pomrenka
- 13261. Odile Masse
- 13262. Gino Tagliavento
- 13263. Stéphane Pomrenka
- 13264. Gisele Poussou
- 13265. Pascale Dylas
- 13266. Isabelle Kabac
- 13267. Dieter Becker
- 13268. Eveline Albaut
- 13269. Brigitte Souret
- 13270. Nanou Dumas
- 13271. Sophie Marty
- 13272. Christine Cocagne
- 13273. Jérôme Proffit
- 13274. Sylvette Lofredi
- 13275. Patrick Vanel
- 13276. Ivone Dos Anjos Lucas Fernandes
- 13277. Bruno Palud
- 13278. Bernard Gacon
- 13279. Béatrice Landreau
- 13280. Émilie Sciandra
- 13281. Cecile Chanal
- 13282. Gerald Ebner
- 13283. René Piguët
- 13284. Mary Ellen Hanriat
- 13285. Laurent Bougé
- 13286. Eve Cabrera
- 13287. Marié France Isopescu
- 13288. Christophe Warchol
- 13289. Sabrina Barranger
- 13290. Marie-Christine Defrance
- 13291. Jean Chantrier
- 13292. Elisabeth Pierre
- 13293. Calixte Navarro
- 13294. Isabelle Denne
- 13295. Clod Wilson
- 13296. Elisabeth Chandaras

- 13297. Thierry Violette
- 13298. Annick Flammang
- 13299. Nathalie Abboudi
- 13300. Serre Lilian
- 13301. Marcellot Isabelle
- 13302. Michèle Erny
- 13303. Rene Guenon
- 13304. Eulalia Novais
- 13305. Claire Denis
- 13306. Pascale Goubert
- 13307. Béatrice Pellegrin
- 13308. Martine Cuzin
- 13309. Yves Guillaume
- 13310. Colette Segalen
- 13311. Bruno Liechti
- 13312. Iwo Szefler
- 13313. Pierre Trodé
- 13314. Sandrine Martins
- 13315. Sandrine Bressac
- 13316. Joel Chemin
- 13317. Christophe Pieux
- 13318. Annick Di Perna
- 13319. Claude Decanis
- 13320. Annaïck Pagny
- 13321. Pascale Griffet
- 13322. Sylvie Gassmann
- 13323. Sébastien Robert
- 13324. Michele Bistorin
- 13325. Agnes Vaglio
- 13326. Monna Benamrane
- 13327. Sarah Marchesseau
- 13328. Martine Hecquard
- 13329. Emmanuelle Souchet
- 13330. Delphine Vial
- 13331. Pascal Fauré
- 13332. Debhora Ficicchia
- 13333. Emma Munzner
- 13334. Stephanie Hernandez
- 13335. Stéphanie Blanc
- 13336. Mouni Khodja

- 13337. Ranori Lambert
- 13338. Elisabeth Bassisty
- 13339. Maria Bonneau
- 13340. Anne Marie Levo
- 13341. Alexander Gockel
- 13342. Emmanuelle Hublart
- 13343. Jean-Pierre Vanhove
- 13344. Bruno Poucet
- 13345. Claire Childéric
- 13346. Agnes Troupel
- 13347. Sosthene Okoumba
- 13348. Corine Macchi
- 13349. Gilles Fournil
- 13350. Hadassah Tracol
- 13351. Christine Vachon
- 13352. Albert Vinazza
- 13353. Céline Lluch
- 13354. Monique Livenais
- 13355. Nadine Carre
- 13356. Caroline Danel
- 13357. Geneviève Vergès
- 13358. Anna Frangiamone
- 13359. Georges Macel
- 13360. Cecile Chossat
- 13361. Vianney Baroth-Würtz
- 13362. Caroline Tapia
- 13363. Cedric Daf
- 13364. Christine Sanchez
- 13365. Denis Arnaud
- 13366. Luba Sigaud
- 13367. Eliane Le Roux
- 13368. Mathilde Lafaye
- 13369. Guylene Bandin
- 13370. Steeve Curinga
- 13371. Yves De Keranflec'h
- 13372. Brigitte Carriere
- 13373. Stephanie Martin
- 13374. Cécilia Néizou
- 13375. Laurent Mariau
- 13376. Géraldine Gensous

- 13377. Isabelle Klein
- 13378. Veronique Ravary
- 13379. Sylvie Vannier
- 13380. Gerald Clamens
- 13381. Pierre Lefevre
- 13382. Dominique Cailliere
- 13383. Joëlle Divanach
- 13384. Delphine Gaud
- 13385. Catherine Baschet
- 13386. Jacques Mullier
- 13387. Sylvaine Bussonais
- 13388. Véronique Duveau
- 13389. Bernard Sabban
- 13390. Jasmine Cssu
- 13391. Eric Placol
- 13392. Mireille Fausone
- 13393. Gilles Desserpit
- 13394. Sylvie Cousin
- 13395. Thierry Lainé
- 13396. Placidino Petralia
- 13397. Nicolas Gabriel
- 13398. Mélissa Montil
- 13399. Gwenaël Isaac
- 13400. Camille Ferrier
- 13401. Francine Declerck
- 13402. Patricia Michel
- 13403. Lflorencia Juan
- 13404. Meryam Khair
- 13405. Jacques Murat
- 13406. Christian Torres
- 13407. Patrice Devriendt
- 13408. Odile De Nantes
- 13409. Aafke Hamstra
- 13410. Caroline Remont
- 13411. Laurine Arlot
- 13412. Simon Valdivia
- 13413. Matthieu Beauclair
- 13414. Claire Bonneton
- 13415. Jerome Dufour
- 13416. Chantal Demarthon

- 13417. Vincent Joubert
- 13418. Muriel Maraval
- 13419. Ferhat Ikhenoussen
- 13420. Annie Brault
- 13421. Mathilde Bouteiller
- 13422. Brigitte Ortiz
- 13423. Stephanie Stiegmann
- 13424. Laure Milan
- 13425. Elisabeth Held
- 13426. Olivia Stetten-Pigasse
- 13427. Sophie Le Tendre
- 13428. Anne Benson
- 13429. Danielle Martraire
- 13430. Ingrid Moulaert
- 13431. Jocelyne Palacios
- 13432. Béatrice De Vernejoul
- 13433. Dominique Matz
- 13434. Marie Malard
- 13435. Melisande Peloux
- 13436. Gaston Drigues
- 13437. Marie-Gabrielle Régent
- 13438. Georges Tarlet
- 13439. Murielle Gandré
- 13440. Roselyne Soler
- 13441. Valerie Voisembert
- 13442. Cindy Pradelle
- 13443. Jeanluc Chauvet
- 13444. Anne Hélène Despois
- 13445. Delphine Varax
- 13446. Géraldine Ligeron
- 13447. Yvon Boulay
- 13448. Morgane Dalifard
- 13449. Manuella Miredin
- 13450. Vincent Debruyne
- 13451. Virgil Prudhomme
- 13452. Anthony Lentini
- 13453. Agnès Ruscony
- 13454. Corine Rousseau
- 13455. Laurence Mana
- 13456. Richard Assuied

- 13457. Patricia Abrone
- 13458. Anne-Marie Ragot Couprie
- 13459. Patricia Cacaud
- 13460. Marie-Claude Palau
- 13461. Nathalie Fichter
- 13462. Cecile Metrich
- 13463. Elodie Crepin
- 13464. Marie Sabine Roger
- 13465. Helene Souillet
- 13466. Ewen D'aviau
- 13467. Anne Paris
- 13468. Fabien Jarry
- 13469. Adrienne Andreani
- 13470. Kamel Haddad
- 13471. Dominique Rutsch
- 13472. Marie Fenot
- 13473. Anne Briol
- 13474. Anne-Laure Poirier
- 13475. Georges Charles
- 13476. Francoise Luiten
- 13477. Sébastien Rousselle
- 13478. Karina Gruais
- 13479. Sabine Millet
- 13480. France Ferte
- 13481. Marie Lenrouilly
- 13482. Régine Bussieres
- 13483. Philippe Arcelin
- 13484. Ariel Forton
- 13485. Odile Dauberville
- 13486. Philippe Salierno
- 13487. Claire-Marie Helluy
- 13488. Genevieve Nuriec
- 13489. Delphine Garcia
- 13490. Claudine Bertin
- 13491. Marie Claire Thruaud
- 13492. Christine Maillard
- 13493. Michel Argent
- 13494. Fabre Henry
- 13495. Annie Waegeman
- 13496. Nama Bartkowiak

- 13497. Christine Buzer
- 13498. Thierry Gillot
- 13499. Gilles Gras
- 13500. Madeleine Faivre
- 13501. Fabienne Botella
- 13502. Geoffroy De Montenay
- 13503. Frédéric Foll
- 13504. Catherine Guillet
- 13505. Sebastien Rousseau
- 13506. Lucile Morineau
- 13507. Bruno Vignal
- 13508. Laetitia De Palmas
- 13509. Severine Deschamps
- 13510. Catherine Bossut
- 13511. Thomas Lepiller
- 13512. Jeannine Beschmout
- 13513. Michele Sur
- 13514. Fabienne Hocquet
- 13515. Roger Duel
- 13516. Rémi Guillermin
- 13517. Anne Wacquez
- 13518. Pascale Magnaud
- 13519. Marie Nadège Merlo
- 13520. Philippe Bouchaud
- 13521. Azucena Alvarez
- 13522. Guy Pollet
- 13523. Bernard Rouet
- 13524. Remy Duprez
- 13525. Elyane Quilici
- 13526. Catherine Poplimont
- 13527. Adele Macrez
- 13528. Michael Fournet
- 13529. Michel Bertrand
- 13530. Corinne Gros
- 13531. Alexandre Wacker
- 13532. Roland Schmidt
- 13533. Dorine Fleury
- 13534. Nicole Arrio
- 13535. Sébastien Vaddé
- 13536. Sylvain Masson

- 13537. Margaux Chapelet
- 13538. Gérard Million
- 13539. Brigitte Guichard
- 13540. Phil Albert Lortscher
- 13541. Dominique Eglantiers
- 13542. Marie Paule Martin Demas
- 13543. Antoine Macchi
- 13544. Didier Bonnan
- 13545. Lénaik Julien
- 13546. Sandra Rognard
- 13547. Denis Forissier
- 13548. Isabelle Tauvel
- 13549. Katell Bouniol
- 13550. Léa Gueddar
- 13551. Jean-Pierre Fare
- 13552. Joseph Joseph
- 13553. Marie Moutarlier
- 13554. Geneviève Mouthier
- 13555. Pascal Agullo
- 13556. Doris Muller
- 13557. Sabine Landemore
- 13558. Viviane Rollier
- 13559. Céline Bo
- 13560. Micheline Legrand
- 13561. Daniel Reveille
- 13562. Karine Perrin
- 13563. Marie Moreau
- 13564. Danièle Ginet
- 13565. Chantal Lecomte
- 13566. Jean-François Lecomte
- 13567. Jean Millet
- 13568. Emilie Petiot
- 13569. Bruno Carpentier
- 13570. Véronique Gallais
- 13571. Bab Bouchelet
- 13572. Christelle Froment
- 13573. Jocelyne Allion
- 13574. Marc Charbonneaux
- 13575. Sandra Spiesser
- 13576. Valérie Tirman

- 13577. Yolaine Tardy
- 13578. Yvane Thenon
- 13579. Marie Borle
- 13580. Roxane Fourmentel
- 13581. Rémy Sophocle
- 13582. Stéphanie Coquelin
- 13583. Josiane Boulis
- 13584. Chantal Chenevier
- 13585. Antonia Lopez
- 13586. Nadine Agosta
- 13587. Colette Brindjonc
- 13588. Dominique Zimmermann
- 13589. Andree Mouchnino
- 13590. Bénédicte Boyer
- 13591. Nathalie Crampé
- 13592. Laetitia Metton
- 13593. Michèle Françon
- 13594. Sophie Jullien
- 13595. Cathy Gasc
- 13596. Cedric Lesage
- 13597. Aurelie Fernando
- 13598. Veronique Rembliere
- 13599. Denis Boyer
- 13600. Rozenn Henaff
- 13601. Serge Monmousseau
- 13602. Lucien Bourdeau
- 13603. Pascal Cholley
- 13604. Nora Jullian
- 13605. Sayed Manthat
- 13606. Valérie Grillot
- 13607. Véronique Blanchetête
- 13608. Philippe Jaluzot
- 13609. Annie Combe
- 13610. Maddy Manthe
- 13611. Sinclair Smith
- 13612. Raymond Ruiz
- 13613. Florent Vivet
- 13614. Annie Fargues-Goncalvès
- 13615. Fabrice Bony
- 13616. Guillaume Rodinger

- 13617. Colette West
- 13618. Naomi Ros
- 13619. Patrick Bohrer
- 13620. Chantal Mauries
- 13621. Catherine Epars
- 13622. Michel Bouillet
- 13623. Mary Langevin
- 13624. Marie Rodrig
- 13625. Marie Bonleu
- 13626. Fabienne Thollois
- 13627. Anne Gerardot
- 13628. Christine Lartigue
- 13629. Josy Gentil
- 13630. Denis Forat
- 13631. Maryse Rayot
- 13632. Ghislaine Allié
- 13633. Thierry Guignard
- 13634. Norbert Bize
- 13635. Brigitte Cabantous
- 13636. Caroline Biondi
- 13637. Marc Gatto
- 13638. Johanne Ini
- 13639. Tania Bissuel
- 13640. Valentin Rousseau
- 13641. Marie Thérèse Duvernoit
- 13642. Agnes Gelez
- 13643. Naïma Kadri
- 13644. Lucie Vivant
- 13645. Michael Beltrami
- 13646. Florence Gauthier
- 13647. Aude Rousseau
- 13648. Elodie Roccard
- 13649. Annic Veran
- 13650. Emilie Blanc
- 13651. Eve Petit
- 13652. Catherine-Marie Personnaz
- 13653. Brigitte Cornet
- 13654. Laurence Lardeux
- 13655. Camille Nehring
- 13656. Luc Hatterley

- 13657. Jack Abi
- 13658. Sandra Depieretti
- 13659. Naima Ben-Mohammed
- 13660. Jean Claude Fiordarancio
- 13661. Beatrice Poussier
- 13662. Laurent Papon
- 13663. Cécile Bardin
- 13664. Audrey Demanny
- 13665. Carole Cazin
- 13666. Christian Mahieu
- 13667. Berenice Prevost
- 13668. Eric Camusard
- 13669. Elisabeth Cabrejas
- 13670. Julie Drouin
- 13671. Noémie Le Vot-Bovy
- 13672. Cécilia Stein
- 13673. Fiona Meyer
- 13674. Elizabeth Beauras
- 13675. Cate Delmer
- 13676. Sabine Heimburger
- 13677. Dj-Ncf Worldwide
- 13678. Sabine Linais
- 13679. Baptiste Le Dizes
- 13680. Chantal Desmeulle
- 13681. Sarah Picard
- 13682. Emmanuelle Falguieres
- 13683. Sandra Petitgas
- 13684. Anne Tavernier
- 13685. Sylvie Baud
- 13686. Clemence Deshors
- 13687. Camille Bertrand
- 13688. Denise Arm
- 13689. Jocelyne Drouet
- 13690. Manu Sappey
- 13691. Sophie Bouyssou
- 13692. Nadège Damian
- 13693. Arnaud Marez
- 13694. Dana Szwed
- 13695. Françoise Rembliere
- 13696. Françoise Schirmer

- 13697. Marguerite De St Julien
- 13698. Agathe Drouin
- 13699. Marie-Christine Minazzi
- 13700. Katia Baur
- 13701. Dominique Bizot
- 13702. Anne Grouvel
- 13703. Fanie Aragones
- 13704. Léa Drouet
- 13705. Marianne Mugniery
- 13706. Maryse Foured
- 13707. Michelle Lalbie
- 13708. Violene Valard
- 13709. Martine Galopier
- 13710. André Hervouet
- 13711. Marie-Claude Saulmier
- 13712. Corinne Wirtz
- 13713. Chrystele Deconinck
- 13714. Christine Costaperaria
- 13715. Sophie Claron
- 13716. Leila Hafraoui
- 13717. Chantal Sujet
- 13718. Malika Ellili
- 13719. Warda Meziane
- 13720. Florence Vento
- 13721. Bernard Roux
- 13722. Alain Reverte
- 13723. Jean François Bertin
- 13724. Jean-Christophe Terol
- 13725. Denis Mahè
- 13726. Caroline Damerval
- 13727. Sandrine Gawq
- 13728. Marie Noelle Pivault Alliot
- 13729. Olivier Vauvrecy
- 13730. Paul Dumoulin
- 13731. Christian Charpentier
- 13732. Colette Vachet
- 13733. Pernille Aidt
- 13734. Claudia Kleinschrotb
- 13735. Virginie Caillet
- 13736. Brigitte Omerzu

- 13737. Denis Alarcon
- 13738. Julian Roblin
- 13739. Anne Kron
- 13740. Martine Lariviere
- 13741. Elise Perrin
- 13742. Ingrid Obled
- 13743. Franck Aerts
- 13744. Regis Colonnello
- 13745. Berthe Py
- 13746. Véronique Pierre
- 13747. Laurence Quentin
- 13748. Aurelien Blanc
- 13749. Sophie Clonier
- 13750. Gérard Auzou
- 13751. Laurent Zimmermann
- 13752. Josée Courty
- 13753. Cristina Lacouture Boré
- 13754. Martine Launay
- 13755. Patrick Bernard
- 13756. Nathalie Gabon
- 13757. Marie Chardonneau
- 13758. Marc Bonheure
- 13759. Dinh Thi Tien
- 13760. Julie Flusin
- 13761. Marc Weingart
- 13762. Anaïs Ecuillon
- 13763. Mymy Ouahid
- 13764. Agnès Laissus
- 13765. Françoise Jaud
- 13766. Claudine Aurand
- 13767. Rémy Delville
- 13768. Josiane Muhlenbach
- 13769. Djiba Bouderbai
- 13770. Laetitia Espagna
- 13771. Jean-Marie Epitalon
- 13772. Christiane Foglia
- 13773. Edith Mediano
- 13774. Elisabeth Troussard
- 13775. Sebastien Soriano
- 13776. Chantal Cady

- 13777. Florence Valette
- 13778. François Fanche
- 13779. Nadine Roux
- 13780. Angela Almeida
- 13781. Thierry Honnons
- 13782. Alexandra Ribeiro
- 13783. Alain Beaufiles
- 13784. Cécile Courbeil
- 13785. Agnes Bonnet
- 13786. Florence Lebreton
- 13787. Sabine Deluche
- 13788. François Lesage
- 13789. Laurence Sumatra
- 13790. Valentin Bardawil
- 13791. Pascale Chancrin
- 13792. Jerome Massias
- 13793. Genevieve Romeas
- 13794. Christian Moal
- 13795. Jessica Giaconelli
- 13796. Jean Claude Sibuet
- 13797. Isabelle Bogliolo
- 13798. Martine Barelli
- 13799. Christian Lasnier
- 13800. Elias Bauguil
- 13801. Sandrine Marian
- 13802. Christel Rasmusen
- 13803. Raphaëlle Branger
- 13804. Aurélie Dubuy
- 13805. David Valancogne
- 13806. Dominique Dasse
- 13807. Olivier Blisnick
- 13808. Florence Ferracci
- 13809. Chantal Costerousse
- 13810. Hervé Noetinger
- 13811. Yves Mulot
- 13812. Marie-Bénédicte Hibon
- 13813. Helene Garcia
- 13814. Guy Leprince
- 13815. Sylvie Heneaux
- 13816. Alain Heneaux

- 13817. Lucie Jeanmaire
- 13818. Marjolaine Poulain
- 13819. Anne De Vylder
- 13820. Marleen Bernard
- 13821. Anne Jacquet
- 13822. Marie Chilou
- 13823. Gérald Eusebio
- 13824. Gregory Panisset
- 13825. Helene Garcia
- 13826. Martine Patoux
- 13827. Amor Drissi
- 13828. Marie-Laure Riffault
- 13829. Lucienne Bensaida
- 13830. Sophie Debruyne
- 13831. Gilles Castella
- 13832. Dominique Wilhelm
- 13833. Aurélie Dauvergne
- 13834. Lise Vie
- 13835. Jean Nguyen
- 13836. Christophe Palluat De Besset
- 13837. Virginie Labrousse
- 13838. Bernadette Dorsi
- 13839. Pierre Rousson
- 13840. Françoise Villardo
- 13841. Margaret Voutat
- 13842. Dan Merle
- 13843. Aurore Laurent
- 13844. Francine Lesserteur
- 13845. Michele Helleu
- 13846. Jean François Vayssettes
- 13847. Nicolas Regnacq
- 13848. Michèle Monnier
- 13849. Annie Rocher
- 13850. Patricia Colombe
- 13851. Louis Brichory
- 13852. Marie Line Augustin
- 13853. Christine Goh
- 13854. Bruno Mauguil
- 13855. Isabelle Philippe
- 13856. Didier Bourgneuf

- 13857. Gregory Fontenla
- 13858. Tine Borms
- 13859. Pina Briscas
- 13860. Gerard Boyer
- 13861. Sylvie Secerov
- 13862. Susan Coulont
- 13863. Audrey Adamek
- 13864. Marthe Marx
- 13865. Christian Randy
- 13866. Jean-Pierre Charbit
- 13867. Marie Helene Halfinger
- 13868. Jean Marie Pellissier
- 13869. Pascaline Brebion
- 13870. Jean-Marc Talonneau
- 13871. Christine Marchand
- 13872. Stephan Soumier
- 13873. Gisele Dommergue
- 13874. Sara Delbecque
- 13875. Serge North
- 13876. Béatrice Burlet
- 13877. Amandine Monnier
- 13878. Gabrielle Nenert
- 13879. Hugues Lebrun
- 13880. Catherine Heugel
- 13881. Brigitte Henry
- 13882. Cecile Piroir
- 13883. Michel Cabaret
- 13884. Martine Lattard
- 13885. Esther Abbou
- 13886. Marie-Agnès Castera
- 13887. Véronique Jacqmin
- 13888. Sophie Ratonnat
- 13889. Jean-Marc Teulade
- 13890. Eric Bérard
- 13891. Guy Marcade
- 13892. Michel Hostachy
- 13893. Mariange Leroy
- 13894. Delphine Milin
- 13895. Rose Béchu
- 13896. Olivia Draghici

- 13897. Magali Moreau
- 13898. Solange Firmin
- 13899. Rose Godet
- 13900. Pierre Vuillerod
- 13901. Cécile Sylvere
- 13902. Stephanie Texier
- 13903. Jonathan Epissard
- 13904. Florent Fancello
- 13905. Aurelien Lhomer
- 13906. Paul Klein
- 13907. Lydie Piéplu
- 13908. André Gaucher
- 13909. Bernard Laborde
- 13910. Saliha Belkhir
- 13911. Liliane Aliphath
- 13912. Gérard Meulemeester
- 13913. Jean Marie Tavernier
- 13914. Thierry Beda
- 13915. Nicolas Desbois
- 13916. Christelle Brunel
- 13917. Christophe Alexandre
- 13918. Herve Duval
- 13919. Julie Damiano
- 13920. Chrystel Primet
- 13921. Nadine Choupin
- 13922. Vera Caïs
- 13923. Eric Tizon
- 13924. Andre Vonarx
- 13925. Siour Dorothée
- 13926. Ann Parkins
- 13927. Gaëlle Estienne
- 13928. Corine Loisel
- 13929. Maryline Beau
- 13930. Ludovic Lepron
- 13931. Philippe Monsigna
- 13932. Hélène Dufour
- 13933. Bruno Vanneuville
- 13934. Carol Devarieux
- 13935. Marie Arles
- 13936. Emilie Aguekian

- 13937. Stéphanie Porcher
- 13938. Marie Hoffet
- 13939. Tiphaine Babin
- 13940. Annette Rousselot Mainguy
- 13941. Jeanne Tanham
- 13942. Florence Chagnard
- 13943. Carole Baillargeau
- 13944. Corinne Lucquin
- 13945. Florence Fragione
- 13946. Sébastien Godet
- 13947. Tristan Berthier
- 13948. Florence Mariotti
- 13949. Laetitia Viguéras
- 13950. Aline Lucas
- 13951. Nelly Danilo
- 13952. Kendrat Malitine
- 13953. Danièle Breil
- 13954. Sophie Daumas
- 13955. Marjorie Rigaud
- 13956. Severine Delong
- 13957. Claude Mintais
- 13958. Izza Berri
- 13959. Monique L'hostis
- 13960. Sandrine Cazals
- 13961. Claudine Monnier
- 13962. Jean-Pierre Darmuzey
- 13963. Martine Schmitlin
- 13964. Martine Collette
- 13965. Véronique Galand
- 13966. Frédérique Delbosc D'auzon
- 13967. Véronique Kérémián
- 13968. Patricia Wittwer
- 13969. Eric Billaud
- 13970. Nadine Abadie
- 13971. Muriel Osphare
- 13972. Eric De Rycke
- 13973. Karine Le Hecho
- 13974. Raphaële Michon
- 13975. Serge Cambien
- 13976. Sandra Manuel

- 13977. Christen Thibaud
- 13978. Cathy Biau
- 13979. Denise Loiseau
- 13980. Gérôme Pieplu
- 13981. Sylvie Da Silva
- 13982. Henri Pidoux
- 13983. Patricia Legouic
- 13984. Marlène Prudent
- 13985. Solange Amoussou
- 13986. Marie Olivia Bellenguez
- 13987. Anne Kleini
- 13988. Isabelle Dujardin
- 13989. Jean Claude Prouzet
- 13990. Matthieu Baisse
- 13991. Nelly Lassiaz
- 13992. Geneviève Bertucci
- 13993. Serge Sombia Iv
- 13994. Evelyne Donnet
- 13995. Edwige Massini
- 13996. Sylvie Spicq
- 13997. Valérie Jacquot
- 13998. Louise Cambefort
- 13999. Jean Boureau
- 14000. Yves Kus
- 14001. Joelle Levy
- 14002. Christian Cardi
- 14003. Patricia Dame
- 14004. Mariejo Pecci
- 14005. Yannick Lebranchu
- 14006. Laure Delom
- 14007. Celia Cardi
- 14008. Bertrand Danglade
- 14009. Patricia Blot
- 14010. Maria Faria
- 14011. Stanislas Troude
- 14012. Danielle Renucci
- 14013. Sabrina Marnet-Letellier
- 14014. Karine Laleu
- 14015. Maud Bouchy
- 14016. Irene Tavoschi

- 14017. Isabelle Andre
- 14018. Evelyne Durieux
- 14019. Xavier Milard
- 14020. Elisabeth Quillet
- 14021. Alain Hy
- 14022. Virginie Dubois
- 14023. Dominique Belin
- 14024. Elsa Bernardo
- 14025. Claudine Venier
- 14026. Christine Garnier
- 14027. Jenny Mele
- 14028. Marylene Lemesle
- 14029. Eric Lavorel
- 14030. Claude Delage
- 14031. Stephan Marco
- 14032. Elodie Aizier
- 14033. Kerstin Ruebenkoenig
- 14034. Jacques Colom-Y-Canals
- 14035. Maria Romeo
- 14036. Jacques Pénigault
- 14037. Michel Coutin
- 14038. Brice Lerouge
- 14039. Nadine Catz
- 14040. Jason Sottiriou
- 14041. Anne-Claire Michaut-Lebranchu
- 14042. Emilie Beziade
- 14043. Marie Dooghe-Laby
- 14044. Isabelle Antonin
- 14045. Claire Guitard
- 14046. Isabelle Bloudeau
- 14047. Laure Marie Ducasse
- 14048. Karine Grosdidier
- 14049. Marie Artaud
- 14050. Fabienne Garnier
- 14051. Valérie Landais
- 14052. Cyril Brami
- 14053. Beata Cottier
- 14054. Aude Damon
- 14055. Caroll Pustoc'h
- 14056. Herve Blampey

- 14057. Carole Prandi
- 14058. Line Cartron
- 14059. Jean-Pierre Weiss
- 14060. Louise Quere
- 14061. Aurélie Dubois
- 14062. Anna Navarro
- 14063. Christine Gaignant
- 14064. Mathilde Andreault
- 14065. Jean François Paccaud
- 14066. Alain Greck
- 14067. Catherine Cirette
- 14068. Nicolas De Vitry
- 14069. Jean-Marc Zelwer
- 14070. Hugues Dutreix
- 14071. Viviane Lefebvre
- 14072. Aneta Kierkiewicz
- 14073. Christian Lascurettes
- 14074. L'evêque Evelyne
- 14075. Ophélie Bouclier
- 14076. Michel Guillaume
- 14077. Bissi Dimitrova
- 14078. Olga Pugos
- 14079. Charles Selle
- 14080. Denis Bouret
- 14081. Line Martin
- 14082. Denis Papin
- 14083. Odile Heymès
- 14084. Rébecca Lancien
- 14085. Christine Javaloyes
- 14086. Romuald Vasseur
- 14087. Françoise Cohidon
- 14088. Aurélien Marie
- 14089. Hélène Tschamber
- 14090. Françoise Billaud
- 14091. Sandrine Casano
- 14092. François La Rosa
- 14093. Nicolas Chazal
- 14094. Angelina Pagano
- 14095. Soledad Vasque
- 14096. Nawel Leprince

- 14097. Candice Morel
- 14098. Héliane Barbedroite
- 14099. Michaëlla Mignot Boudarel
- 14100. Aurélie Gaiffe
- 14101. Samuel Guignard
- 14102. Henri Bleas
- 14103. Michel Gonzalez
- 14104. Michèle Fricker
- 14105. Patricia Boulard
- 14106. Cecile Laurant
- 14107. Laïta Dubois
- 14108. Karim Lamrihi
- 14109. Yvon Requillard
- 14110. Kamele Azri
- 14111. Benoît Morel
- 14112. Renée Claude Jeulin
- 14113. Sylviane Ricart
- 14114. Najia Bou
- 14115. Florence Andrivon
- 14116. Pascale Luberne
- 14117. Olivier Santé
- 14118. Alexandre Séné
- 14119. Sophie Prunier
- 14120. Catherine Lanes
- 14121. Charlyse Mirre
- 14122. Pierre Goursat
- 14123. Jesus Abad
- 14124. Nelly Domon
- 14125. Zaia Purificato
- 14126. Florence Rauscher
- 14127. Bruno Fournier
- 14128. Nathalie Horain
- 14129. Fabienne Dioury
- 14130. Nicolas Briant
- 14131. Geneviève Dichamp
- 14132. Max Combelles
- 14133. Pascal Chassang
- 14134. Sandrine Thiebaud
- 14135. Marion Lamiaud
- 14136. Karine Bosc

- 14137. Daphnée Lucas
- 14138. Agnès Chapelain
- 14139. Karine Froidevaux
- 14140. Catherine Montandon
- 14141. Sebastien Valax
- 14142. Jocelyn Peix
- 14143. Jacqueline Chaisson
- 14144. Claire Laurent
- 14145. Michelle Dekker
- 14146. Claire Chatelet
- 14147. Muriel Bauban
- 14148. Laura Allilouche
- 14149. Sarah Wauquiez
- 14150. Daniel Rousseau
- 14151. Florence Fargier
- 14152. Sandrine Balesdent
- 14153. Aline Leduc
- 14154. Hanne Poudens
- 14155. Pierre Randazzini
- 14156. Laurent Lê
- 14157. David Perez
- 14158. Dominique Baillon
- 14159. Christine Merli
- 14160. Joséphine Mukantagara
- 14161. Christine Baillon
- 14162. Philippe Chapon
- 14163. Odile Suys
- 14164. Marie Christine Bertin
- 14165. Eric Dolisi
- 14166. Alain Besson
- 14167. Françoise Vignoboul
- 14168. Alexandra Besse
- 14169. Jean Michel Bignier
- 14170. Patrick Labarthe
- 14171. Sophie Descamps
- 14172. Jean-Yves Malengrez
- 14173. Florence Baesel
- 14174. Cecile Pacoret
- 14175. Isabelle Starkier
- 14176. Jack Mac

- 14177. Sabine Clemens
- 14178. Catherine Francony
- 14179. Sophie Graff
- 14180. Sylvie Lamassé
- 14181. Gerard Sabbah
- 14182. Vero Tour
- 14183. Habiba Zigh
- 14184. Laurent Brossard
- 14185. Bernard Gustin
- 14186. Véronique Garon
- 14187. Françoise Nowak
- 14188. Virginie Daniel
- 14189. Patrick Disclyn
- 14190. Jeannette Quinsac
- 14191. Caroline Pressicaud
- 14192. Mickael Carlier
- 14193. Alexa Aguila
- 14194. Cécile Dran
- 14195. Stéphanie Reynaud
- 14196. Pierre Moreau
- 14197. Monique Gassmann
- 14198. Emmanuelle Couteau
- 14199. Carole Langlois
- 14200. Marie Claude Robelin
- 14201. Anne Juvanteny
- 14202. Sophie Battaglia
- 14203. Gabriel Patrick
- 14204. Jacques Bouaud
- 14205. Roselyne Capillaire
- 14206. Maud Consigny
- 14207. Nadine Resteghini
- 14208. Georges Vieilledent
- 14209. Jordan Stoessel
- 14210. Catherine Seguin
- 14211. Helene Bruchet
- 14212. Christian Rabiller
- 14213. Nicole Pavy
- 14214. Edwige Hodique
- 14215. Catherine Cornuel
- 14216. Marie José Garcia

- 14217. Agathe Seltz
- 14218. Mohamed Kraouche
- 14219. Clémence Bordet
- 14220. Sylvie Toche
- 14221. Michel Bosch
- 14222. Jackie Teston
- 14223. Veronique Murat
- 14224. Marie Baudiot
- 14225. Marie-Anne Springuel
- 14226. Jean Pierre Dubourg
- 14227. Danielle Lucie Susini Poli
- 14228. Michel Kouchner
- 14229. Alain Niquet
- 14230. Nino Tessier
- 14231. Jean-Pierre Bongard
- 14232. Martine Bonnardel
- 14233. Catherine Hyot
- 14234. Perrine Garrido
- 14235. Alexandre Mazuir
- 14236. Thomas Castillo
- 14237. Lina Nekipelov
- 14238. Sonia Sistig
- 14239. Raphael Loeb
- 14240. Tanguy Brazil
- 14241. Jean-Paul Delmon
- 14242. Pascal Dufailly
- 14243. Gerard Bader
- 14244. Constantin Nabokoff
- 14245. Antoine Calmon
- 14246. Bruno Drouet
- 14247. Etienne Menard
- 14248. Jason Roberts
- 14249. Linda Cheval
- 14250. Dominique Challande
- 14251. Alain Sainte-Marie
- 14252. Sylvie Greco
- 14253. Jean-Pierre Condat
- 14254. Christian Schmidt
- 14255. Annick Démery
- 14256. Felix Van Ditzhuijzen

- 14257. Carine Charoulet
- 14258. Danièle Bruchet
- 14259. Valerie Delaplace
- 14260. Zorba Kouaik
- 14261. Sophie Tournadre
- 14262. Sandrine Donat
- 14263. Caroline Chetreau
- 14264. Marie Bochet
- 14265. Christophe Rastoll
- 14266. Myriam Grailhe
- 14267. Geneviève Prouteau
- 14268. Daphné Cresson
- 14269. Ivanoé Masset
- 14270. Olivier Pernin
- 14271. Kris Raclet
- 14272. Carole Comte
- 14273. Jean-Paul Noland
- 14274. Eric Moulaert
- 14275. Geneviève Roussel
- 14276. Catherine Gravier Carré
- 14277. Régine Duval
- 14278. Tom Sanslerville
- 14279. Laure Demoisson
- 14280. Odile Batty
- 14281. Laetitia Bourgois
- 14282. Philippe Martin
- 14283. Valerie Linares
- 14284. Maryse Payet
- 14285. Emmanuelle Poudroux
- 14286. Lucie Houbiers
- 14287. Isabelle Marquet
- 14288. Corinne Munoz
- 14289. Laurent Kocab
- 14290. Hélène Plucain
- 14291. Pierre Ghazarian
- 14292. Sabine Isambert
- 14293. Jean Palomero
- 14294. Nicolas Mirza
- 14295. Corinne Schoch
- 14296. Marie Delalande

- 14297. Christophe Pinet
- 14298. Muriel Pa
- 14299. Philippe Ballaux
- 14300. Sylvain Milon
- 14301. Christine Mora
- 14302. Jean-Benoit Senegas
- 14303. Serge Adenot
- 14304. Martine Laisne-Olivieri
- 14305. Natanaele Chatelain
- 14306. Francine Tenoux
- 14307. Patrick Levadoux
- 14308. Franck Leclerc
- 14309. Hélène Lacheret
- 14310. Jean Pieplu
- 14311. Françoise Hecquard
- 14312. Françoise Piquet-Gauthier
- 14313. Evelyne Duboc
- 14314. Roger Chaumet
- 14315. Myriam Brassart
- 14316. Michèle Deschacht-Prévot
- 14317. Janine Viyer
- 14318. Katrin Fiebig
- 14319. Sylvie Fanucci
- 14320. Claudine Brohand
- 14321. Anne Marie Perrier
- 14322. Yolande Vidailac
- 14323. Isabelle Perollier
- 14324. François Penfentenyo
- 14325. Loïc Garnier
- 14326. Patricia Spataru
- 14327. Caroline Pedregno
- 14328. Angela Fior
- 14329. Danielle Radisson
- 14330. Françoise Quilichini
- 14331. Veronique Perraud
- 14332. Loic Perraud
- 14333. Virginie Guillaumès
- 14334. Adeline Lièvreumont
- 14335. Marius Adonai
- 14336. Martine Combeau

- 14337. Veronique Saubusse
- 14338. Evariste Gallice
- 14339. Pierre Genet
- 14340. François Schwoebel
- 14341. Savannah Groisne
- 14342. Marie-Madeleine Ramillon
- 14343. Myriam Eswclangon
- 14344. Elizabeth Gosnell
- 14345. Michael Said
- 14346. Daniel Colombet
- 14347. Alain Duprey
- 14348. Charlotte Panofré
- 14349. Jean-Pierre Didon
- 14350. Marie-Christine Ryelandt
- 14351. Anne Lavergne
- 14352. Terence Barbier
- 14353. Anne-Françoise Le Gendre
- 14354. Christelle Desestret Rosel
- 14355. Jacques Benali
- 14356. Martine Lavieville
- 14357. Griselda Montiel
- 14358. Pierre Fournier
- 14359. Hugues Royer-Adnot
- 14360. Gisèle Astori Moulin
- 14361. Brigitte Gomez
- 14362. Jean-Pierre Le Bas
- 14363. Jocelyne Robert
- 14364. Daniel Anstaett
- 14365. Régine Huc
- 14366. Florent Guret
- 14367. Cindell Florus
- 14368. Caroline Massias
- 14369. Gilbert Gasc
- 14370. Marie-Noëlle Kuhnappel
- 14371. Sandrine Chazal
- 14372. Gérald Dens
- 14373. Catherine Gasser
- 14374. Véronique Zerger
- 14375. Michel Benard
- 14376. Gilles Dubart

- 14377. Philippe Colleau
- 14378. Claude Wibaut
- 14379. Jacques Jerama
- 14380. Rodolphe De Brion
- 14381. Daniel Bord
- 14382. Laetitia Nerdeux
- 14383. Pomme Nicolle
- 14384. Pierre Verneuil
- 14385. Magali Bourgues
- 14386. Rene Genevois
- 14387. Anne Mallégol
- 14388. Joëlle Dépres
- 14389. Philippe Zerger
- 14390. Léo Hermant
- 14391. Valérie Wuillème
- 14392. Alain Thomas
- 14393. Antoine Millard
- 14394. Sylvia Babau
- 14395. Gérard Sansen
- 14396. Claude Deconfin
- 14397. Camelia Perrut
- 14398. Martine Siret
- 14399. Francoise Seillan
- 14400. Francoise Bonzi
- 14401. Marjorie Cante
- 14402. Estelle Portant
- 14403. Jean-Marc Robin
- 14404. Elisabeth Henriette
- 14405. Gini Chiavus
- 14406. Nicolas Marx-Bronner
- 14407. Roxane Ode
- 14408. Martine Marincola
- 14409. Lydia Zanatta
- 14410. Marie Nicolas
- 14411. Philippe Mayeras
- 14412. Guy Yvan
- 14413. Julie Ventre
- 14414. Michel Chauvin
- 14415. Beatrice Rouer
- 14416. Claire Lavoinne

- 14417. Maxence Ventre
- 14418. Sembel Brigitte
- 14419. Marie Jambard
- 14420. Isabelle Simon
- 14421. Julienne Bouchard
- 14422. Roger Alves
- 14423. Pierre Pezzino
- 14424. Alexandra Bedminster
- 14425. Georges Sorais
- 14426. Silvia Rico Soriano
- 14427. Cathy Guitard
- 14428. Patricia Saché
- 14429. Jean-Marc Pairraud
- 14430. Ericka Mercier
- 14431. Clara Janson
- 14432. Antonio Lopez
- 14433. Didier Bunel
- 14434. Paule Lebel
- 14435. Eliane Verite
- 14436. Cossi Lokossou
- 14437. Helene Strammiello
- 14438. Declercq Claude
- 14439. Josué Djibom
- 14440. Sybille Noblet
- 14441. Hélène Bernard
- 14442. Jacqueline Desglene
- 14443. Elena Garnier
- 14444. Christian Desglene
- 14445. Agnès Gerard
- 14446. Sandrine France
- 14447. Thérèse Arrouet
- 14448. Virginie Vincent
- 14449. Virginie Sutre
- 14450. Catherine Debever
- 14451. Hicham Behtat
- 14452. Sylvie Roussin
- 14453. Pascal Duchêne
- 14454. Anne Cardinaud
- 14455. Elena Stranskaya
- 14456. Sandrine Pardon

- 14457. Emmanuelle Meunier
- 14458. Simon Degeuser
- 14459. Karen Jardin
- 14460. Nicolas Grillat-Rondolat
- 14461. Muriel Savrot
- 14462. Annie Paillet
- 14463. Evelyne Amasse
- 14464. Gaelle Le Floch
- 14465. Florence Marmagne
- 14466. Guy Jacquin
- 14467. Marie-Christine Ratto
- 14468. Tom Deska
- 14469. Corinne Dubelly
- 14470. Grégoire Giet
- 14471. Virginie André
- 14472. Nadia Zehou
- 14473. Claude Molinier
- 14474. Josette Leclerc
- 14475. Nicole Feugere
- 14476. Brigitte Roussillon
- 14477. Jocelyne Marsolle
- 14478. Arlette Vallet
- 14479. Olivier Désiré
- 14480. Agnès Rebiere
- 14481. Pascale Désiré
- 14482. Elisabeth Jacquin
- 14483. Elisabeth Anne
- 14484. Farida Benmouffok
- 14485. Cloe Balaye
- 14486. Chantal Bronn
- 14487. Nicole Plat-Sempere
- 14488. Pascal Bouttement
- 14489. Priscille Phalippou
- 14490. Marie Doleon
- 14491. Danièle Regnier
- 14492. Bernard Bouvier
- 14493. Philippe Dubois
- 14494. Caroline Giraud
- 14495. Sylvie Oestreicher
- 14496. Catherine Aziz

- 14497. Laurent Picard
- 14498. Edwige Canton
- 14499. Uta Muth-Gervelas
- 14500. Isabelle Robin
- 14501. Astrid Guillaume
- 14502. Jean-Paul Daire
- 14503. Christophe Durand
- 14504. Marie-Ange Bally
- 14505. Sylvie Richard
- 14506. Josselin Algans
- 14507. Maryse Ramael
- 14508. Isabelle Orhan
- 14509. Jean-Louis Richard
- 14510. Alain Garenne
- 14511. Rouressol Florian
- 14512. Genevieve Andrieux
- 14513. Hervé Fournier
- 14514. Jimmy-Paul Coti
- 14515. Céline Guitteaud
- 14516. Denis Guitton
- 14517. Valérie Moreau
- 14518. Regis Groc
- 14519. Carole Coty
- 14520. Bernard Bianchi
- 14521. Olivier Lambeaux
- 14522. Christelle Patriarca
- 14523. Mathieu Barral
- 14524. Amélie Collus
- 14525. Bénédicte Renelier
- 14526. Pascal Saccavini
- 14527. Klaus Becker
- 14528. Dominique Roux
- 14529. Emmanuel Lemaire
- 14530. Eva Auguste-Étienne
- 14531. Bernard Eckhaut
- 14532. Charlotte Jeanneau
- 14533. Myriam Richaud
- 14534. Valérie Leclerc
- 14535. Richard Stemmer
- 14536. Christine Payet

- 14537. Nadine De Pover
- 14538. Sabine Mazenq
- 14539. Sandra Bally
- 14540. Marie Martine Grygorenko
- 14541. Veonique Thomas
- 14542. Valérie Gaillard
- 14543. Catherine Serafini
- 14544. Daniel Jan
- 14545. Véronique Duchesne
- 14546. Sylvie Mizael
- 14547. Sylvie Jouan
- 14548. Perrine Pernet
- 14549. Patrick Dupuy
- 14550. Emmanuel Martin
- 14551. Teresa Fallot
- 14552. Eliot Dehais
- 14553. Veronique Renaud
- 14554. Olivier Boudon
- 14555. Françoise Le Peltier
- 14556. Gérard Escuyer
- 14557. Laurent Bertet
- 14558. Charles-Louis De Kergorlay
- 14559. Noelly Gagniere
- 14560. Veronique Liégeois
- 14561. Lebrun Wenefrid
- 14562. Marie Paule Le Du
- 14563. Monique Laval
- 14564. Anne-Marie Lamboray
- 14565. Stéphane Durand
- 14566. Isabelle Wenck
- 14567. Fabrice Kalitka
- 14568. Blandine Ngembe
- 14569. Dominique Doat
- 14570. Andree Ortiz
- 14571. Anne-Marie Mathieu
- 14572. Pascal Nicolas
- 14573. Marc Contamin
- 14574. Frédéric Dyonnet
- 14575. Toulet Denis
- 14576. Lucile Roger De Campagnolle

- 14577. Dominique Lepetit
- 14578. Yveline Schneider
- 14579. Xavier Midol
- 14580. Hélène Delbé
- 14581. Maria Blackburne
- 14582. Fabrice Gaudichon
- 14583. Jp Treton
- 14584. Patricia Roldos
- 14585. Emilie Maisonneuve
- 14586. Christelle Papineau
- 14587. Claude Le Du
- 14588. Marie-Isabelle Lacombe
- 14589. Pierre-André Morey
- 14590. Aline François
- 14591. Géraldine Allemand
- 14592. Philippe Delourme
- 14593. Valerie Petit
- 14594. Alexandra Polan
- 14595. Clara Perrier
- 14596. Rodolphe Bouchard
- 14597. Olivier Richard
- 14598. Bernard Martinez
- 14599. Daniel Andreone
- 14600. Laëtitia Cauriand
- 14601. Béatrice Laplace
- 14602. Louisa Mallet
- 14603. Anne Collard
- 14604. Anne Chiles
- 14605. Agnès Bastien
- 14606. Marie Renée Jouan
- 14607. Michelle Thomas
- 14608. Lea Lefebvre
- 14609. Alice Kar
- 14610. Claudine Soulé
- 14611. Mathilde Coine
- 14612. Pascale Pertois
- 14613. Sophie Beaudeau
- 14614. Gesa Schilbach
- 14615. Claire Sénat
- 14616. Alice Borianne

- 14617. Marie Therese Brandelet
- 14618. Severine Toupin
- 14619. Gilles Martin
- 14620. Claire Robillot
- 14621. Jean-Michel Lafont
- 14622. Catherine Royer
- 14623. Francine Foutot
- 14624. Stanislas De Gineste
- 14625. Christian Guittet
- 14626. Lucien Dornier
- 14627. Guilaine Latron
- 14628. Benoît Thévenot
- 14629. Aurélie Simon
- 14630. Karina Loureiro
- 14631. Danièle Goalic
- 14632. Florent Thuard
- 14633. Jean-Marc Rauscher
- 14634. Jean-Claude Calas
- 14635. Jean-Marc Manzi
- 14636. Johanna Monteil
- 14637. Ursel Weber
- 14638. Yves Pollin
- 14639. Brigitte Bazin
- 14640. Alban Pernet
- 14641. Michel Avaro
- 14642. Will Clijsen
- 14643. Nicolas Louth
- 14644. Guillaume Attewell
- 14645. Ines Thuault
- 14646. Marie-Paule Bodin
- 14647. Pascal Roussel
- 14648. Olivier Salmon-Palmesani
- 14649. Rosanne Mondini
- 14650. Cécile Coquerel
- 14651. Marie-Blanche Audollent
- 14652. Bernadette Chaumont
- 14653. Jeanne Marie Anglès
- 14654. Samir Bensalem
- 14655. Patrice Tassart
- 14656. Isabelle Foreau

- 14657. Françoise Valo
- 14658. Sylvie Fattier
- 14659. Nathalie Clavaud
- 14660. Richard Lefebvre
- 14661. Perinelle Olenka
- 14662. Sandrine Segado
- 14663. Valérie Petey
- 14664. Christelle Jousain
- 14665. Jean Luc Rimey Meille
- 14666. Catherine Mayer
- 14667. Patrice Ranucci
- 14668. Bruno De Saint Chaffray
- 14669. Claire Hurpeau
- 14670. Ghislaine Adam
- 14671. Daniele Hechinger
- 14672. Martin Geneviève
- 14673. Sophie Louchet
- 14674. Jean Olhagaray
- 14675. Jean-Philippe Godin
- 14676. Agnès Voge
- 14677. Loïc Lyard
- 14678. Paul Adam
- 14679. Timothy Bolton-Milhas
- 14680. Brigitte Grienberger
- 14681. Jérôme Tomasi
- 14682. Denis Pasques
- 14683. Stéphane Sergent
- 14684. Bernard Meyer
- 14685. Virginie Macé-Daniel
- 14686. Pascal Floyrac
- 14687. Sebastien Malfidano
- 14688. Alain Thierry
- 14689. Anne-Marie Gallo-Chollon
- 14690. Agnès Marmorat
- 14691. Karine Tesson
- 14692. Nicolas Decroux
- 14693. Nadine Sanchez
- 14694. Catherine Tarel
- 14695. Emmanuel Rodriguez-Perez
- 14696. Franck Davy

- 14697. Marie Begassat
- 14698. Claude Drouillard
- 14699. Céline Pénot
- 14700. Émilie Diomandé
- 14701. Philippe Michel
- 14702. Marlene Alger
- 14703. Éric Lemoine
- 14704. Dominique Christ
- 14705. Isabelle Defrance
- 14706. Cyril Raynal-Benoit
- 14707. Guillaume Laplane
- 14708. Anne-Marie Imbert
- 14709. Karine Pluot
- 14710. Annabelle Glaudel
- 14711. Laetitia Tanham
- 14712. Helene Sanial
- 14713. Jean-Luc Metzdorf
- 14714. Eric Falcon
- 14715. Monique Aignan
- 14716. Marina Fursova
- 14717. Nathalie Duriez
- 14718. Laurie Clement
- 14719. Emmanuelle Delcros
- 14720. Lauraine Panaye
- 14721. Anne Bonnefond
- 14722. Laurent Teste
- 14723. Pascale Ritter
- 14724. Elisabeth Cogné
- 14725. Vincent Rosier
- 14726. Mathilde Lambert
- 14727. Isabelle Lancien
- 14728. Edgar Aicardi
- 14729. Bertin Mege
- 14730. Céline Robert
- 14731. Françoise Marzin
- 14732. Julie Dupont
- 14733. Elisabeth Authélet
- 14734. Elodie Cachet
- 14735. Alain Bourgeois
- 14736. Muriel Benitah

- 14737. Etienne Kast
- 14738. Agnès Wasser
- 14739. Michel Sauliere
- 14740. Nathalie Zimpfer
- 14741. Valentine Carre
- 14742. Jacques Faure
- 14743. Pierre Merle
- 14744. Ribana Garbarino
- 14745. Xavier Garbarino
- 14746. Alain Clement
- 14747. Jean-Marie Drevet
- 14748. Clara Penaguilla
- 14749. Anne-Claire Renault
- 14750. Lise Guilbert-Codde
- 14751. Gilles Procope
- 14752. Michel Schmid
- 14753. Liliane Guitton
- 14754. Jann Halexander
- 14755. Marie Afonso
- 14756. Pauline Caraës
- 14757. Silvia Patricolo
- 14758. Dominique Maire
- 14759. Claire Cantenot
- 14760. Loïc Bouthors
- 14761. Claude Styliia
- 14762. Michel Toula
- 14763. Marina Maire
- 14764. Danielle Pichelin
- 14765. Joel Penaguilla
- 14766. Corinne Bruzzese
- 14767. Claudette Fittipaldi
- 14768. Daniel Reynier
- 14769. Nubia Molina
- 14770. Annie Arpin
- 14771. Sandrine Roubenne
- 14772. Maël Abdelhak
- 14773. Dominique Odin
- 14774. Anne Hévin
- 14775. Vero Baudelaire
- 14776. Laurence Busquere

- 14777. Marie-Guyty Nouri
- 14778. Cécile Heymans
- 14779. Olivier Duboc
- 14780. Hedy Aguercif
- 14781. Severine Lenogue
- 14782. Cyrille Rives
- 14783. Nathalie Inbona
- 14784. Lise Jacquet
- 14785. Nathalie Damartin
- 14786. Sabine Bouthors
- 14787. Micheline Sanpeur
- 14788. Edward Magnaldo
- 14789. Lionel Gentili
- 14790. Christel Pellicier
- 14791. Frédéric Facila
- 14792. Evelyne Chavanon
- 14793. Marie Thérèse Buendia
- 14794. Marie Danes
- 14795. Cristelle Noiseau
- 14796. Marie Gabella
- 14797. Annie Jacquet
- 14798. Alicia Fest
- 14799. Caroline Bonnard
- 14800. Alexis Diaz
- 14801. Marc Lelievre
- 14802. Sung-Bok Leitner
- 14803. Philippe Heurtier
- 14804. Danielle Nègre
- 14805. Enora Goyet
- 14806. Ksenia Turlakova
- 14807. Marie-Gabrielle Lequoque
- 14808. Sosso Delattre
- 14809. Hugo Reyne
- 14810. Christelle Long
- 14811. Hadrien Urbain
- 14812. Sabrina Riss
- 14813. Eric Laroche
- 14814. Françoise Cuvilliez
- 14815. Nathalie Assire Mendes Caseiro
- 14816. Olivier Besnault

- 14817. Daniel Boutavin
- 14818. Christine Berthout
- 14819. France Soude
- 14820. Laurence Gasc
- 14821. Marc Semin
- 14822. Francoise Reynaud
- 14823. Emmanuel Miege
- 14824. Marc Bertet
- 14825. Christophe Dune
- 14826. Suzan Erkalp
- 14827. Audrey Furia
- 14828. Sébastien Jouinot
- 14829. Pauline Venet
- 14830. Celia Ronco
- 14831. Annick Durand
- 14832. Fernanda Pereyra
- 14833. Michele Lenoble
- 14834. Pascale Mauny
- 14835. Jean Paul Guiot
- 14836. Annie Marchand
- 14837. Catherine Vanier
- 14838. Olivier Andrès
- 14839. Regine Lesieur
- 14840. Marion Acker
- 14841. Laurence Iozzia
- 14842. Alexandra Coin
- 14843. Eveline Costey
- 14844. Mireille Latreille
- 14845. Pascal Allesina
- 14846. Pascal Sauvage
- 14847. Hélène Missotte
- 14848. Coste Sophie
- 14849. Fabrice Uriot
- 14850. Bruno Piccioli
- 14851. Maxime Regamey
- 14852. Argitxu Esain
- 14853. Jean-Louis Kubski
- 14854. Patrick Lelievre
- 14855. Jean-Claude Suian
- 14856. Gilles Borg

- 14857. Jean-Paul Dubernet
- 14858. Bernard Bondis
- 14859. Guillaume Viricel
- 14860. Liliane Boileau
- 14861. Cécile Claveirole
- 14862. Olivier Raynal
- 14863. Danielle Neyret
- 14864. Anaïse Niaux
- 14865. Catherine Ernoult
- 14866. Charles Zamia
- 14867. David Palous
- 14868. Marie Aimee Buenerd
- 14869. Christophe Mathieu
- 14870. Roger Claereboudt
- 14871. Bermond Cecile
- 14872. Perrine Lequai
- 14873. Jean-Michel Jutzeler
- 14874. Pascal Marigliano
- 14875. Patrick Bonnet
- 14876. Sophie Bouquerel
- 14877. Gerard Thomas
- 14878. Christelle Alexandre
- 14879. Stephanie Jacquet
- 14880. Stéphanie Roucel
- 14881. Pierre Heng
- 14882. Nicole Bourdais
- 14883. Audrey Faucob
- 14884. Shama Marlin
- 14885. Sylvie Catala
- 14886. Cécile Gapesu
- 14887. Audrey Grémiaux
- 14888. Vanlerberghe Marie
- 14889. Charles Richer
- 14890. Patrice Marascia
- 14891. Marie-Agnès James
- 14892. Colette Simone Fagu
- 14893. Sacha Siksik
- 14894. Laurine Fleury
- 14895. Claire Le Roux
- 14896. Hervé Buzzolini

- 14897. Franck Muffat-Méridol
- 14898. Sylvie Pain
- 14899. Victoria Paolantoni
- 14900. Florimond Dal Zotto
- 14901. Nathalie Bartholomé
- 14902. Audrey Galland
- 14903. Martine Delrue
- 14904. David Muscat
- 14905. Maryline Papaix
- 14906. Manuel Rengel
- 14907. Andre Castagnero
- 14908. Fabrice Pernin
- 14909. Ramine Hachemian
- 14910. Florence Dupuy
- 14911. Jacques Mathon
- 14912. Jean-Pierre Nadal
- 14913. Jean-Luc Boyaval
- 14914. Benedicte Leclercq
- 14915. Nicole Clavero
- 14916. Elizabeth Casanova
- 14917. Jacques Abrell
- 14918. Lionel Gracindo
- 14919. Thierry Charrondière
- 14920. Stéphanie Garrigos
- 14921. Philippe Lalik
- 14922. Georges Aubanel
- 14923. India Carre-Gourdin
- 14924. Helene Lacourt-Cabrolier
- 14925. Laurent Legendre
- 14926. Nadine Paquet
- 14927. Fabien Fert
- 14928. Stephanie Roy
- 14929. Sandrine Caffar
- 14930. Élisabeth Klein
- 14931. Dan Charles Dahan
- 14932. Yolaine Bobb
- 14933. Manuela Goes
- 14934. Xavier Orfeuvre
- 14935. Michel Leyval
- 14936. Martine Planchenaut

- 14937. Bruno Broucke
- 14938. Jean-Sylvestre Moretti
- 14939. Philippe Van Rensbergen
- 14940. Pascal Leclercq
- 14941. Jocelyne Protin
- 14942. Valerie Bossus
- 14943. Michèle Lerolle
- 14944. Hélène Graftieaux
- 14945. Yves Solliec
- 14946. Antony Lao
- 14947. Marion Petitdemange
- 14948. Sandrine Robert
- 14949. Célia Ingouf
- 14950. Florence Bloch
- 14951. Annick Guinchard-Alili
- 14952. Maryline Couëllan
- 14953. Thierry Saes
- 14954. Beatrice Vibert
- 14955. Severine Lesieur
- 14956. Mitaine Sandra
- 14957. Jacqueline Lepetit
- 14958. Tatiana Sabbague
- 14959. Ginette Bruchon
- 14960. Jakina Laget
- 14961. Marie Delbeke
- 14962. Yveline Lanier
- 14963. Antoinette Perbal
- 14964. Patrick Patinier
- 14965. Jill Kirk
- 14966. Ghislaine Bournez
- 14967. Sylvie Garoche
- 14968. Sandrine Thouron
- 14969. Sylvie Latrubesse
- 14970. Yakoute Alibey
- 14971. Anne-Cécile Marquis
- 14972. Sébastien Renard
- 14973. Sandrine Dubois
- 14974. Astrid Pauly
- 14975. Valérie Graftieaux
- 14976. Fanny Risacher

- 14977. Didier Illouz
- 14978. Veronique Bourdin
- 14979. Inge Rouvroy
- 14980. Christiane Coradin
- 14981. Corinne Bousser
- 14982. Sonia Mehal
- 14983. Nadine Bosc
- 14984. Mazuel Anna
- 14985. Nicole Aubert
- 14986. Romain Damiano
- 14987. Bruno Appel
- 14988. Nicolas Monnin
- 14989. Nathalie Lptre
- 14990. Catherine Jeyakumar
- 14991. Horace Vernet
- 14992. Marie Odile Dalud
- 14993. Christiane Gauze
- 14994. Sylvie Piochelle
- 14995. Laurent Rafignon
- 14996. Gilles Leroux
- 14997. Mailene Bosshard
- 14998. Marion Jublier
- 14999. Emmanuelle Carrad
- 15000. Jean Michel Paillere
- 15001. Monique Marbach
- 15002. Christian Rousseau
- 15003. Christian Péchet
- 15004. Bruno Veber
- 15005. Eric Dornez
- 15006. Jean Louis Giroid
- 15007. Christiane Charrier
- 15008. Jean-Christophe Magnon
- 15009. François Clément
- 15010. Amandine Forget
- 15011. Linda Kuhn
- 15012. Patricia Mitton
- 15013. Valérie Petit
- 15014. Marie Catherine Menozzi
- 15015. Chantal Dufief
- 15016. Bernard Salmon

- 15017. Alex Pscheidt
- 15018. Marielle Nechi
- 15019. Patrick Schmitt
- 15020. Aurélie Piat
- 15021. Isabelle Gallot
- 15022. Jean Pierre Gauthier
- 15023. Marianne Negrel
- 15024. Daniel Lardy
- 15025. Laure Desbordes
- 15026. Jean-Michel Sabia
- 15027. Jean-Charles Roussel
- 15028. Pascal Christin
- 15029. Marie Cor
- 15030. Elvis Thomas
- 15031. Claude Jousain
- 15032. Jean Philippe Richard
- 15033. Damuen Barbeau
- 15034. Nicolas Eberle
- 15035. Christian Coulmain
- 15036. Jean Marie Schneider
- 15037. Philippe Roussel
- 15038. Kinga Kosyl
- 15039. Martine Olivier
- 15040. Diana Boteva
- 15041. Florence Legentil
- 15042. Samuel Coupey
- 15043. Jean Claude Juhel
- 15044. Kevin Ellis
- 15045. Peter Vizard
- 15046. Anne De Sousa
- 15047. Sophie Lecicq
- 15048. Michel Prothon
- 15049. Thomas Garicoitz
- 15050. Chantal Clamaron
- 15051. William Waisse
- 15052. Gisèle Rédiger
- 15053. Odile Vidal
- 15054. Pierre Buenerd
- 15055. Jacques Nicolas
- 15056. Takaria Hauata

- 15057. Philippe Harmat
- 15058. Claire Pimenta
- 15059. Martine Crespo
- 15060. Luc Cuinet
- 15061. Grégoire Michel
- 15062. Laurent Kubiak
- 15063. Jean-Claude Perreard
- 15064. Chantal Antona
- 15065. Patrick Pelissier
- 15066. Michelle Berger
- 15067. Valéry Van Gorkum
- 15068. Charlotte Vacheron
- 15069. Evelyne Chapron
- 15070. Laura Ortiz-Rouzé
- 15071. Ga-Young Lee
- 15072. Guillaume Dumas
- 15073. Galya Duboul-Asenova
- 15074. Carole Plassard
- 15075. Catherine Banon
- 15076. Sylvie Nappi
- 15077. Romain Capelli
- 15078. Sabine Garrigues
- 15079. Jeanne-Marie Massot
- 15080. Françoise Tallio
- 15081. Laurence Roudiere
- 15082. Philippe Jacob
- 15083. Claude Berard
- 15084. Pierre Salagnac
- 15085. Isabelle Crouzet
- 15086. Huguette Morosinotto
- 15087. Laurence Marmot
- 15088. Pierre Crozat
- 15089. Nadège Dauga
- 15090. Véronique Moriot
- 15091. Pierre Bécheret
- 15092. Corine Meunier
- 15093. Florence Brand
- 15094. Morgane Dubouays
- 15095. Frederique Barber
- 15096. Isabelle Cid

- 15097. Cédric Baeza
- 15098. Thierry Dussauge
- 15099. Paule Videau
- 15100. Evelyne Tournaud
- 15101. Jean-Luc Stachura
- 15102. Paule Molinari
- 15103. Jany Levecq
- 15104. Gwen Neveu
- 15105. Eve Nuzzo
- 15106. Catherine Lichtenauer
- 15107. Marie-Laure Guegan
- 15108. Sandrine Schwab
- 15109. Katy Vano
- 15110. Philippe Patois
- 15111. Fabien Folliard
- 15112. Emmanuelle Thomassey
- 15113. Marylise Delcourt
- 15114. Claire Cassanet
- 15115. Gema Pazos
- 15116. Ellen Clauss
- 15117. Doriane Grandrie
- 15118. David Venturini
- 15119. Freddy Lariviere
- 15120. Yannick Raclot
- 15121. Sebastien Roque
- 15122. Anne-Gaëlle Beucher
- 15123. Farida Dib
- 15124. Claire Mariot
- 15125. Dominique Nuges
- 15126. Maryse Verdier
- 15127. Laura Chauvin
- 15128. Ghislaine Tardieu
- 15129. Nadia Amri
- 15130. Annie Dumait
- 15131. Elisabeth Araujo
- 15132. Marlène Vallon
- 15133. Agnes Demaistre
- 15134. Elodie Dantard
- 15135. Christelle Chollet
- 15136. Jean Pierre Marquer

- 15137. Sabine Romana
- 15138. Eddy Louis
- 15139. Jean Girardon
- 15140. Solenn Le Noan
- 15141. Luce Tournillac
- 15142. Martine Vallon
- 15143. Olivier Degueldre
- 15144. Marie Werlé
- 15145. Thomas Zasso
- 15146. Sarah Perono
- 15147. Abilio-José Da Silva
- 15148. Julien Jouan
- 15149. Guillaume Large
- 15150. Casimir Fajfer
- 15151. Jean-Marie Tessier
- 15152. Denise Dantard
- 15153. Jacques Le Sausse
- 15154. Guy Peytavi
- 15155. Angélique Huguin
- 15156. Michele Ballario
- 15157. Gaynaël Stricher
- 15158. Christine Guillaudeux
- 15159. Richard Rodriguez
- 15160. Arnaud Verrier
- 15161. Muriel Gatty
- 15162. Jean-Yves Gicquel
- 15163. Cilia Chlimper
- 15164. Florence Bessy
- 15165. Béatrice Benessis
- 15166. Jerome Monier
- 15167. Zoon Vergos
- 15168. Benjamin Halay
- 15169. Raphaëlle Romana
- 15170. Jack Gapin
- 15171. Mélanie Morlighem
- 15172. Ana-Bella Olivier
- 15173. Juliette Chabannay
- 15174. Sophie Amand
- 15175. Sylvie Dautriche
- 15176. Emmanuel Lefebvre

- 15177. Gerald Souchet
- 15178. Régis Pluchet
- 15179. Sophie Dubois
- 15180. Anne Bernardy
- 15181. Jean Michel Valentini
- 15182. Juliette Jarmoszko
- 15183. Dominique Girelli
- 15184. Michel Baghi
- 15185. Marie Isabelle Mougenot
- 15186. Anne Murat
- 15187. Yves Pithois
- 15188. Christophe Bétard
- 15189. Tarik Housse
- 15190. Etienne Bertrand
- 15191. Raphaël Mercier
- 15192. Laurent Grenier
- 15193. Marie Caulliez
- 15194. Evelyne Benoist
- 15195. Fabrice Megrot
- 15196. Myriam Soldati
- 15197. Mélanie Kleiber
- 15198. Hélène Demaistre
- 15199. Carole Contre
- 15200. Ariane Miette
- 15201. Annick Jaindl
- 15202. Claudine Jeunesse
- 15203. Martine Margontier
- 15204. Yoann Richard
- 15205. Michele Mauduit
- 15206. Line Leroy
- 15207. Claire Ehrhard
- 15208. Géraldine Petiot
- 15209. Jean-Jacques Tristani
- 15210. Anne Salonia
- 15211. Michelle Sorbadere
- 15212. Apoline Vigne
- 15213. Dorian Dozolme
- 15214. Francois Aguerre
- 15215. Marie-José Munier
- 15216. Jacqueline Mendiburu

- 15217. Jean-Marie Berteloot
- 15218. Guylaine Godebout
- 15219. Michel Pignon
- 15220. Thierry Bouron
- 15221. Noubar Afeyan
- 15222. Isabelle Soson
- 15223. Christian Bonjour
- 15224. Sylvie Gatta
- 15225. Sylvain Philoflore
- 15226. Sabine Robert Noyon
- 15227. Odile Surrault
- 15228. Alain Caÿte
- 15229. Emeline Dorey
- 15230. Cyril Allouard
- 15231. Micheline Acke
- 15232. Christophe Dumas
- 15233. Laurence Girard
- 15234. Eve Telega
- 15235. Valérie Lowit
- 15236. Maïté Droesch
- 15237. Erika Aubry
- 15238. Jacqueline Charvet
- 15239. Delphine Vitoux
- 15240. Cedric Souchet
- 15241. Anne Didier
- 15242. Maryvonne Gautier
- 15243. Rina Marsot
- 15244. Jean-François Bathelier
- 15245. Elisabeth Jarre
- 15246. Diane Bois
- 15247. Gigi Millet
- 15248. Chantal Assier
- 15249. Cathy Georget
- 15250. Manu Fosse
- 15251. Raymond Molon
- 15252. Fabienne Rigallaud
- 15253. David Chassery
- 15254. Robert Corsand
- 15255. Maxellende Doris
- 15256. Jacques Rossigneux

- 15257. Marie Olifant
- 15258. Isabelle Martin-Béguery
- 15259. Giuliano D'angiolini
- 15260. Josette Chenevez
- 15261. Stéphanie Cabaret
- 15262. Anne Roffidal
- 15263. Isabelle De Rémacle
- 15264. Josiane Maurin
- 15265. Emmanuelle Legros
- 15266. Léa Sham's
- 15267. Florence Laureau
- 15268. Damien Laureau
- 15269. Nathalie Barraux
- 15270. Jérôme Lamiable
- 15271. Catherine Zorzi
- 15272. Laurence Savini
- 15273. Magali Gondal
- 15274. Frédéric Dolbeau
- 15275. Amin Lebsir
- 15276. Lucy Debernard
- 15277. Jacques Maugars
- 15278. Dana Steinbrück
- 15279. Claire Matricon
- 15280. Christine Schrempp
- 15281. Corinne Mayer
- 15282. Jocelyne Delafosse
- 15283. Anne Clavier
- 15284. Michel Senay
- 15285. Philippe Pi
- 15286. Catherine Willis
- 15287. Geneviève Bonnet
- 15288. Pascaline Robin
- 15289. Jean Francois Courcelle
- 15290. Christophe Lenault
- 15291. Philippe Conil
- 15292. Alexandra Corsand
- 15293. Corinne Delepaut
- 15294. Jean-Pierre Meeschaert
- 15295. Astrid Accarie
- 15296. Catherine Garde

- 15297. Marie Boiteau
- 15298. Fabienne Muzi
- 15299. Charles Van Praet
- 15300. Sophie Tournaire
- 15301. Dorothée Lopes
- 15302. Alfred Aragones
- 15303. Christiane Joseph
- 15304. Laetitia Brandy
- 15305. Élyane Galan
- 15306. Remy David
- 15307. Valérie Faghéon
- 15308. Regina Laurent
- 15309. Sandrine Dubois
- 15310. Rachel Bonnet-Forini
- 15311. Éric Mourniac
- 15312. Marlies Gerner
- 15313. Marc Larue
- 15314. Anne Benassouli
- 15315. Isabelle Heberle
- 15316. Suzanne Rodriguez
- 15317. Delphine Roumégoux
- 15318. Anisika Andru
- 15319. Vincent Loilier
- 15320. Fabienne Wioska
- 15321. Marie-Noelle Welté
- 15322. Angel Sindou
- 15323. Jacques Boulegon
- 15324. Didier Clerc
- 15325. Agnès Fernandez
- 15326. Pascal Pajaud
- 15327. Jean-Pierre Simonin
- 15328. Cameron Vallejo
- 15329. Fouade Kermiche
- 15330. Marie Ravizé
- 15331. Beatrice Marionnet
- 15332. Rene Martin
- 15333. Roselyne Moutousamy
- 15334. Bruno Verrier
- 15335. Patricia Larralde
- 15336. Alice Lalloum

- 15337. Anne-Gaelle Peauger
- 15338. Nelly Maudet
- 15339. Madeleine Alfocea
- 15340. Monique Obled
- 15341. Jean Christophe Pinglot
- 15342. Matthieu Richard
- 15343. Josiane Savarési
- 15344. Nathalie Vortemann
- 15345. Alysse Majchrzak
- 15346. Mireille Philippe
- 15347. Reynald Rivart
- 15348. Joel Lepinoux
- 15349. Cédric Parinello
- 15350. Didier Prevel
- 15351. Rose Marie Samain
- 15352. Elise Carle
- 15353. Bernard Salain
- 15354. Thierry Mimot
- 15355. Mireille Mimot
- 15356. Emilie Goutiere
- 15357. Daniel Signolet
- 15358. Marianne Perin
- 15359. Evelyne Salem
- 15360. Chantal Mariette
- 15361. Vincent Dezeuze
- 15362. Bruno Lapostat
- 15363. Patrice Duflaut
- 15364. Aurélie Bertrand
- 15365. Micheline Buffard
- 15366. Philippe Ropert
- 15367. Anne-Line Beaufils
- 15368. Véronique Dieudonne
- 15369. Jessica Labbe
- 15370. Louenn Calaydjian
- 15371. Dominique Bertou
- 15372. Marié Christine Reculard
- 15373. Lola Dubech
- 15374. Annie Rochereau
- 15375. Sandrine Gaignard
- 15376. Ludovic Fialaix

- 15377. Paul Chemineau
- 15378. Françoise Irlande
- 15379. Amélie Launay
- 15380. Daniel Kuster
- 15381. Odile Frote
- 15382. Carole Paka
- 15383. Evelyne Chéné
- 15384. Marie Claude Legot
- 15385. Eliane Gardan
- 15386. Elvire Trojaola
- 15387. Lyvia Combe
- 15388. Karim Mhedden
- 15389. Anne Lambert
- 15390. Jonathan Gasnier
- 15391. Olivier Moret
- 15392. Stéphanie Peyrou
- 15393. Catherine Lauriot
- 15394. Anaïs Reznicek
- 15395. Bernard Delzttre
- 15396. Catherine Magnier
- 15397. Cédric Chemin
- 15398. Myriam Cazalet
- 15399. Éric Argant
- 15400. Celiane Brami
- 15401. Jacqueline Lainé
- 15402. Stéphane Hébert
- 15403. Ghislaine Vidaud
- 15404. Victor Campos
- 15405. Brigitte Payen
- 15406. Christine Cam
- 15407. Nicolas Faucher
- 15408. Rozenn Nicol
- 15409. Michael Hejdarov
- 15410. Mayotte Patron
- 15411. Armelle Poumailloux
- 15412. Sylvain Guyonneau
- 15413. Christelle Libert
- 15414. Dominique Duple
- 15415. Anne Véronique Pelletier
- 15416. Pierre Epivent

- 15417. Thierry Favier
- 15418. Pierre Chappuis
- 15419. Stephane Brami
- 15420. Mathilde Pin
- 15421. Celine Musset
- 15422. Laurence Castes
- 15423. Laure Bligny
- 15424. Nathalie Grall
- 15425. Colette Hernandez
- 15426. Patricia Michel
- 15427. Monique Viallet-Dopont
- 15428. Yves Laurencot
- 15429. Aude Depouhon
- 15430. Anita Jouan
- 15431. Sylvie Martin
- 15432. Nathalie Jusseaume
- 15433. Pia De Compiègne
- 15434. Leonard Terrasson
- 15435. Veerle Verbeeck
- 15436. Danielle Maurin
- 15437. Nadia Hantali
- 15438. Marianne Blumenthal
- 15439. Claire Desvignes
- 15440. Marie Guillore
- 15441. Thierry Cadoret
- 15442. Jeremy Bretteville
- 15443. Malika Azouaou
- 15444. Maureen Underwood
- 15445. Marie Pujar
- 15446. Odette Guénault
- 15447. Patrice Grosier
- 15448. Nicole Godillon
- 15449. Claudine Aulen
- 15450. Jean Philippe Randier
- 15451. Marilene Hulin
- 15452. Mimi Bressy
- 15453. Laurent De Nadai
- 15454. Béatrice Perret
- 15455. Didier Catalan
- 15456. Violaine Arthaud

- 15457. Monique Mercier
- 15458. Cornelia Kaslin
- 15459. Thierry Parnaud
- 15460. Michelle Thonnel
- 15461. Michele Avaro
- 15462. Annie Mortier
- 15463. Isabelle Girard
- 15464. Marlène Chardes
- 15465. Delphine Jouan
- 15466. Soraya Jourdier
- 15467. Emma Cambe
- 15468. Betty D'aussaguel
- 15469. Caroline De Lasbordes
- 15470. Nathalie Chagot
- 15471. Olivier Marzullo
- 15472. Marie Valette
- 15473. Claudia Gauer Jung
- 15474. Jannick Pittet
- 15475. Brice Baumann
- 15476. Mathieu Mattone
- 15477. Katy Druart
- 15478. Florence De Haro
- 15479. Philippe Chervet
- 15480. Anne Marie Chervet
- 15481. Johann Daclin
- 15482. Luc Stoup
- 15483. Eric Besseyre
- 15484. Michel Arcache
- 15485. Loic Hervagault
- 15486. Iryna Bernard
- 15487. Marian Evans
- 15488. Johannes Roos
- 15489. Karen Boetschi
- 15490. Francis Denekre
- 15491. Véronique Meyer
- 15492. Elsa Trochel
- 15493. Florent Poirier
- 15494. Julie Moline
- 15495. Gwendoline Chevalier
- 15496. Jean-Jacques Lainey

- 15497. Roland Hélié
- 15498. Isabelle Palisseaux
- 15499. Jean-Pierre Godel
- 15500. Manon Saurel
- 15501. Marie Cejalvo
- 15502. Virginie Rouffignac
- 15503. Olivier Rognon
- 15504. Marie Vert
- 15505. Jackie Melou
- 15506. Francoise Lecomte
- 15507. Jean-François Hème
- 15508. Alice Leguay
- 15509. Xavier Gallone
- 15510. Luisa Angius
- 15511. Élisabeth Fally
- 15512. Julie Eleaume
- 15513. Jean-Christophe Monet
- 15514. Stéphanie Likhiyi
- 15515. Laetitia Vene
- 15516. Muriel Esposito
- 15517. Aurélien Monnet
- 15518. Guillaume Brisset
- 15519. Eléonore Mariani
- 15520. Isabelle Hocquemiller
- 15521. Jean-Pierre Le Pabic
- 15522. Florence Big
- 15523. Jean-François Cavalier
- 15524. Marina Beaulieu
- 15525. Chantal Menager
- 15526. Nicolas Roudier
- 15527. Christian Gerardin
- 15528. Grosjean Chantal
- 15529. Yannick Padeloup
- 15530. Valerie Langlois
- 15531. Marc Di Francesco
- 15532. Jean-Luc Réjault
- 15533. Griselda Laroche
- 15534. Morgan Lechat
- 15535. France Faure
- 15536. Brigitte Mercier Ruquet

- 15537. Michèle Feron
- 15538. Catherine Lemaire Germain
- 15539. Michel Clergeot
- 15540. Sophie Volatier
- 15541. Nelly Raymond
- 15542. Laurent Radel
- 15543. Laetitia Poussard
- 15544. Nadine Guizard
- 15545. Fanny Egraz
- 15546. Philippe Curien
- 15547. Thierry Le Sonn
- 15548. Chesseret Marie
- 15549. Lizz Mammoliti
- 15550. Charlotte Wallut
- 15551. Marie Santorin
- 15552. Aude Barraud
- 15553. Benoit Kowalski
- 15554. Stephane Gerard
- 15555. Marie Bertiaux
- 15556. Carla Kewley
- 15557. Nathalie Clavilier
- 15558. Amaya Carrau
- 15559. Jean Rémi Coulon
- 15560. Julien Beau
- 15561. Yves Garreau
- 15562. Stéphanie Camara
- 15563. Sophie Schopp
- 15564. Christian Thene
- 15565. Robin Cisneros
- 15566. Liliane Taddei
- 15567. Daniel Cesaroni
- 15568. Marie-Clotilde Hemery
- 15569. Déborah Martinez
- 15570. Cedric Etchegaray
- 15571. Dominique Schmitt
- 15572. Pascal Saint Alary
- 15573. Josette Aubry
- 15574. Pierre-Yves Dommerc
- 15575. Stéphanie Hanne
- 15576. Géraldine Balanche-Jacquet

- 15577. Christelle Amblard
- 15578. Eric Lacarte
- 15579. Isabelle Moncoudiol
- 15580. Josine Mougeolle
- 15581. Franck Ogier
- 15582. Dominique Thomassin
- 15583. Christine Moussot
- 15584. Marcel Guillevic
- 15585. Aliette Bouvier
- 15586. Denise Guillevic
- 15587. Laurence Couriol
- 15588. Catherine Denis
- 15589. Céline Bordage
- 15590. Sophie Baron
- 15591. Julien Rogeon
- 15592. Chantal Huot De Saint Albin
- 15593. Marie-Pierre Fernandez
- 15594. Carole Szwarc
- 15595. Francois Raison
- 15596. Karine Caffet
- 15597. Bernard Wittmann
- 15598. Marilyn Igau
- 15599. Alice Rouillon
- 15600. Philippe Benoist
- 15601. Magali Raymond
- 15602. Dominique Godin
- 15603. Frederic Mroczka
- 15604. Carol Viel
- 15605. Giraud Mireille
- 15606. Sophie Lesaint
- 15607. Frantiska Vigne
- 15608. Odile Castellani
- 15609. Sylvie Sarrau
- 15610. Cécile Carter
- 15611. Agnes Bos
- 15612. Karine Duncat
- 15613. William Brandin
- 15614. Florent Maynard
- 15615. Michèle Himbert
- 15616. Yannick Tallet

- 15617. Samuel Tran
- 15618. Flora Glouko
- 15619. Françoise Bardes
- 15620. Joëlle Jausserand
- 15621. Dominique Janvier
- 15622. Maiwenn Courbot
- 15623. Claudette Comte
- 15624. Jacqueline Collard
- 15625. Serge Gass
- 15626. Dominique Fourer
- 15627. Maurice Gallet
- 15628. Pascale Demontfaucon
- 15629. Flore Testard
- 15630. Virginie Piquet-Michot
- 15631. René Touche
- 15632. Eric Diss
- 15633. Isabelle Mansuy
- 15634. Marie Jacquemart
- 15635. Didier Caplane
- 15636. Martine Cussey
- 15637. Michel Tamain
- 15638. Sylvain Anselm
- 15639. Yvette Loscos
- 15640. Denis Reverdy
- 15641. Marie Monnet
- 15642. Dominique Divialle
- 15643. Ludovic Willerval
- 15644. Xavier Revaireau
- 15645. Alexandre Dos Reis
- 15646. Véronique Lepinay
- 15647. Clotilde Tiradritti
- 15648. Philippe Cocogne
- 15649. Florence Mandeville
- 15650. Chris Robin
- 15651. Christophe Henry
- 15652. Anne-Claire Maury
- 15653. Sixtine De Bellaing
- 15654. Olivier Meulle
- 15655. Michèle Laurent
- 15656. Hugues Leclercq

- 15657. Coralie Darsy
- 15658. Guillaume Breton
- 15659. Chantal Louis
- 15660. Jean-Jacques Rey
- 15661. Jean Luc Winieski
- 15662. Michaela Brill
- 15663. Geneviève Walter
- 15664. Christelle Keller
- 15665. Séverine Canon
- 15666. Murielle Philippe
- 15667. Serge Thibaud
- 15668. Anas Daffi
- 15669. Gilles Lesage
- 15670. Jacqueline Flechon
- 15671. Catherine Martin
- 15672. Jacqueline Gasperin
- 15673. Emmanuel David
- 15674. Valéry Couturier
- 15675. Cathy Bordo
- 15676. Pascale Cardona
- 15677. Gilbert Trenel
- 15678. William Texier
- 15679. Joëlle Lemesle
- 15680. Aurélie Samain
- 15681. Saskia Van Den Bosch
- 15682. Jean-Paul Oriol
- 15683. Jean Djemad
- 15684. Anne-Marie Wepierre
- 15685. Sabine Choulet
- 15686. Georges Grand
- 15687. Christine Mullmaier
- 15688. Maryline Bigourdan
- 15689. Philippe Rhodes
- 15690. Marie Stahl
- 15691. Bénédicte Piron
- 15692. Anne-Cécile Reus
- 15693. Sylvie Gastineau
- 15694. Nathalie Varniere
- 15695. Danielle Charbonneau
- 15696. Guylène Bidan

- 15697. Isabelle Canivet
- 15698. Nicolas Gaullier
- 15699. Françoise Vieville
- 15700. Yves Antoine
- 15701. Murielle Subrini
- 15702. Annick Miot
- 15703. Raphaël Monzies
- 15704. Anne Gastinel
- 15705. Benoit Bourdais
- 15706. Marie Paule Lemore
- 15707. Virginie Leroy
- 15708. Didou Omary
- 15709. Morgane Maugran
- 15710. Eric Marin
- 15711. Philippe Seigneurin
- 15712. Christelle Felix
- 15713. Laurence Helle
- 15714. Caroline Barbier
- 15715. Nicolas Manuel
- 15716. Guy Jayme
- 15717. Cécilia Puche
- 15718. Robert Maurice
- 15719. Vincent Marcel
- 15720. Marie Saunier
- 15721. Yolande Tetart
- 15722. Régine Mazion
- 15723. Catherine Mascagni
- 15724. Werner Brum
- 15725. Veronique Milani
- 15726. Luc Lagier
- 15727. Jean Claude Gallego
- 15728. Monique Didot
- 15729. Betty Lecouturier
- 15730. Elsa Le Strat
- 15731. Delamotte Louis
- 15732. Mathilde Thirion
- 15733. Dominique Josserand
- 15734. Monica Ippolito
- 15735. Ariane Demonget
- 15736. Murielle Canales

- 15737. Marie-José Gouze
- 15738. Helene Geater
- 15739. Louissette Leveque
- 15740. Rejane Laisney
- 15741. Jocelyne Blanchard
- 15742. Eric Chamberod
- 15743. Leila Baeriswyl
- 15744. Armand Delanoe
- 15745. Mélanie Cardon
- 15746. Valerie Pinel
- 15747. Françoise Debray
- 15748. Jean-Baptiste Radet
- 15749. Anne Carrier
- 15750. Isabelle Concessi
- 15751. Françoise Nahabetian
- 15752. Jacques Alicata
- 15753. François Rosanvallon
- 15754. Vincent Alajarin-Loison
- 15755. Guy Desalase
- 15756. Maurice Debray
- 15757. Jean Claude Lillo
- 15758. Marie Behar
- 15759. Sandrine Delbancut
- 15760. Hélène Mansuy
- 15761. Sophie Bonnet
- 15762. Marie Alajarin
- 15763. Jean Baptiste Dessallien
- 15764. Héloïse Lassiaz
- 15765. Sylvie Sauï
- 15766. Christophe Prevotat
- 15767. Gilbert Trénel
- 15768. Laurent Avizou
- 15769. Melissa Laville
- 15770. Mona Kerebel
- 15771. Océane Heluin-Afchain
- 15772. Caroline He
- 15773. Farid Bencheikh
- 15774. Chantal Crosnier
- 15775. Eliane Morant
- 15776. Cyril Latour

- 15777. Olivier Pringault
- 15778. Michel Rayeroux
- 15779. Guy Mansel
- 15780. Gerda Stutz
- 15781. Laurence Guichaoua
- 15782. Isabelle Thiebau
- 15783. Klaas Wassenaar
- 15784. Sandy Blanco
- 15785. Girard Jean-Michel
- 15786. Sylvie Domange
- 15787. Alexandra Delcamp
- 15788. Caroline Lavollée Chaminade
- 15789. Adolphe Rivera
- 15790. Bernard Pinaud
- 15791. Gilbert Jardot
- 15792. Sylvie Heuchamps
- 15793. Carole Gerard
- 15794. Ewelina Staskiewicz
- 15795. Claire Moureaux
- 15796. Dominique Desplan
- 15797. Jean-Jacques Gricourt
- 15798. Céline Scanavino
- 15799. Roland Le Pivert
- 15800. Michèle Alary
- 15801. Odile Bonhomme
- 15802. Veronique Dupas
- 15803. Gaetan Fabbi
- 15804. Philippe Monier
- 15805. Burgau Catherine
- 15806. Yves Trahtenbroit
- 15807. Véronique Levy
- 15808. Nicole Gamba
- 15809. Anaick Vaillant
- 15810. Sébastien Vandevyver
- 15811. Michel Picas
- 15812. Jean-Pierre Landrin
- 15813. Marie Laurence Schuler
- 15814. Jean Souchay
- 15815. France Morérau
- 15816. Alan Bouazza

- 15817. Sylvie Gicquel
- 15818. Veronique Rayeroux
- 15819. Raffi Mouradian
- 15820. Denis Deiss
- 15821. Annie Maille
- 15822. Marie Quevarrec
- 15823. Sylvain Levivier
- 15824. Danièle Lavigne
- 15825. Marie Gricourt
- 15826. Lucienne Beltzung
- 15827. Emma Shulman
- 15828. Marc Barbier
- 15829. Sandra Gassis
- 15830. Marjorie Dehlinger
- 15831. Nicole Ramage
- 15832. Roger Ramage
- 15833. Pierre Pelletier
- 15834. Clément Felsenheimer
- 15835. Laurence Heckel
- 15836. Marie-Anne Coton
- 15837. Didier Siron
- 15838. Virginie Philippe
- 15839. Christelle Brémond
- 15840. Nicolas Ferey
- 15841. Caroline Chenet
- 15842. Karine Tirquit
- 15843. Corinne Valoteau
- 15844. Katia Lemiere
- 15845. Philippe Deltour
- 15846. Karine Jannot
- 15847. Valérie Dejuan
- 15848. Anne Marie Amilhastre
- 15849. Sylvie Gaspar
- 15850. Claude Mato
- 15851. Céline Gerest
- 15852. Jeremy Dubois
- 15853. Serge Galvan
- 15854. Didier Labidurie
- 15855. Sidonie Aubry
- 15856. Katel Grislin

- 15857. Chloe Malie
- 15858. Philippe Gibert
- 15859. Daniele Peyre
- 15860. Enrico Pedicone
- 15861. Rémy Bouin
- 15862. Claire Cardiet
- 15863. Katia Deniel
- 15864. Philippe Lulurga
- 15865. Isabelle Paris
- 15866. Paul Talarmin
- 15867. Danièle Mougeot
- 15868. Geneviève Michon
- 15869. Christine Delgutte
- 15870. Jerome Vit
- 15871. Marie Vailland
- 15872. Jean-Yves Sarrazin
- 15873. Arnaud Frich
- 15874. Arlette Bellanger
- 15875. Danielle Boussard
- 15876. Lucienne Francès
- 15877. Corinne Darmon
- 15878. Andre Lartigue
- 15879. Evelyne Cléguer
- 15880. Annick Marin
- 15881. Pierre Andre
- 15882. Adrienne Zamandrahengo
- 15883. Martine Loget
- 15884. Jocelyn Glandor
- 15885. Nicole Schwarz
- 15886. Michel Mathieu
- 15887. Karine Lunardi
- 15888. Florence Chatain
- 15889. Annie Mallet
- 15890. Bribri Lépy
- 15891. Annette Blanc
- 15892. Francois Gerard
- 15893. Remy Amourdedieu
- 15894. Fabien Paliata
- 15895. Robert Sabi
- 15896. Françoise Clement

- 15897. Rene Monier
- 15898. Carole Adant
- 15899. Christine Riou
- 15900. Agnes Pautrat
- 15901. Andrée Ferrer
- 15902. Vincent Garric
- 15903. Claude Fouquet
- 15904. Florence Desmurger
- 15905. Laurence Bianchi
- 15906. Patrick Mosca
- 15907. Pascal Blondon
- 15908. Céline Faipeur
- 15909. Yvon Henry
- 15910. Deborah Pope
- 15911. Patrice Barbaray
- 15912. Houria Feur-Younes
- 15913. Anne Grieser
- 15914. Françoise Morier
- 15915. Claudine Tellier
- 15916. Hugues Régis
- 15917. Peggy Lardanchet
- 15918. Marie Anne Minier
- 15919. Patrice Génin
- 15920. Cécile Gascard
- 15921. Christophe Bador
- 15922. Catherine Verdier
- 15923. Alexia Astaneparast
- 15924. Éric Nicou
- 15925. Elisabeth Jeannot
- 15926. Sylvie Labille
- 15927. Julien Ravillon
- 15928. Nicole Kull
- 15929. Audrey Chapot
- 15930. Georges Beriachvili
- 15931. Fatiha Mokrani
- 15932. Stephanie Ouvrard
- 15933. Patricia Anatole
- 15934. Christian Février
- 15935. Jeanne Baillaud
- 15936. Virginie Duré

- 15937. Valerie Porcherot
- 15938. Rita Ramadori
- 15939. Thierry Benameur
- 15940. Dominique Balavoine
- 15941. Dania-Rosania Lecomte
- 15942. Patrick Dupuis
- 15943. Pascal Zaborsky
- 15944. Isabelle Blanc
- 15945. Blandine Caillat
- 15946. Christian Gillium
- 15947. Isabelle De Condé
- 15948. Nathalie Parals
- 15949. Luc Peyrebrune
- 15950. Sylvie Lopata
- 15951. Véronique Hazael-Massieux
- 15952. Rachel Petrequin
- 15953. Marie Catherine Boyer
- 15954. Lalao Jocelyne Rakotoarisoa
- 15955. Mylene Mary
- 15956. Régine Cretin
- 15957. Brigitte Labelle
- 15958. Jacqueline Balazun
- 15959. Françoise Guicherd
- 15960. Pascale Baquet
- 15961. Ivelina Ivanova
- 15962. André Peyrebrune
- 15963. Raphaëlle Heyser
- 15964. Raphaëlle Duchene
- 15965. Laure Chaigne
- 15966. Stéphanie Garrigos
- 15967. Bernadette Clerc
- 15968. Josette Morérau
- 15969. André Martin
- 15970. Françoise Lervat
- 15971. Stéphanie Oligo
- 15972. Suzanne Jacquemoud
- 15973. Jocelyne Mesure
- 15974. Didier Evrard
- 15975. Adona Gabriel
- 15976. Veronique Delansay

- 15977. Manon Ruffier
- 15978. Félix Malle
- 15979. Jacques Peter
- 15980. Frédérique André
- 15981. Nadine Cotten
- 15982. Angelo Atanasio
- 15983. Philippe Baudry
- 15984. Evelyne Pépitone
- 15985. Patrice Jolivet
- 15986. Edith Monnier
- 15987. Frédéric Favrat
- 15988. Catherine Sgard
- 15989. Stéphane Raimbaud
- 15990. Odile Gallo
- 15991. Monique Marillier
- 15992. Valérie Beraud
- 15993. Pascale Godin
- 15994. Xavier Périé
- 15995. Veronique Ardouin
- 15996. Marie-Ève Hamon
- 15997. Elena Krylova
- 15998. Astrid Sineux
- 15999. Jean-Marie Flipo
- 16000. Hans Roesing
- 16001. Christine Martinez
- 16002. Estelle Wolf
- 16003. Didier Lagneau
- 16004. Severine Souriau
- 16005. Daniel Combo
- 16006. Charlotte Gazau
- 16007. Jean-Claude Beck
- 16008. Rosemonde Malaquin
- 16009. Daniel Djiriguian
- 16010. Patrick Dumas
- 16011. Anne-Sophie De Saint-Pierre
- 16012. Pascale Caudron
- 16013. Pascale Miniou
- 16014. Annie Ducol
- 16015. Corinne Vanpoperynghe
- 16016. Pierre Robyn

- 16017. Natacha Fayol
- 16018. Catalin-Dumitru Paraschiv
- 16019. Danaé Issa
- 16020. Nadiège Alphonsine
- 16021. Cyril Brauer
- 16022. Anne Jeangeorge
- 16023. Colette Guichard
- 16024. Angèle Marbouty
- 16025. Sophie Duchesnay
- 16026. Emmanuelle Endreo
- 16027. Bettyna Bourcier
- 16028. Brigitte Hann
- 16029. Nathalie Bourget
- 16030. Carole Hénocq
- 16031. Géraldine Fremeaux
- 16032. Dominique Lizot
- 16033. Petra Breton
- 16034. Isabelle Picot-Hébert
- 16035. Aurore Dyé
- 16036. Edouard Mertz
- 16037. Therese Brescon
- 16038. Sliman Atlaoui
- 16039. Michelle Leleux
- 16040. Sandrine Bénéteau
- 16041. Marc Devos
- 16042. Fabien Fidel
- 16043. Lara Pugh
- 16044. Jean-Luc Lubert
- 16045. Didier Maman
- 16046. Joël Martel
- 16047. Junior Gomes
- 16048. Justine Fonteneau
- 16049. Lucie Fayard
- 16050. Béatrice Dumas
- 16051. Corinne Grillet
- 16052. Audrey Vincent
- 16053. Pascal Duc
- 16054. Steph Corbin
- 16055. Philippe Saugier
- 16056. Sylvie Courbin

- 16057. Olivier Ponchut
- 16058. Dominique Lambert
- 16059. Danièle Lambert
- 16060. Gérard Roqueplan
- 16061. Georges Foucquet
- 16062. Mamadou Tounkara
- 16063. Kaokari Papail
- 16064. Carlos Ducarin
- 16065. Michèle Vidal
- 16066. Jeannine Chevalier
- 16067. Christine Turellier
- 16068. Laurent Leblanc
- 16069. Pierre Renard
- 16070. Fla Zanca
- 16071. Patrick Fort
- 16072. Roseline Glorion
- 16073. Irma Rousseaux
- 16074. Véronique Lamoureux
- 16075. Catherine Besançon
- 16076. Christophe Lefebvre
- 16077. Aurélie Loiseau
- 16078. Micheline Joss
- 16079. André Jean Sarrion
- 16080. Raphaël Magnier
- 16081. Etienne Besancon
- 16082. Véronique Bulteau
- 16083. Jérôme Dupont
- 16084. Christophe Vromant
- 16085. Catherine Wen
- 16086. Josselin Fatah-Roux
- 16087. Anne Vissuzaine
- 16088. Julien Diaz
- 16089. Fabrice Caggiano
- 16090. Chantal Motrot
- 16091. Cyndia Carvigan
- 16092. Jean Guy
- 16093. Jean Cauvin
- 16094. Idriss Hamadouche
- 16095. Boubker El Amrani
- 16096. Alice Pédel

- 16097. Monique Pulby
- 16098. Beatrice Daub
- 16099. Sophie Drouhin
- 16100. Christophe Lebeau
- 16101. Josette Zampello
- 16102. Djelali Nadjai
- 16103. Michèle Durozoi
- 16104. France Borgoltz
- 16105. Ghislaine Viala
- 16106. Francis Courtiade
- 16107. Pierre-André Veyre
- 16108. Jacques Roig
- 16109. Didier Thiesson
- 16110. Philippe Lasbats
- 16111. Monique Saison
- 16112. Marie Souchon
- 16113. Eric Gras
- 16114. David Langlet
- 16115. Elisabeth Fery
- 16116. François Blaszczyk
- 16117. Nathalie Gras
- 16118. Claude Georgel
- 16119. Dominique Larrede
- 16120. Jean-Jacques Sandretti
- 16121. Aurore Maumon
- 16122. Elisabeth Thillier
- 16123. Jacqueline Diguët
- 16124. Mauricette Venard
- 16125. Yolande Mury
- 16126. Sylvie Rigal
- 16127. Evelyne Bataille
- 16128. Claire Haydont
- 16129. Jean-Paul Bontemps
- 16130. Marie Mazeau
- 16131. Philippe Retout
- 16132. Jean-Claude Baillet
- 16133. Marie José Ceone
- 16134. Françoise Levasseur
- 16135. Martine Haudiquet
- 16136. Eric Clerc

- 16137. Jean Charles Thouault
- 16138. Ariane Boillot
- 16139. Jacqueline Tassart
- 16140. Brigitte Trebaol
- 16141. Isabelle Suhas
- 16142. Jacqueline Chanet
- 16143. Pierre Martin
- 16144. Remi Tymen
- 16145. Virginie Popimrs
- 16146. Francois Schaller
- 16147. Isabelle Pasquier
- 16148. Philippe Lecarpentier
- 16149. Christine Dupard
- 16150. Nat Chevalier
- 16151. Christine Tricot
- 16152. Héloïse Lesterps
- 16153. Pascale Huvelle
- 16154. Claudine Verani
- 16155. Michèle Charvieux
- 16156. Michel Muller
- 16157. Claude De Melis
- 16158. Yvette Monnin
- 16159. Gilles Donguy
- 16160. Martine Lugos
- 16161. Dominique Boyer
- 16162. Sophie Roger
- 16163. Dominique Bouly
- 16164. Charles Malnuit
- 16165. Marcel Graine
- 16166. Maryse Chalus
- 16167. Christine Sommesous
- 16168. Philippe Ambourg
- 16169. Eric De Charette
- 16170. Michele Gondot
- 16171. Maryse Cadoret
- 16172. Bernadette Waterson
- 16173. Christian Escafre
- 16174. Marie-Anne Pineill
- 16175. Carole Studer
- 16176. Eric Gicquel

- 16177. Françoise Tixier
- 16178. Richard Vacher
- 16179. Marianne Colombier
- 16180. Martine Steibel
- 16181. Sonia Vandeneynde
- 16182. Monique Stump
- 16183. Joëlle Ramonbordes
- 16184. Jocelyne Jaunay
- 16185. Marie-Hélène Morvan
- 16186. Françoise Devillers
- 16187. Dominique Philibert
- 16188. Natha Bonneau
- 16189. Jean Louis Bouzonnet
- 16190. Annemarie Bues
- 16191. René Adjagba
- 16192. Cyril Pizzala
- 16193. Manon Boucher
- 16194. Françoise Ivanovitch
- 16195. Sylvie Lavaud
- 16196. Nicolas Ivanovitch
- 16197. Carine Nevado
- 16198. Jean Francois Outrequin
- 16199. Astrid Lim
- 16200. Steibel Gilles
- 16201. Maurice Olier
- 16202. Annie Dupuis
- 16203. Martine Truhaut
- 16204. Christine Maréchal
- 16205. Marie-Paule Wagner
- 16206. Annie Chassagneux
- 16207. Philippe Moulu
- 16208. Sophie Demenois
- 16209. Patrice Raffin
- 16210. Gérard Le Guen
- 16211. Henri Mathis
- 16212. Patrice Berruet
- 16213. Joelle Pagueguy
- 16214. Jean Etchegaray
- 16215. Dieter Jacobs
- 16216. Antoine Bonnet

- 16217. Elisabeth Anstett
- 16218. Sophie Cornu
- 16219. Claude Rochat
- 16220. Annelise Bjerregaard
- 16221. Jacqueline Lerat-Munar
- 16222. Magali Aubertin Zaafouri
- 16223. Odile Echailler
- 16224. Antonia Bachero
- 16225. Gérard Vandermersch
- 16226. Marie-Luce Gillet
- 16227. Marie-Christine Avenel
- 16228. Marie-Therese Salles
- 16229. Marie Bensussan
- 16230. Giselle Traineau
- 16231. Marie-Françoise Georges
- 16232. Robert Chassin
- 16233. Marc Giovagnoli
- 16234. Michèle Vincentelli
- 16235. Gaston Bussard
- 16236. Valerie Chaillou Fevrier
- 16237. Christine Sulpis
- 16238. Luisa Gaiao
- 16239. Jean Vial Thomas
- 16240. Corinne Laporte
- 16241. Marc Thiebaud
- 16242. Véronique De La Monneraye
- 16243. Eliane Caillerie
- 16244. Bernhard Metz
- 16245. Nicolas Fabe
- 16246. Gisèle Bahuaud
- 16247. Georges Noblot
- 16248. Jean-Marc Benard
- 16249. Anne-Marie Bensoussan
- 16250. Isabelle De Maublanc
- 16251. Jean Pierre Bru
- 16252. Rémy Demoulin
- 16253. Philippe Boutillier
- 16254. Eric Auffret
- 16255. Hélène Blain
- 16256. Thierry Louchet

- 16257. Yannick Auffret
- 16258. Edwige Fadeieff
- 16259. Jacqueline Launay
- 16260. Michèle Spire
- 16261. Pierre Guardiola
- 16262. Genevieve Horath
- 16263. Isabelle Garziano
- 16264. Philippe Murat
- 16265. Frederic Peuzin
- 16266. Sabine Martin
- 16267. Yvette Coeur
- 16268. Isabelle Michelot
- 16269. Anne Gillery
- 16270. Genevieve Contet
- 16271. Michel Gensat
- 16272. Chantal Clairet
- 16273. Robert Lefèvre
- 16274. Michel Bousquet
- 16275. Anne-Marie Hays
- 16276. Alain Gobetti
- 16277. Thierry Martinet
- 16278. Jean-François Camillo
- 16279. Sylviane Gozzi
- 16280. Jean-Francois Autier
- 16281. Francoise Griveau
- 16282. Martine Cros
- 16283. Guy Delettre
- 16284. Yvon Baus
- 16285. Jacques Rougé
- 16286. Geneviève Chanet
- 16287. Sylvie Guignard
- 16288. Danièle Soler
- 16289. Maria Geraldès
- 16290. Louis Marie Blandin
- 16291. Monique Bereziat
- 16292. Gerard Marchiset
- 16293. Thierry Hamon
- 16294. Françoise Leclere
- 16295. Virginie Roche
- 16296. Karine Farjas De Pena

- 16297. Nathalie Bourcelot
- 16298. Monique Riteau
- 16299. Corinne Ferrandez
- 16300. Gilbert Janssens
- 16301. Lucette Gautron
- 16302. Corinne Laville
- 16303. Eric Mur
- 16304. Clement Farce
- 16305. Christine Lamer
- 16306. Monique Chozenon-Bourras
- 16307. Patrick Garcia
- 16308. Stephanie Langlois
- 16309. Jean Claude Nativel
- 16310. Jacques Ronat
- 16311. Stephane Poggi
- 16312. Corinne Grebin
- 16313. Yves Lambert
- 16314. Miguel Ferreras
- 16315. Pascale Chauveau
- 16316. Luc Martin
- 16317. Lise Perry
- 16318. Juan Martin
- 16319. Marie Line Diaz
- 16320. Tonia Vauchel
- 16321. Daniel Georges
- 16322. Blandine Ritz
- 16323. Jean-Jacques Roudière
- 16324. Patrick Guerillot
- 16325. Fernande Buchs
- 16326. Florence Tosi
- 16327. Daniel Pareuil
- 16328. Geoffrey Jeanneau
- 16329. Hélène Chauvet
- 16330. Cécile Henrion
- 16331. Eléonore Vega
- 16332. Odile Young
- 16333. Jean-Claude Brugnot
- 16334. Nelly Lhermillier
- 16335. Josette Labous
- 16336. Walter Sowa

- 16337. Gisele Payet
- 16338. Yannick Barot
- 16339. Michèle Bissey
- 16340. Patrice Simoens
- 16341. Monique Dufour
- 16342. Jean-Louis Maillard
- 16343. Annie Monnier
- 16344. Genevieve Gelin
- 16345. Marie Zia
- 16346. Judith Lionnet
- 16347. Corinne Roland-Cousot
- 16348. Anne Cattelin
- 16349. Danielle Roux
- 16350. Gaëlle Guindeuil
- 16351. Françoise Hérault
- 16352. Aline Leroy
- 16353. Martine Bué
- 16354. Pierre Emile Fischer
- 16355. Lise Barreteau
- 16356. Leba Condon
- 16357. Ali Benaïssa
- 16358. Nicole Peiffer
- 16359. Chantal Rajic
- 16360. Georgette D Incau
- 16361. Eric Burn
- 16362. Martin Holliger
- 16363. Jean-Jacques Dekimpe
- 16364. Anne Bohren
- 16365. Jean-Louis Pelletier
- 16366. Christine Pageot
- 16367. Michel Lefebvre
- 16368. Catherine Debelle
- 16369. Patrick Johannet
- 16370. Stephanie Lubecki
- 16371. Philippe Lemaire
- 16372. Andree Boulanger
- 16373. Véronique Luccioni
- 16374. Daniele Gorin
- 16375. Claude Villaumé
- 16376. Benoit-Joseph Tilloy

- 16377. Veronique Schmit
- 16378. Sophie Mougnot
- 16379. Chantal Rispaud
- 16380. Amélie Martin
- 16381. Marylene Ferry
- 16382. Laurent Varaillon
- 16383. Chantal Swynghedeauw
- 16384. Christelle Carrere
- 16385. Pascale Desury
- 16386. Beatrice Peccoraro
- 16387. Edith Richet
- 16388. Dinah Basaldo
- 16389. Bernard Chable
- 16390. Brigitte Bédel
- 16391. Jean-Yves Lebouc
- 16392. Nadine Lamérat
- 16393. Jean-Noel Mathias
- 16394. Bernard Butori
- 16395. Marie-Anne Habermacher
- 16396. Bernadette Riondet
- 16397. Gérald Montbressous
- 16398. Denise Sautreuil
- 16399. Arnauld Ducoulombier
- 16400. Marie-Louise Steiner
- 16401. Jean-Pierre Dalle
- 16402. Sylvie Faye
- 16403. Quentin Le Roy
- 16404. Teresa Santos
- 16405. Jean-Louis Ravoux
- 16406. Paule Firlit
- 16407. Chantal Soide
- 16408. Françoise Grandin
- 16409. Monique Nagbo
- 16410. Juliette Nollet
- 16411. Martine Garcia
- 16412. Monique Maurel
- 16413. Claire Borde
- 16414. Sophie Eustache
- 16415. Alice Maurel
- 16416. Colette Gamba

- 16417. Xavier Maurel
- 16418. Pili Poumarede
- 16419. Cecile White
- 16420. Daniel Gouilly
- 16421. Alain Mancuso
- 16422. Patrick Tardieu
- 16423. Myriam Ledissez
- 16424. Julia Roullin
- 16425. Maurice Grimault
- 16426. Bernard Beaumel
- 16427. Martine Marchaut
- 16428. Marta Favrel
- 16429. Robert Palier
- 16430. Bernard Denepoux
- 16431. Gisèle Pons
- 16432. Jacques Gasteuil
- 16433. Raymonde Discazaux
- 16434. Gladys Say
- 16435. Colette Desbordes
- 16436. Jean Martin
- 16437. Anna Haber
- 16438. Agnès Tassetti
- 16439. Marie-Therese Magnant
- 16440. Brigitte Dubrulle
- 16441. Annemarie Josserand
- 16442. Francis Olivieri
- 16443. Françoise Duchemin
- 16444. Georges Herfort
- 16445. Richard Mansard
- 16446. Yvette Guillard
- 16447. Olivier Bacoux
- 16448. Laurence Nerriere
- 16449. Cecile Alibert
- 16450. Laurent Lefebvre
- 16451. Francis Bodino
- 16452. Maryse Leclerc
- 16453. Gwen Bleu
- 16454. Michel Le Gall
- 16455. Chiara Fragnoli
- 16456. Marc Bellet

- 16457. Juliana Sagredo-Fornos
- 16458. Sabine De Pierrepont
- 16459. Estelle Sagot
- 16460. Vincent Borsa
- 16461. Véronique Hamandjian
- 16462. Jean-Pierre Monticelli
- 16463. Martine Salari-Peccica
- 16464. Giovanni Pipere
- 16465. Marie-Claude Fardet
- 16466. Sandra Raoulx
- 16467. Roseline Edelmann
- 16468. Yvette Coll
- 16469. Josiane Vandeburie
- 16470. Bernard Caudron
- 16471. Bernard Legrand
- 16472. Gilles Saddier
- 16473. Philippe Muzas
- 16474. Catherine Bastien-Renart
- 16475. Brigitte Gandelot
- 16476. Françoise Chenuet
- 16477. Josette Dantier
- 16478. Sarah Goncalves
- 16479. Marine Mou
- 16480. Solange Grondin
- 16481. Dominique Greber
- 16482. Serge Pique
- 16483. Catherine Garoux
- 16484. Anna Sharova
- 16485. Robert Arrieux
- 16486. Nadine Bourgeaud
- 16487. Raymond Boucle
- 16488. Serge Ragu
- 16489. Chantal Pilu
- 16490. Gwendoline Baron
- 16491. Elizabeth Vaillant
- 16492. Véronique Boyer
- 16493. Monique Guinard
- 16494. Boucif Djelti
- 16495. Viviane Leberon
- 16496. Mélanie Subtil

- 16497. Cecile Leclercq
- 16498. Hanen M'tima
- 16499. Gisèle Grosjean
- 16500. Roseline Guilbert
- 16501. Gérard Poirier
- 16502. Pascal Peltier
- 16503. Françoise Bonvin
- 16504. Claude Barbolosi
- 16505. Anne Haimart
- 16506. Roger Deroeux
- 16507. Geneviève Barjon
- 16508. Dominique Graillat
- 16509. Suzana Radakovic
- 16510. Nathalie Amanrich
- 16511. Daniele Combelles
- 16512. Lydia Bourriez
- 16513. Michel Alazet
- 16514. Michèle Hazan
- 16515. Guy Tournois
- 16516. Jacques Chlique
- 16517. Marie Fremont
- 16518. Oliver Adam
- 16519. Louis Becker
- 16520. Jean Claude Schmitt Claude
- 16521. Claude Beaufrere
- 16522. Pierre Capelle
- 16523. Andre Astier
- 16524. Marie-christine Falieres
- 16525. Christine Lepola
- 16526. Kim Hinsinger
- 16527. Michelle Mérazga
- 16528. Stéphane Mansard
- 16529. Francis Gomez
- 16530. Marie-José Choquer
- 16531. Serge Delozier
- 16532. Henri Bousquet
- 16533. Sandrine Florsheimer
- 16534. Michel Pohier
- 16535. Catherine Mayeux
- 16536. Claire Harrison

- 16537. Christiane Viland
- 16538. Évelyne Dubourg
- 16539. Benoit Renauld
- 16540. Estelle Lorillon
- 16541. Patricia Crémieux
- 16542. Caroline Boissinot
- 16543. Nathalie Germain
- 16544. Alain Le Roy
- 16545. Marie-Claude Léthumier
- 16546. Thierry Gerard
- 16547. Dominique Langlois
- 16548. Pascale Pogam
- 16549. Claudine Renard
- 16550. Danielle Adèle
- 16551. Danielle Finck
- 16552. Stève Bizolier
- 16553. Tassin Bernard
- 16554. Virginie Michel
- 16555. Françoise Jolly
- 16556. Anne Picot
- 16557. Jean-Claude Roger
- 16558. Bruno Toupain
- 16559. Leon Bensoussan
- 16560. Véronique Lazzarotto
- 16561. Patrick Gaillochet
- 16562. Brigitte Thomas
- 16563. Noelle Lebeau
- 16564. Christine Colmet Daage
- 16565. Daniel Portier
- 16566. Patrick Cohier
- 16567. Claire Fontaine
- 16568. Christophe Tabuteau
- 16569. Laura Girard
- 16570. Veronique Beltran Pujol
- 16571. Geneviève Barbian
- 16572. Paul Mauget
- 16573. Anne-Marie Costet
- 16574. Wolfgang Barbian
- 16575. Yves Beaud
- 16576. Hamm Gille

- 16577. Isabelle Lecoq
- 16578. Pierre-Louis Egloff
- 16579. Valerie Simonnet
- 16580. Angelina Smirnova
- 16581. Eldora Hippolyte
- 16582. Céline Tavares
- 16583. Jérôme Suillerot
- 16584. Thierry Trettel
- 16585. Monique Heiniger
- 16586. Marie-Helene Demouy
- 16587. Marie Cholet
- 16588. Louis Franceschetti
- 16589. Roger Tizio
- 16590. Guillaume De Maleprade
- 16591. Dominique Discazeaux
- 16592. Dominique Hulo
- 16593. Valérie Dupont
- 16594. Josette Faure
- 16595. Daniel Lilas
- 16596. Philippe Martel
- 16597. Roselyne Henry
- 16598. Roger Nury
- 16599. Andre Gresset
- 16600. Eduardo Coeto
- 16601. Chris Colo
- 16602. Sylvie Gout
- 16603. Michele Gerardin
- 16604. Emmanuelle Castro
- 16605. Marie Helene Mazabraud
- 16606. Helene Buzy
- 16607. Marie-Gildas Corbillé
- 16608. Dominique Guillo
- 16609. Jean François Bourcier
- 16610. Brigitte Ome
- 16611. Gilles Raab
- 16612. Fanny Maldidier
- 16613. Ghislaine Seiliez
- 16614. Christine Camelin
- 16615. Vincent Bailly
- 16616. Catherine Mugnier

- 16617. Bernard Reynaud
- 16618. Anne-Marie Hennequin
- 16619. Olivier Chouette
- 16620. Jean Ouazana
- 16621. Marie-Anne Jumel
- 16622. Elzbieta Gosk
- 16623. Valerie Perret
- 16624. Colette Sacarrere
- 16625. Barbara Brochet
- 16626. Patrick Delorme
- 16627. Marc Laspeyres
- 16628. Hilda Combin
- 16629. Rene Lauquin
- 16630. Marie Monot
- 16631. Marie-Noëlle Danel
- 16632. Roberta De Mello Casa Nova
- 16633. Yannick Ramaekers
- 16634. Elisabeth Baehr
- 16635. Isabelle Hurel
- 16636. Elyzabel Lakomy
- 16637. Mylan Gontier
- 16638. Thérèse Allegre
- 16639. Marie Razafimahefa
- 16640. Klaus Hey
- 16641. Aimee Batteux
- 16642. Guillaume Bardou
- 16643. Jocelyne Szymanek
- 16644. Gerard Wagner
- 16645. Hermine Gloupsinou
- 16646. Eulalie Floup
- 16647. Alain Chaussy
- 16648. Raphaël Galliano
- 16649. David Pollet
- 16650. Johan Holst
- 16651. George Levert
- 16652. Elisabeth Detrait
- 16653. Brigitte Le Saulnier
- 16654. Katia Battesti
- 16655. Joelle Moret
- 16656. Léonore Manrique

- 16657. Marie-Odile Lemaire
- 16658. Monique Roman
- 16659. Evelyne Lagin
- 16660. Olivier Ostorero
- 16661. Michel Sulpis
- 16662. Jochen Sass
- 16663. Christian Paulles
- 16664. Myriam Duclos
- 16665. Stephan Voirin
- 16666. Marie Lagel
- 16667. Anne Vassiliadis
- 16668. Gilles Rebaud
- 16669. Stéphane Huet
- 16670. Brigitte Fosset
- 16671. Danielle Bruandet
- 16672. Florence Rocchetti
- 16673. Lirn Tran
- 16674. Adrien Vieilleribiere
- 16675. Denis Labroche
- 16676. Joyce Baril
- 16677. Aline Pantaleon
- 16678. Brigitte Juncker
- 16679. Christine Lecesne
- 16680. Marie Avery
- 16681. Francis Poutoire
- 16682. Anne-Noëlle Moussard
- 16683. Estelle Jean
- 16684. Daniel Saliba
- 16685. Marie Pierre Brau Nogué
- 16686. Arnaud Toussaint
- 16687. Christiane Laroche
- 16688. Beatrice Bressand
- 16689. Laurent Weinbrenner
- 16690. Anne Godin
- 16691. Valérie Hillevouan
- 16692. Yannick Fitamant
- 16693. Aude Delaunay
- 16694. Laurence Dallaserra
- 16695. Martine Ferry
- 16696. Michel Arribert

- 16697. Marianne Grezat
- 16698. Cyril Monnereau
- 16699. Léo Matteudi
- 16700. Marie Lebras Costa
- 16701. Tendil Victorine
- 16702. Nathalie Michalik
- 16703. Denis Lecourieux
- 16704. Claude Perramond
- 16705. Mélanie Antunes
- 16706. Isabelle Aubin
- 16707. Patricia Guyomard
- 16708. Monique Anthony
- 16709. Christian Sabot
- 16710. Jean Mathieu
- 16711. Nathalie Malon
- 16712. Gerard Rossignol
- 16713. Fabienne Sabot
- 16714. Ghislaine Boue De Lapeyrere
- 16715. Sylvie Sudre
- 16716. Connan Albane
- 16717. Catherine Meurey
- 16718. Catherine Maggioli
- 16719. Patricia Ponsonnaille
- 16720. Eric Fauve
- 16721. Jean Jacques Verschaeve
- 16722. Anne Brin
- 16723. Estelle Eymard
- 16724. Karine Despesse
- 16725. Pascal Lemaire
- 16726. Nathalie Amat
- 16727. Christine Conraux
- 16728. Henriette De Mesmay
- 16729. Carole Brillant
- 16730. Jean Marc Meysonnet
- 16731. Ilga Roux
- 16732. Catherine Recorbet
- 16733. Jonathan Bouillonc
- 16734. Isabelle Petitbon
- 16735. Albert Riquelme
- 16736. Evelyne Myriam Amasse

- 16737. Guindeuil Karine
- 16738. Marie Macé
- 16739. Isabelle Kahn
- 16740. Josette Tofts
- 16741. Hans Sanders
- 16742. Philippe Terrillon
- 16743. Claudine Luciani
- 16744. Aleth Grumler
- 16745. Alain Guillon
- 16746. Aurore Billard
- 16747. Sophie Berton
- 16748. Pierre Thebault
- 16749. Pascale Monachini
- 16750. Claire Thiebaut
- 16751. Sylvain Dallennes
- 16752. Guiziou Alain
- 16753. Desvigne Christîna
- 16754. Karine Lherm
- 16755. Benedicte Revai
- 16756. Richard Gouin
- 16757. Regina Vinay
- 16758. Alice Larrivé
- 16759. Liliane Huyghe
- 16760. Thierry Ferchiche
- 16761. Chantalle Ceccaldi
- 16762. Patricia Flori
- 16763. Patricia Neyret
- 16764. Sarah Bichon
- 16765. Magali Alloie
- 16766. Mme Louis
- 16767. Cyrille Chauvel
- 16768. Janine Trucco
- 16769. Sylvia Carbonel
- 16770. Patricia Poix
- 16771. Danielle Cyprien
- 16772. Didier Canard
- 16773. Yolande Jouon
- 16774. Xabi Yriarte
- 16775. Selma Bens
- 16776. Magaly Bitterly

- 16777. Hasan Karabaca
- 16778. Cécile Meersman
- 16779. Elodie Jollain
- 16780. Sandrine Levin
- 16781. Françoise Montpeyroux
- 16782. Jean Meersman
- 16783. Stef Buren
- 16784. Liliane Grimm
- 16785. Patrick Roubaud
- 16786. Cyril Martin
- 16787. Dominique Esmieu
- 16788. Gilles D'agostini
- 16789. Delphine Hingray
- 16790. Gerard Pira
- 16791. Annie Bazoge
- 16792. Anne Zelensky
- 16793. Jean-Michel Portex
- 16794. Stephanie Leconte
- 16795. Pascal Floyrac
- 16796. Marie-Françoise Faur
- 16797. Nicolas Alliot
- 16798. Yannick Hauplomb
- 16799. Meryll Ferrandez
- 16800. Thoorens Marie-Solène
- 16801. Claire Augros
- 16802. Audrey Egoyan
- 16803. Florence Hille
- 16804. Maryse Meuleman
- 16805. Marianne Colombier
- 16806. Marianne Colombier
- 16807. Anne Demonteil
- 16808. Gilles Ancele
- 16809. Nathalie Houeix
- 16810. Marie Dussoubs
- 16811. Robert Markzoll
- 16812. Charles Kamerling
- 16813. Catherine Bouvier
- 16814. David Griffiths
- 16815. Joel Bernard
- 16816. Hervé Barzic

- 16817. Gislaine Nayagom
- 16818. Evelyne Zibret
- 16819. Pierre Gorry
- 16820. Marie Debonniere
- 16821. Sabine Barbet
- 16822. Brigitte Berchoux
- 16823. Eliane Lause
- 16824. Christine Brannens
- 16825. Agnès Mallet
- 16826. Serge Martin
- 16827. Frédéric Klak
- 16828. Corinne Poulain
- 16829. Dominique Grison
- 16830. Sandrine Guittienne
- 16831. Hélène Abate
- 16832. Johanne Philippe
- 16833. Denis Donger
- 16834. Alain Ducrocq
- 16835. Gérard Pichon
- 16836. Nicolas Ianna
- 16837. Bernard Allemand
- 16838. Thibaud Meynier
- 16839. Herve Franco
- 16840. Carole Chuffart
- 16841. Régine Riff
- 16842. Olivier Peyronie
- 16843. Gilles Barbier
- 16844. Christine Sanson
- 16845. Christophe Labous
- 16846. Martine Lubinski
- 16847. Michel Tournier
- 16848. Joëlle Delachenal
- 16849. Daniele Monfouga
- 16850. Anne De Barros
- 16851. Estelle Feist
- 16852. Marie Diallo
- 16853. Chantal Gaillard
- 16854. Patrick Genty
- 16855. Chrystelle Robin
- 16856. Alain Couvrat

- 16857. Quentin Allemand
- 16858. Stéphanie Mollard
- 16859. Michèle Magnani
- 16860. Laurent Guinet
- 16861. Yvon Cottonnec
- 16862. Anna Murzilli
- 16863. Faty Giraud
- 16864. Laetitia Rigaux
- 16865. Aurore Jaëcques
- 16866. Marie-Jo Louison
- 16867. Jean Leclét
- 16868. Didier Harscoët
- 16869. Robin Mullmaier
- 16870. Joël Spisser
- 16871. Martine Levy
- 16872. Anne Ricque Ghozlan
- 16873. Patrick Simonet
- 16874. Noe Marconnet
- 16875. Didier Taldu
- 16876. Claudine Scherrer
- 16877. Cecile Chaland
- 16878. Stephane Bonfiglio
- 16879. Pierre Dagallier
- 16880. Carine Guet
- 16881. Lila Benkaci
- 16882. Norbert Chassagnac
- 16883. Philippe Alco
- 16884. Carmela Fazzuoli
- 16885. Mylène Berthet
- 16886. Archie Robertson
- 16887. Jennifer Pinguet
- 16888. Henri Radelet
- 16889. Maryse Radelet
- 16890. Jerome Cote
- 16891. Michel Mascarino
- 16892. Roger Schlicklin
- 16893. Sophie Moreau
- 16894. Anne Robertson
- 16895. Emilie Blisson
- 16896. Karena Miller

- 16897. Marie Berger
- 16898. Jean Claude Denis
- 16899. Karine Groult
- 16900. Christiane Guerbet
- 16901. Fabien Rodhain
- 16902. Annie Le Gal
- 16903. Colette Lhuisset
- 16904. Caroline Vanhems
- 16905. Sylviane Alais
- 16906. Christiane Fromillagues
- 16907. Christine Bondon
- 16908. Jean-Marie Verhertbruggen
- 16909. Marylene Millon
- 16910. Maryse Savignat
- 16911. Claude Ducol
- 16912. Daniel Arnoult
- 16913. Françoise Magné
- 16914. Marie Houssais
- 16915. Martine Devillers
- 16916. Patricia Chaumet
- 16917. Bruno Moquay
- 16918. Nicolas Henry
- 16919. André Doizon
- 16920. Henri Ferrand
- 16921. Christophe Fankhauser
- 16922. Guy Meudec
- 16923. Bénédicte Boucaud
- 16924. Michel Dupre
- 16925. Bernard Lebouteux
- 16926. Stéphane Lagnel
- 16927. Chantal Delloye
- 16928. Paule Rasant
- 16929. Irène Oranje
- 16930. Julie Baltus
- 16931. Helene Dubois
- 16932. Daniele Malossi
- 16933. Benoit Anthonioz
- 16934. André Lecomte
- 16935. Alain Briant
- 16936. Paouna Petit

- 16937. Alain Pfaff
- 16938. Maryll Giordana
- 16939. Isabelle Maxit
- 16940. Chantal Renoir
- 16941. Marie-Claire Deroulers
- 16942. Isabelle Gregoire Roghi
- 16943. Mireille Naffzger
- 16944. Gérard Defosse
- 16945. Corinne Guiraut
- 16946. François Bretin
- 16947. Luis Caicedo
- 16948. Solange Michon
- 16949. Laurent Germain
- 16950. Regine Gallois
- 16951. Karine Meline
- 16952. Jacques Simard
- 16953. Thierry Merlot
- 16954. Michael Whitley
- 16955. Caroline Legat
- 16956. Natacha Ruiz
- 16957. Marie Melo
- 16958. Pierre Cuxac
- 16959. Ivan Koperhant Parillaud
- 16960. Daniel Belet
- 16961. Stéphanie Gérard
- 16962. Yaël Evrard
- 16963. Pierre Boiron
- 16964. Gabriel Boyer
- 16965. Susan Artaud
- 16966. Guy Doyen
- 16967. Céline Tur
- 16968. Jocelyne Thevenet
- 16969. Pierre Raynaud
- 16970. Emmanuelle Coulon
- 16971. Olivier Maurios
- 16972. Stephane Rusch
- 16973. Anne Burgeot
- 16974. Isabelle Morin
- 16975. Odile Le Corre
- 16976. Nathalie Duchaigne

- 16977. Daniele Diaz
- 16978. Martinez Fabrice
- 16979. Benjamin Bellier
- 16980. Jean-Paul Cournet
- 16981. Huron Noiret
- 16982. Delphine Morizot
- 16983. Florence Simon
- 16984. Joëlle Pezzino
- 16985. Ting Michel
- 16986. Léon Sandoz
- 16987. Frédérique Bouvier
- 16988. Jean-Luc Bailleul
- 16989. Isabelle Schatz
- 16990. Corinne Vandelet
- 16991. Pascale Cantenot
- 16992. Michel Rooy
- 16993. Marie Salaun
- 16994. Marie-Jacqueline Viennot
- 16995. Elisabeth Capet
- 16996. Brigitte Rolland
- 16997. Alain Frejacques
- 16998. Frédérique Kirbihler
- 16999. Mireille Minois
- 17000. Véronique Patte
- 17001. Jean-Guy De Bazelaire
- 17002. Doris Lauer
- 17003. Olivier Renck
- 17004. Christophe Douillard
- 17005. Chantal De Gaye
- 17006. Carole Riviere
- 17007. Malika Joubert
- 17008. Beatrice Couturier
- 17009. Elisabeth Thomas
- 17010. Dominique Anulliero
- 17011. Mireille Vandeborre
- 17012. Sophie Santonja
- 17013. Aurélien Pommiers
- 17014. Valérie David
- 17015. Pierre Francois Arnould
- 17016. Alain Chatelet

- 17017. Isabelle Giroud
- 17018. Patricia Bourrelly
- 17019. Jocelyne Devaux
- 17020. Joël Labat
- 17021. Aline Moineau
- 17022. Alan Bachelin
- 17023. Catherine Clement
- 17024. Véronique Blanc
- 17025. Jean-Luc Labarrère
- 17026. Béatrix Gallin
- 17027. Sarah Ortu
- 17028. Virginie Morize
- 17029. François Brunin
- 17030. Danièle Robert
- 17031. Florence Parigot
- 17032. Yves Vuillecard
- 17033. Gabrielle Touret
- 17034. Therese Vagenende
- 17035. Soizic Leroux
- 17036. Christine Delcassé
- 17037. Yann Le Coq
- 17038. Carini Marie
- 17039. Pascal Querrien
- 17040. Patrick Chouquet
- 17041. Agnès Hoffmann
- 17042. Sylvie D'humilly
- 17043. Christophe Correia
- 17044. Jacques Herrou
- 17045. Raymond Ausseray
- 17046. Marie-Pierre Raufflet
- 17047. Arbadji Fatia
- 17048. Françoise Grenier-Boley
- 17049. Viviane Allard
- 17050. Isabelle Bastin
- 17051. Lucette Razon
- 17052. Xristilla Guillerm
- 17053. Josiane Le Hemonet
- 17054. Georges Torky
- 17055. Justine Messarovitch
- 17056. Laurent Cousin

- 17057. Ilona Anthoine
- 17058. Mickaël M'tima
- 17059. Gabriel Richy
- 17060. Annick Sollic
- 17061. Vasily Moskvichev
- 17062. Christiane Pratz
- 17063. Genevieve Decouzon
- 17064. Nathalie Fabre
- 17065. Marc Heinrich
- 17066. Jean Pierre Defosse
- 17067. Roger Amat
- 17068. Roger Predour
- 17069. Caroline Courtois
- 17070. Pascale Audouze
- 17071. Sylvie Vandenbroucke
- 17072. Daniel Brel
- 17073. Jacques Bouis
- 17074. Carlos De Sousa Costa
- 17075. Cécile Ter
- 17076. Nadege Hervieux
- 17077. Ferial Dib
- 17078. Céline Dubus
- 17079. Gilles Robard
- 17080. Nicolas Dussoubs
- 17081. Marie-Helene Seners
- 17082. Fernando Goncalves
- 17083. Nicole Larrivé
- 17084. Karine Tealdi
- 17085. Corine Marienneau
- 17086. Catharine Cary
- 17087. Adrienne Sallaberry
- 17088. Nathalie Pilaire
- 17089. Philippe Zanin
- 17090. Dominique Mollon
- 17091. Sophie Santourian
- 17092. Benoit Leprince
- 17093. Myriam Ouchikh
- 17094. Pardon Claire
- 17095. Jean-Roch Levy
- 17096. Eddy Kahn

- 17097. David Castermane
- 17098. Christophe Menu
- 17099. Marie Paule Joyat
- 17100. Maryse Cellier
- 17101. Yves Lashermes
- 17102. André Renaudier
- 17103. Jean Luc Duret
- 17104. Benoit Cancoïn
- 17105. Patricia Fleureau
- 17106. Noëlle Seimandi
- 17107. Philippe Bordes
- 17108. Sophie Jacques-Roland
- 17109. Noé Bernard
- 17110. Geneviève Rieu
- 17111. Michèle Lahbil
- 17112. Jean Marie Michel
- 17113. Marylise Fonrouge
- 17114. Claudie Debezi
- 17115. Elodie Cessou
- 17116. Severine Miranda
- 17117. Breysse Béatrice
- 17118. Genevieve Storm
- 17119. Patricia Valentini
- 17120. Stéphanie Matringe Velazquez
- 17121. Jacques Georges
- 17122. Erwan Kerbiquet
- 17123. Marc-Olivier Raison
- 17124. Valérie Mahé
- 17125. Teso Mojic
- 17126. Patrick Soumaille
- 17127. Sandrine Gueyraud
- 17128. Ghislaine Maissonnier
- 17129. Maxime Fardeau
- 17130. Frédérique Haas
- 17131. Antoine Croce
- 17132. Didier Desjardins
- 17133. Christelle Le Mens-Cristovao
- 17134. Jean-Louis Corbet
- 17135. Philippe Sarton
- 17136. Isabelle Legros

- 17137. Louis Orsini
- 17138. Virginie Py
- 17139. Philippe Delamare
- 17140. Franck Tourneau
- 17141. Patrice Bernadac
- 17142. Manuela Rojas
- 17143. Patricia Florent
- 17144. Dominique Postaire
- 17145. Olivier Poupard
- 17146. Mélanie Salles
- 17147. Martine Mauron
- 17148. Jean Mahe
- 17149. Natalia Polizzi
- 17150. Gerard Charbonneau
- 17151. Michèle Bourrin
- 17152. Stanislaus Jusac
- 17153. Monique Moriceau
- 17154. Aurélie Billard
- 17155. Pascal Prévost
- 17156. Estelle Galfard
- 17157. Patrick Nevoso
- 17158. Yves Ory
- 17159. Agnès Wirrmann
- 17160. Isabelle Buisson
- 17161. Pascale Metrat
- 17162. Annick David
- 17163. Odile Fenardji
- 17164. Xavier Breteau
- 17165. Nadia Masseron
- 17166. Maurice Cassard
- 17167. Patricia Ruscio
- 17168. Patricia Loubière
- 17169. Marie Christine Foucher
- 17170. Anne-Marie Tandart
- 17171. Emmanuel Augustine
- 17172. Sandrine Herrault
- 17173. Philippe Roux
- 17174. David Deligny
- 17175. Marie Muniesa
- 17176. Suzanne Rippe

- 17177. Bénédicte Bouchut
- 17178. Isabelle Allio
- 17179. Josèphe Cuy
- 17180. Robertl Cuy
- 17181. Carole Got
- 17182. Véronique Zueras
- 17183. Coralline Michel
- 17184. Geneviève Bérigaud
- 17185. Dominique Schorder
- 17186. Rosy Reiner
- 17187. Miguel De Sousa
- 17188. Marie Muyard
- 17189. Elisabeth Mansion
- 17190. Eric Cazettes
- 17191. Marine Valde
- 17192. Odile Abah
- 17193. Kathleen Barbereau
- 17194. Catherine Ajoux
- 17195. Bérangère Baudart
- 17196. Barbara Roth
- 17197. Xavier Delay
- 17198. Stéphane Bian
- 17199. Alain Viville
- 17200. Anne-Marie Thomas
- 17201. Guillaume Genre
- 17202. Alain Egron
- 17203. Raclot Arnaud
- 17204. Martine Herbiet
- 17205. Jean Marie Herbiet
- 17206. Evelyne Grenet
- 17207. Georges Orfila
- 17208. Odile Beillouin
- 17209. Carine Lafont
- 17210. Marie Grenet
- 17211. Yves Luciani
- 17212. Odile Montois
- 17213. Danielle Sari
- 17214. Anne-Marie Lemaire
- 17215. Viviane Vulliez
- 17216. Viviane Molard

- 17217. Damien Durand
- 17218. Isabelle Lemaigre Dubreuil
- 17219. Chantal Otulakowski
- 17220. Aurore Dalle
- 17221. Jérôme Philibert Baud
- 17222. Georges Renard
- 17223. Cécile Astier
- 17224. Joëlle Delrue
- 17225. François Ferragut
- 17226. Bénédicte Gaudin
- 17227. Christine Baldy
- 17228. Manon Morotti
- 17229. Eliza Perrin
- 17230. Antoine Daudignon
- 17231. Christian Colin
- 17232. Isabelle Morin
- 17233. Henriette D'oliveira
- 17234. Xavier Migieu
- 17235. Remy Long
- 17236. Florence Beurrier
- 17237. Mylene Nelzy
- 17238. Pierric Boutin
- 17239. Johanna Boutin
- 17240. Johann Delcenserie
- 17241. Pascal Robin
- 17242. Murielle Papier
- 17243. Cathy Zimmermann
- 17244. Alice Maurice
- 17245. Marie-Luce Amalfitano
- 17246. Claire Descamps
- 17247. Andreia Da Silva
- 17248. René Gandolfi
- 17249. Nicolas Douay
- 17250. Isabelle Ehret
- 17251. Andre Fabre-Pebes
- 17252. Maryse Manier
- 17253. Christine Joubert
- 17254. Clara Capayrou
- 17255. Cecile Frutel
- 17256. David Durand

- 17257. Viaud Jean-Jacques
- 17258. Florence Daviaud-Saliceto
- 17259. Monique Moreau
- 17260. Sonia Raffin
- 17261. Émile Alméras
- 17262. Eliane Gramondi
- 17263. Andrée Soubeyrat
- 17264. Elsa Liesse
- 17265. Romance Fruitet
- 17266. Nathalie Trigaud
- 17267. Matthieu Legeay
- 17268. Myriam Chabaud
- 17269. Jerome Baud
- 17270. Jérôme Baud
- 17271. Christophe Corbier
- 17272. Dominic Berthet
- 17273. Christine Hurstel
- 17274. Claudine Beysecker
- 17275. Isabelle Autet
- 17276. Philippe Bousseaud
- 17277. Patrick Sassier
- 17278. Stephane Teot
- 17279. Dominique Quillard
- 17280. Eugeniad Di Cocco
- 17281. Laurent Mesnard
- 17282. Fabien Lecomte
- 17283. Chantal Loizeleur
- 17284. Beatrice Thomas
- 17285. Isabelle Machu
- 17286. Vaness Lebelt
- 17287. Carmen Lipp
- 17288. Edith Normant
- 17289. Philippe Gouteux
- 17290. Francoise Lechevestrier
- 17291. Culpin Nathalie
- 17292. Marie Anne Bousseeyrol
- 17293. Alain Rigou
- 17294. Dominique Beber
- 17295. Josiane Schwager
- 17296. Katja Elshoff

- 17297. Philippe Rocher
- 17298. Thérèse Rocher
- 17299. Pascale Delaire
- 17300. Catherine Martin
- 17301. Sylvie Viriot
- 17302. Mimi Daydé
- 17303. Mireille Negre
- 17304. Rodolphe Arpage
- 17305. Romuald Canon
- 17306. Sara Thomas
- 17307. Olivia Dardenne
- 17308. Simone Sarnette
- 17309. Jean-Marc Lechevestrier
- 17310. Madeleine Leroy
- 17311. Catherine Funke
- 17312. Natalia Ducrey
- 17313. J-Patrick Helard
- 17314. Alain Chauveau
- 17315. Nicolas Roy
- 17316. Anne Chapuis El Ouali
- 17317. Bernadette Brejon
- 17318. Magali Véraç
- 17319. Céline Weber
- 17320. Antoine Bourgeau
- 17321. Evelyne Martin
- 17322. Marion Caux Fouchault
- 17323. Grit Krausse
- 17324. Jean-Marc Gilaber
- 17325. Martine Duval
- 17326. Agnès Lagrive
- 17327. Laurence Thibaud
- 17328. Denis Morillere
- 17329. Sylvie Bourbier
- 17330. Michele Leseur
- 17331. Alexandra Lefebvre
- 17332. Jean Lesaffre
- 17333. Geneviève Martet
- 17334. Daniel Gerard
- 17335. Dominique Petrot
- 17336. Agnes Libessart

- 17337. Guillaume Fidelis
- 17338. Corinne Barbisotti
- 17339. Sylvie Larget-Piet
- 17340. Celine Brisson
- 17341. David Moreau
- 17342. Nicole Coco
- 17343. Laetitia Pieruccetti
- 17344. Marc Planchenault
- 17345. Christine Carrillo Gil
- 17346. Enguerrand Ecartot
- 17347. Pierre Aigouy
- 17348. Trees Aigouy
- 17349. Véronique Pontvianne
- 17350. Malika Talbi
- 17351. Laurent Chevalier
- 17352. Nathalie Kerbellec
- 17353. Suzanne Lugassy
- 17354. Daniel Gava
- 17355. Eric Marchal
- 17356. Aline Nixon
- 17357. Gilles Clemot
- 17358. Serge Delmotte
- 17359. Noé Tayeb
- 17360. Juliette Rouchier
- 17361. Diana Risani
- 17362. Pascal Sautron
- 17363. Virginie Ramos
- 17364. Anna Persichini
- 17365. Sebastien Menard
- 17366. Vincent Mogenot
- 17367. Alain Delcroix
- 17368. Marie-France Vidal
- 17369. Sylvie Marty
- 17370. Cedric Le Gouallec
- 17371. Laëtitia Leonard
- 17372. Dominique Sacré
- 17373. Laurence Goudé
- 17374. Daniel Noyer
- 17375. Edwige Courivaud
- 17376. Valerie Mourgue

- 17377. Cloé Bolle
- 17378. Johanna Soubrier
- 17379. Olivier Fouet
- 17380. Jacqueline Dinot
- 17381. Rita Vogels
- 17382. Sylvie Duong
- 17383. Gérald Cabrol
- 17384. Sonia Joly
- 17385. Jean Bochet
- 17386. Sarah Cabrol
- 17387. Aurélien Linares
- 17388. Michel Lassalle
- 17389. Sandrine Ussel
- 17390. Florence Gernolle
- 17391. Céline Claude
- 17392. Catherine Boyer
- 17393. Nicolas Lebrun
- 17394. Fabienne Chapuis
- 17395. Isabelle Vasseur
- 17396. Marc Skorupka
- 17397. Cédric Pastoors
- 17398. Llona Pietrolongo
- 17399. Dorothée Ostrowski
- 17400. Dhaïs Toja Vazquez
- 17401. Sylvie Weis
- 17402. François Duriot
- 17403. Marie Magne
- 17404. Marie-Lise Geffroy
- 17405. Emmanuelle Schneider-Maunoury
- 17406. Alain Gentreau
- 17407. Clementine Blin
- 17408. Brotonne Nathalie
- 17409. Katia Saint-Peron
- 17410. Isabelle Le Stunff
- 17411. Jean-Louis Ulrich
- 17412. Alain Richard
- 17413. Céline Bulliard
- 17414. Dan Muresan
- 17415. Dominique Laloux
- 17416. Jenny Bihouise

- 17417. Camille Herreillat
- 17418. Maud Lucon
- 17419. Jean François Zumiak
- 17420. Marie Jammes
- 17421. Pierre Jarriges
- 17422. Martine Naudet
- 17423. Pauline Nouvellon
- 17424. Mickael Biardeau
- 17425. Sylvain Lelez
- 17426. Christian Lego
- 17427. Patrick Servanton
- 17428. Philippe Perrier
- 17429. Philippe Stroun
- 17430. Frédérique Kodrle
- 17431. Isabelle Wibault
- 17432. Aurélien Voisin
- 17433. Alain Tavernier
- 17434. Joe Geoffray
- 17435. Stephane Forge
- 17436. Clément Saules
- 17437. Jean-Gabriel Tournier
- 17438. Annabelle Metayer
- 17439. François Merliere
- 17440. Christelle Metayer
- 17441. Martine Vilfroy
- 17442. Bruno Reynier
- 17443. Clara Caputo
- 17444. Roxane Barbet
- 17445. Florence Boinet
- 17446. Olivier Nainfa
- 17447. Yannick Moulinier
- 17448. Diana Tudoran-Postaliu
- 17449. Pierre Bouopda
- 17450. Zou Moreau
- 17451. Jean-Pierre Ferrero
- 17452. Monique Parcillié
- 17453. Muriel Fourché
- 17454. Marie Rodriguez
- 17455. Corina Veleanu
- 17456. Evelyne Wowk

- 17457. Jean-Luc Journé
- 17458. Françoise Malassigne
- 17459. Marie Laure Charlat
- 17460. Gonzague Guespère
- 17461. Veronique Lasserre
- 17462. Eric Le Gal
- 17463. Edmond Cordier
- 17464. Alain Gros
- 17465. Gérard Sanlias
- 17466. Claire Mosnier
- 17467. Benoit Charmillon
- 17468. Vincent Segoin
- 17469. François Lesaffre
- 17470. Valérie Godebin
- 17471. Christophe Devalland
- 17472. Claire Chevalier
- 17473. Sylvie Paquet
- 17474. Rémy Rencurel
- 17475. Rachel Allard
- 17476. Laurène Nouvellon
- 17477. Marie-Cécile Tellier
- 17478. Line Walbe
- 17479. Philippe Juilles
- 17480. Philippe Piollé
- 17481. Bruno Caumette
- 17482. Mathilde Pombo
- 17483. Sabine Tordable
- 17484. Monique Allart
- 17485. Christine Barral
- 17486. Chantal Macqueron
- 17487. Caumette Bruno
- 17488. Rodolphe Inisan
- 17489. Eric Lafontaine
- 17490. Remoiville Eva
- 17491. Emmanuelle Art
- 17492. Jean-Luc Menguy
- 17493. Marie Lepoutre
- 17494. Jean-Gaël Bretagne
- 17495. Michel Binet
- 17496. Nathalie Bodergat

- 17497. Marcelle Christien
- 17498. Blandine De Dinechin
- 17499. Edwige Georges
- 17500. Anne Charlotte Pleche
- 17501. Maryline Thoraille
- 17502. Francis Dhaenens
- 17503. Josiane Noulhianne
- 17504. Daniel Teyssier
- 17505. Christine Cottet
- 17506. David Jam
- 17507. Isabelle Le Dily
- 17508. Lydie Walter
- 17509. Sandrine Pauly
- 17510. Marie-Emmanuelle Juste
- 17511. Patrice Faure
- 17512. Edith Zipperlin
- 17513. Nicolas Chuillet
- 17514. Vincent Guilbert
- 17515. Odile Ulrich
- 17516. Sylvie Mirmand
- 17517. Corinne Catalane
- 17518. Hasna Boulkhemair
- 17519. Sylvain Métayer
- 17520. Jean Marc Valleton
- 17521. Didier Barbanchon
- 17522. Marin Siron
- 17523. Patrick Corfdir
- 17524. Dinah Lucas
- 17525. Alain Broséus
- 17526. Elise Leclerc
- 17527. Franck Bouffard
- 17528. Maxime Estavoyer
- 17529. André Metayer
- 17530. Franck Marras
- 17531. Patrick Kurtz
- 17532. Anne Hue
- 17533. Jacqueline Sahut
- 17534. Philippe Bernard
- 17535. Christian Simonetto
- 17536. Alexandre Colin

- 17537. Alexandre Vuitton
- 17538. Clementine Lemouëllic
- 17539. Marion De Poulpiquet
- 17540. Ludivine Blanquet
- 17541. Isabelle Bouffard-Roy
- 17542. Beatrice Grandclement
- 17543. Gilles Simon
- 17544. Alain Tournié
- 17545. Nicolas Postillon
- 17546. Laurent Goubier
- 17547. Violaine Ratsimbazafy
- 17548. Hervé Philippe
- 17549. Pascal Pajaud
- 17550. Nicolas Milande
- 17551. Davy Desablin
- 17552. Alain Schmidt
- 17553. Eric Tort
- 17554. Petra Koumbacheff
- 17555. Ghislaine De Gayardon De Fenoyl
- 17556. Xavier De Fenoyl
- 17557. Jean-Marc Richard
- 17558. Christophe Toscano
- 17559. Isabelle Saladin
- 17560. Sabine Cousin
- 17561. Martine Molinero
- 17562. Philippe Berthelot
- 17563. Marie-Aude Le Ber
- 17564. Bernard Fauxpoint
- 17565. Didier Hosotte
- 17566. Florence Pamart
- 17567. Marie Christine Macé
- 17568. Veronique Canlay
- 17569. Anastasia Fedioun
- 17570. Dolores Fontan
- 17571. Claire Seigle
- 17572. Sylvain Coutable
- 17573. Catherine Lemaire
- 17574. Sébastien Lenoble
- 17575. Magali Sanchez
- 17576. Tarik El Alami

- 17577. Cindy Navarre
- 17578. Ophélie Le Tutour
- 17579. Marie Picot
- 17580. Virginie Riant
- 17581. Emmanuel Chemineau
- 17582. Loïc Tizon
- 17583. Siegrid Sabatier
- 17584. Catherine Devaux
- 17585. Florent Sifferlin
- 17586. Aline Madenspacher
- 17587. Stephane Corso
- 17588. Senephora Paillouse
- 17589. René-Laurent Alciator
- 17590. Silvana Lumetta
- 17591. Cathy Bonino
- 17592. Christian Wolf
- 17593. Ambre Becret
- 17594. Jose Bayon
- 17595. Vero Vauchel
- 17596. Marie Freese
- 17597. Sophie Beal
- 17598. Nicolas Chevalier
- 17599. Patricia Sebire
- 17600. Anne-Marie Jaffré
- 17601. Michael Ravassat
- 17602. Myriam Blais
- 17603. Isabelle Ettori
- 17604. Eric Sabatier
- 17605. Isabelle Holtz
- 17606. Van Der Mandele Florence
- 17607. Alexandre Lefebvre
- 17608. Anthony Poret
- 17609. Michel Malige
- 17610. Romain Poirot
- 17611. Hélène Skolka
- 17612. Maud Pascual
- 17613. Dominique Gregoire
- 17614. Corinne Apaire
- 17615. Nathalie Ruiz
- 17616. Anthony Turpin

- 17617. Mathieu Martin
- 17618. Noël Claudine
- 17619. Nadège Rapiat
- 17620. Agathe Dathueyt
- 17621. Agnès Roberty
- 17622. Patricia Kyriakides
- 17623. Frédéric Quéméner
- 17624. Patrick Bourgeois
- 17625. Johanne Boch
- 17626. Benjamin Buyl
- 17627. Benoît Vialle
- 17628. Olivier Vincent
- 17629. Gilda Renzoni
- 17630. Camille Marot-Deshorteaux
- 17631. Robert Rousset
- 17632. Nadine Fesani
- 17633. Jeanne Petit
- 17634. Philippe Lemonnier
- 17635. Erine Vu
- 17636. Bertrand Eon
- 17637. Danielle Le Leuch
- 17638. Monique Hordeaux
- 17639. Alex Rubo
- 17640. Franck Douay
- 17641. Jean-Pierre Cornubert
- 17642. Léa Germain
- 17643. Florence Benoit
- 17644. Ould Cadi Ali
- 17645. Stephane Flota
- 17646. Philippe Gros
- 17647. Charlotte Ruelle
- 17648. Boris Dechartre
- 17649. Claude Bourquardez
- 17650. Catherine Muller
- 17651. Didier Cocatrix
- 17652. Bernard Boch
- 17653. Jonathan Caniaux
- 17654. Virginie Valence
- 17655. Edith Audouin
- 17656. Raphaël Chameroy

- 17657. Fabienne Saint-Didier
- 17658. Céline Rozot
- 17659. Christelle Faieta
- 17660. Vincent Meersseman
- 17661. Patrick Verovic
- 17662. Monique Canade
- 17663. Pierre Cizeron
- 17664. Jacky Chabanon
- 17665. Jacques Adranyi
- 17666. Sophie Molinier
- 17667. Annick Marandon
- 17668. Christian Lopes
- 17669. Annie Bauduin
- 17670. Jean-Claude Serrand
- 17671. Colette Burdet
- 17672. Jean-Moïse Flattot
- 17673. Robert Bauduin
- 17674. Guibert Charline
- 17675. Pascal Beaudon
- 17676. Fred Segato
- 17677. Lauriane Jalbert
- 17678. Christophe Burgaud
- 17679. Marie-Line Assénat
- 17680. Caroline Valoteau
- 17681. Gürsel Dogan
- 17682. Christèle Burri
- 17683. Mical Kirzewski
- 17684. Sonia Ruiz
- 17685. Roxana Grosu
- 17686. Vanessa Jacquet
- 17687. Sabine Moriconi
- 17688. Frédérique Boeykens
- 17689. Paul Bernard
- 17690. Cécile Renard
- 17691. Magali Sappa
- 17692. Philippe Andreoli
- 17693. Nathalie Bourguet
- 17694. Charles Silva
- 17695. Angélique Bruna
- 17696. Claudine Mapella

- 17697. Michiko Cuny
- 17698. Claire Pastor
- 17699. Nathalie De Vlieghe
- 17700. Pascal Reyne
- 17701. Lola Inghilterra
- 17702. Léon Meynet
- 17703. Sara Touhami
- 17704. Gilles Card
- 17705. Sarah Lefèvre
- 17706. Pascal Foulonneau
- 17707. Henri Campos
- 17708. Carole Rohr
- 17709. Patricia Frullani
- 17710. Pierrick Le Ledan
- 17711. Karine Martinez
- 17712. Géraldine Balat
- 17713. Anne Duzant
- 17714. Evelyne Cangemi
- 17715. Nathalie Blanchard
- 17716. Sylvain Jacquet
- 17717. Ange Falletta
- 17718. Jean-Louis Pierret
- 17719. Gabrielle Barre
- 17720. Magali Marchesin
- 17721. Samuel Ducreux
- 17722. Corine Verneuil
- 17723. Amandine Perbet
- 17724. Denis Alligand
- 17725. Anne-Marie Soler
- 17726. Nathalie Pascal
- 17727. Marie Claire Michon
- 17728. Patrice Dumas
- 17729. Isabelle Ladriere
- 17730. Claire Daydé
- 17731. Sarah Keravec
- 17732. Claudine Mantaux
- 17733. Elena Prokofieva
- 17734. Anne-Marie Bourdet
- 17735. Claire Roygnan
- 17736. Jean-Stéphane Bozzo

- 17737. Christophe Grébaux
- 17738. Sylvie Apaire
- 17739. Galina Prieur
- 17740. Nicolas Ioos
- 17741. Maxime Flores
- 17742. Chantal Laurentie
- 17743. Caroline Vandeix
- 17744. Ludovic Putigny
- 17745. Laetitia Vanhove
- 17746. Magali Michalak
- 17747. Luc Florquin
- 17748. Cécile Beaudoux
- 17749. Emmanuelle Florquin
- 17750. Saskia Da Costa
- 17751. Christine Blanc Fach
- 17752. Emilie Pascal
- 17753. Caroline Martin
- 17754. Liliane Tur
- 17755. Arthur Blanc
- 17756. Adrien Maljean
- 17757. Christiane Turc
- 17758. Marine Boucheras
- 17759. Daniel Raybois
- 17760. Christian Merli
- 17761. Michèle Guyart
- 17762. Mickaël Farris
- 17763. Jean-Pierre Louapre
- 17764. Nicolas Sansarlat
- 17765. Antoine Guidot
- 17766. Olivier Merlet
- 17767. Raymonde Dibling
- 17768. Yasura Nakata
- 17769. Luna Lopes
- 17770. Patrick Tur
- 17771. David Servais
- 17772. Leila Ouharzoune
- 17773. Magali Serres
- 17774. Bernard Ravassat
- 17775. Yssa Diarra
- 17776. Emmanuel Szwed

- 17777. Jeanne Delhaye
- 17778. Aurélie Vauchel
- 17779. Pascal Rouchouse
- 17780. Isabelle Chauvin
- 17781. Joseph Balicki
- 17782. Brigitte Duprey
- 17783. Catherine Roux
- 17784. Sonia Leglise
- 17785. Marie Badreau
- 17786. Colette Dufossé
- 17787. Anne Laure Humblot
- 17788. Chantal Rousselbin
- 17789. Ren Fon
- 17790. Patrice Degieux
- 17791. Catherine Touat
- 17792. Alex Mitx
- 17793. Jenny Durand
- 17794. Pierre Gillet
- 17795. Adeline Terrade
- 17796. Bruno Couturier
- 17797. Samuel Rousseau
- 17798. Pierre-Jean Guillerot
- 17799. Céline Keller
- 17800. Joséphine Mainot
- 17801. Virginia Garrido Millan
- 17802. Jeanmarc Sanchez
- 17803. Colette Constantin
- 17804. Jean-Jacques Guérin
- 17805. David Régnier
- 17806. Irene Specht
- 17807. Jean-Christophe Nieutin
- 17808. Blanca Maudet
- 17809. Patrick Mellet
- 17810. Marie Claire
- 17811. Alexia Wodli
- 17812. Jean-Edouard Brun
- 17813. Veronique Boillot
- 17814. Stéphanie Aroull
- 17815. Grégory Frontier
- 17816. Laurent Bur

- 17817. Anne-Lise Busato
- 17818. Joël Bosc
- 17819. Thierry Le Divenach
- 17820. Nathalie Restout
- 17821. Emilie Farjas
- 17822. Catherine Charpentier
- 17823. Bernard Gauvain
- 17824. Damien Torres
- 17825. Camille Schyrr
- 17826. Cathy Pennec
- 17827. Christelle Hareau
- 17828. Emilie Foulon
- 17829. Ines Valarcher
- 17830. Audrey Mathelié
- 17831. Alexandre Roux
- 17832. Alexandre Yi Kim
- 17833. Sandra Santarelli
- 17834. Annie Lecostey
- 17835. Davy Chaix
- 17836. Jean-Sébastien Savarit
- 17837. David Murgante
- 17838. Philippe Cardi
- 17839. Marine Borderon
- 17840. Maurice Carmignani
- 17841. Amelie Demarcq
- 17842. Vincent Horcholle
- 17843. Virginie Vrand
- 17844. Christine Villaeys
- 17845. Fred Chérie
- 17846. William Charles-Artigues
- 17847. Andrea Lopez
- 17848. Florence Seguinél
- 17849. Thibault Laville
- 17850. Nicolas Armand
- 17851. Jean Chauvet
- 17852. Valérie Develay
- 17853. Alexandra Catelain
- 17854. Sandrine Malen
- 17855. Xavier Decaen
- 17856. Fatima Le Houarner

- 17857. Jacques Toni
- 17858. Alain Carlier
- 17859. Laurence Privet
- 17860. Fabienne Maffre
- 17861. Christelle Lutun
- 17862. Sophie Chassaigne
- 17863. Georgette Devera
- 17864. Robert Mitan
- 17865. Jean Paul Pinon
- 17866. Jean Maupu
- 17867. Michel Quin
- 17868. Muriel Loesch
- 17869. Corinne Liot
- 17870. Pauline Renou
- 17871. Michel Rimbaud
- 17872. Cedric Grein
- 17873. Nathalie Jonckheere
- 17874. Christophe Francheteau
- 17875. Fabrice Passemart
- 17876. Brigitte Bontoux
- 17877. Yvan Sautejeau
- 17878. Mériadek Darcel
- 17879. Juliette Magnier
- 17880. Claire Froget
- 17881. David Duthu
- 17882. Elisabeth Baudonniere
- 17883. Sébastien Gauthier
- 17884. Luc Tiberghien
- 17885. Anne Quesnel-Barbet
- 17886. Béatrice Bonnivard
- 17887. Didier Gonneau
- 17888. David Carbonnier
- 17889. Corinne Piton
- 17890. Anthony Veillon
- 17891. Kareen Trager-Lewis
- 17892. Nathalie Binétruy
- 17893. Alizée Bolay
- 17894. Gérard Michelet
- 17895. Rémi Jorrand
- 17896. Stéphanie Puylaurent

- 17897. Gui Ma
- 17898. Matthias Barbier
- 17899. Maryline Beuret
- 17900. Gérard Jeannesson
- 17901. Marion Pêcheur
- 17902. Ludovic Saint-André
- 17903. Laurent Rullier
- 17904. Simon Gabut
- 17905. Brigitte Bernicot
- 17906. Daniel Catusse
- 17907. Leo Coutant
- 17908. Lecarpentier Jacky
- 17909. Pascal Fabra
- 17910. Jean Claude Delaet
- 17911. Marine Prigent
- 17912. Isabelle Studer
- 17913. Pierre Jedar
- 17914. Valérie Martin
- 17915. Philippe Costantini
- 17916. Fanny Benito
- 17917. Anne-Marie Lecocq
- 17918. Loïc Jullian
- 17919. Rose Bereau
- 17920. Dominique Herman
- 17921. Laurence Albaret
- 17922. Jerome Calland
- 17923. Yves Marie Giraud
- 17924. Guillaume Royer
- 17925. Christophe Pajaud
- 17926. Sylvana Laloupe
- 17927. Letizia Nicolet
- 17928. Tamara Eberhardt
- 17929. Dany Lalanne
- 17930. Vanessa Lafforgue
- 17931. Beatrice Cournut
- 17932. Valérie Bugeaud
- 17933. Marianne Arona
- 17934. Lucie Juste
- 17935. Jocelyne Leveugle
- 17936. Anne-Hélène Lesaint

- 17937. Tiphaine Prat
- 17938. Claudine Fargere
- 17939. Bénédicte Chauvet
- 17940. Myriam Du Port
- 17941. Aurelie Calland
- 17942. Emeline Vincent
- 17943. Horace Horton
- 17944. Ana Puco
- 17945. Guillaume Courville
- 17946. Edouard Marchesseau
- 17947. Muriel Blanc-Alonso
- 17948. Florent Petit
- 17949. Leila Medelsi
- 17950. Patrick Rouquette
- 17951. Martial Denis
- 17952. Laurent Joly
- 17953. Fabrice Vernet
- 17954. Monique Glaude
- 17955. Jean-François Delorme
- 17956. Isabelle Tessier
- 17957. Claude Lhermitte
- 17958. Nadège Invernizzi
- 17959. Sylvie Suarez
- 17960. Christopher Marchant
- 17961. Emmanuelle Lutz
- 17962. Carine Charpentier
- 17963. Karine Lazarus
- 17964. Gérard Lefebvre
- 17965. Jean-Marc Pellet
- 17966. Thomas Gonnet
- 17967. Catherine Atticus
- 17968. Benoit Lefort
- 17969. Véronique Réaud
- 17970. Annka Musy
- 17971. Juliette Grollimund Depoorter
- 17972. Gisele Bacconnier
- 17973. Frederic Vindry
- 17974. Dominique Bertholon
- 17975. Claudine Chardon
- 17976. Julie Prima

- 17977. Violette Domenc
- 17978. Christophe Adelantado
- 17979. Gaëlle Cloarec
- 17980. Valerie Baira
- 17981. Laurence Lefebvre
- 17982. Anne-Marie Renty
- 17983. Emeline Mauhourat
- 17984. Hervé Gilbert
- 17985. Alexandro Segarra
- 17986. Dorian Shaw
- 17987. Kathy Villeton
- 17988. Lionel Kopp
- 17989. Jerome Reboul
- 17990. Patrick Perez
- 17991. Patrick Philippe
- 17992. Fabrice Dauphin
- 17993. Olivier Rossi
- 17994. Anne Lacroix
- 17995. Claudia Antunes
- 17996. Jean Lorber
- 17997. Stéphane Prost-Dame
- 17998. Alex Jolivet
- 17999. Marion Hutin
- 18000. Stéphanie Durantet
- 18001. Helen Perchepied
- 18002. Catherine Henry
- 18003. Jacqueline Gallois
- 18004. Jean-Pierre Briceno
- 18005. Jean-Denis Coupé
- 18006. Gweltaz Le Ferrer
- 18007. Bruno Lagarde
- 18008. Isabelle Canepari
- 18009. Nicole Moulin
- 18010. Bernard Ducôté
- 18011. Jean Epron
- 18012. Anaëlle Bressy
- 18013. Gaëlle Hinfray
- 18014. Jean-Marc Oswald
- 18015. Sandra Pellegrini
- 18016. Valérie Dupuis

- 18017. Alain Gloanec
- 18018. Ugo Reyne
- 18019. Justine Dupuis
- 18020. Solange Pugnetti
- 18021. Marine Bourcier
- 18022. Chantal Lakomicki
- 18023. Pascal Goemaere
- 18024. Alain Voisin
- 18025. Sylvain Forfait
- 18026. Florian Brun
- 18027. Pierre Biermann
- 18028. Yann Cavasino
- 18029. Brigitte Dervyn
- 18030. Clémence Prince
- 18031. Sandrine Goujard
- 18032. Marielle Topelet
- 18033. Claire Chapuis
- 18034. Alain Jacques
- 18035. Amandine Fressier
- 18036. Agnès Vaguet
- 18037. Mathilde Hammann
- 18038. Ketty Billard
- 18039. Caroline Planque
- 18040. Marie Defourneaux
- 18041. Estelle Coudray-Quere
- 18042. Laurent Renard
- 18043. Alexandre Guerin
- 18044. Lydie Galonzka
- 18045. Martial Berland
- 18046. Marie Villard
- 18047. Claire Chaligné
- 18048. Benedicte Jouannic
- 18049. Olivier Kuhn
- 18050. Gerard Frejaville
- 18051. Francine Pralong
- 18052. Fabienne Tocque
- 18053. Eve Guillemin
- 18054. Benoit Brulin
- 18055. Jérémie Dupont
- 18056. Cyril Mignard

- 18057. Philippe Marin
- 18058. Sylvie Chateau
- 18059. Marilyn Dutheil
- 18060. Sylvie Feltrin
- 18061. Thierry Jean Robert Saint Germès
- 18062. Schroder Johannes-Emmanuel
- 18063. Raphaël Ducos
- 18064. Cathy Pallecha
- 18065. David Trebosc
- 18066. Aurelie Chaveroux
- 18067. Jérôme Blondeau
- 18068. Roger Ducamp
- 18069. Linda Cousyn
- 18070. Catherine Pluzanski
- 18071. Sabine Bernard
- 18072. Nicole Mastropasqua
- 18073. Myriam Roman
- 18074. Françoise Abasq
- 18075. Anne Camus-Bruneau
- 18076. Serge Clap
- 18077. Caroline Roussel-Delforge
- 18078. Marie-Anne Geraud
- 18079. Michel Cohen
- 18080. Deniese Le Guen
- 18081. Marie France Bottex
- 18082. Alan Catchpool
- 18083. Daniel Emaille
- 18084. Damien Luce
- 18085. Fabian Gorce
- 18086. Claire Pahane
- 18087. Françoise Kersall
- 18088. Laetitia Jeanne
- 18089. Joëlle Seree
- 18090. Caroline Jourdain
- 18091. Françoise Irigoin
- 18092. Laurie Fischer
- 18093. Sophie Mure
- 18094. Celine Degiovanangelo
- 18095. Patrice Jorrey
- 18096. Chantal Gamaury

- 18097. Florence Laplanche
- 18098. Celine Renouveau
- 18099. Emma Fougeras
- 18100. Jean-François Vacquer
- 18101. Elodie Duhem
- 18102. Céline Bouteloup
- 18103. Samuel Rozentalis
- 18104. Brigitte Rizet
- 18105. Frédéric De Ligt
- 18106. Fabrice Primault
- 18107. Gaelle Soudan
- 18108. Mathias Pubert
- 18109. Isabelle Vercauteren
- 18110. Nadjar Charly
- 18111. Emmanuel Fourrey
- 18112. Alexandre Bardol
- 18113. Maiwenn Bergeret
- 18114. Sebastian Gallardo
- 18115. Christine Ardouin
- 18116. Pierre-Yves Goron
- 18117. Beatrice Reboul
- 18118. Franck Pelissier
- 18119. Eric Wenger
- 18120. Sigrid Desbois
- 18121. Alain Chevalier
- 18122. Marie Collin
- 18123. Veronique Gestin
- 18124. Sophie Renon
- 18125. Lucile Maiseau
- 18126. Serge Monginou
- 18127. Thomas Omer-Decugis
- 18128. Charlotte Charbi
- 18129. Catherine Bregand
- 18130. Laure Veysset
- 18131. Anne-Marie Besnard
- 18132. André Barthès
- 18133. Carlos Ferreira
- 18134. Marina Vellard
- 18135. Clauda Clotaire
- 18136. Isabelle Legrand

- 18137. Nathalie Cornillon
- 18138. Pascale Cournac
- 18139. Agathe Levrangi
- 18140. Marcel Pradines
- 18141. Christelle Warlop
- 18142. François Chaumeil
- 18143. Brigitte Gubri
- 18144. Marc-Henri Layani
- 18145. Jean-Michel Bieber
- 18146. Mélanie Debail
- 18147. Sylvain Calvez
- 18148. Olivier Caret
- 18149. Rémy Scalco
- 18150. Michel Foggetti
- 18151. Jacqueline Borderon
- 18152. Alina Timotin
- 18153. Fanny Fougere
- 18154. Pascal Varasse
- 18155. Céline Gerard
- 18156. Claude Darrigan
- 18157. Isabelle Dauphin
- 18158. Marie Artus
- 18159. Eric Billard
- 18160. Hervé Peiffer
- 18161. Yoëlle Prigent
- 18162. Aurélie Macaud
- 18163. Géraldine Fouassier
- 18164. Thierry Le Floch
- 18165. Jean Paul Golly
- 18166. Thibault Le Floch
- 18167. Michel Rak
- 18168. Gilles Bouquet
- 18169. Aurélie Lemoine
- 18170. Anthony Lorin
- 18171. Isabelle Colliot
- 18172. Magali Croiset
- 18173. Bernard Thiébaud
- 18174. Jean-Marie Marlois
- 18175. Fabrice Lambert
- 18176. Luc Seignette

- 18177. Vincent Sonrier
- 18178. Anne Marie Tillier
- 18179. Brigitte Barnavol
- 18180. Christa Cornet
- 18181. Aurore Chatel
- 18182. Nathalie Busch
- 18183. Jean-Louis Giboteau
- 18184. Ivan Richard
- 18185. Guillaume Lacaze
- 18186. Stephanie Jadault
- 18187. Karine Invernizzi
- 18188. Manuel Iglesias
- 18189. Eve Dupierrix
- 18190. Michel Vallee
- 18191. Jacqueline Grenier
- 18192. Yves Paseri
- 18193. Florian Beraud
- 18194. Benjamin Lefeuvre
- 18195. Françoise Palfray
- 18196. Maria Rincon
- 18197. Annie Hricovsky
- 18198. Françoise Perrichon
- 18199. Christiane Parisi
- 18200. Magali Putero
- 18201. Angelina Macor
- 18202. David Malabre
- 18203. Geoffroy Wagner
- 18204. Didier Rugraff
- 18205. Rodolphe Napolitano
- 18206. Eric Martineau
- 18207. Michèle Cron
- 18208. Benoit Chemin
- 18209. Ludovic Favre
- 18210. Brigitte Coirier
- 18211. Ambre Laplaud
- 18212. Pierre Ach
- 18213. Jean-Michel Cabby
- 18214. Jean-Yves Gaudin
- 18215. Jacques Renard
- 18216. Josiane Simon

- 18217. Dominique Dervillé
- 18218. Marie-France Menetrier
- 18219. Véronique Nicolas
- 18220. Florent Caté
- 18221. Paméla Lavenir
- 18222. Dominique Granger
- 18223. Solange Ibanez
- 18224. Laurent Feray
- 18225. Florian Allain
- 18226. Julien Roche
- 18227. Pascal Bigand
- 18228. Marie-Agnès Jagu
- 18229. Laurent Barrera
- 18230. Jean-Christophe Ferrari
- 18231. François Po
- 18232. Lindsay Sejean
- 18233. Claire Meynand
- 18234. Maxime Guezille
- 18235. Christian Bouzy
- 18236. Cédric Schwartz
- 18237. Marie Thérèse Steunou
- 18238. Eugenie Dufly
- 18239. Severine Sueur
- 18240. Gérard Allaman
- 18241. André Cast
- 18242. Juliette Naty
- 18243. Claire Caubet
- 18244. Fieux Christine
- 18245. Menana Boudaoua
- 18246. Frédéric Busson
- 18247. Noel Martin
- 18248. Didier Lucas
- 18249. Aurore Gruszka
- 18250. Myriam Ltorqui
- 18251. Anthony Delahays
- 18252. Christine Jacques
- 18253. Salim Kissar
- 18254. Jean-Baptiste Maurent
- 18255. Sylvie Rak
- 18256. Fanny Zamarreno

- 18257. Yves La Forge
- 18258. Valérie Mestreau
- 18259. Bertrand Durantet-Penaud
- 18260. Fanny Lemasle
- 18261. Marlone Schlatter
- 18262. Sébastien Vigouroux
- 18263. Didier Turpin
- 18264. Sébastien Bideau
- 18265. Morgane Juhel
- 18266. Robert Boulet
- 18267. Marie-Noelle Bonnet
- 18268. Pascale Vuagnoux
- 18269. Brigitte Denat
- 18270. Éric Lafargue
- 18271. Paul-Victor Desarbres
- 18272. Aymeric De Valon
- 18273. Marjorie Veit
- 18274. Mathurin Dubois
- 18275. Philippe Gros
- 18276. Francois Arsene
- 18277. Christian Faure
- 18278. Benoît Lagrue
- 18279. Sanna Nadine
- 18280. Nancy Lombardi
- 18281. Magali Thomas
- 18282. Florine Megaptche Nana
- 18283. Anne-Lise Dupuis
- 18284. Julie Cazal
- 18285. Delphine Monnier
- 18286. Annie Monneron
- 18287. Sylvie Courcet
- 18288. François Wintergerst
- 18289. Philippe Dussausaye
- 18290. Marie Weber
- 18291. Isabelle Estorach
- 18292. Jean-Pierre Chauffier
- 18293. Andreas Müller
- 18294. Seb Lhuissier
- 18295. Evelyne Estrade
- 18296. Jean-Luc Parpet

- 18297. Yves Le Maitre
- 18298. Claude Droz
- 18299. Blandine Dubois
- 18300. Catherine Marquette
- 18301. Dorothee Pic
- 18302. Hubert Ibanez
- 18303. Justine Morera
- 18304. Nicole Metivet
- 18305. Marilyne Bricaud
- 18306. Vanessa Champion
- 18307. Sabine Pinto
- 18308. Nelly Colin
- 18309. Jean-Paul Féménias
- 18310. Jean Michel Dagallier
- 18311. Jean Louis Brissaud
- 18312. Monique Bouvier
- 18313. Bernard Cazaux
- 18314. Vanessa Baegne
- 18315. Lisa Quirot
- 18316. Isaac Baegne
- 18317. Daniel Roca
- 18318. Guy Fournet
- 18319. Anne-Enora Kerbourc'h
- 18320. Cédric Piroutet
- 18321. Nathalie Vefour
- 18322. Vincent Rig
- 18323. Anne Michelle Blandin
- 18324. Catherine Lucas
- 18325. Baptiste Roques
- 18326. Christine Thiollet
- 18327. Julien Louvion
- 18328. Andrée Knosp
- 18329. Gérard Poquet
- 18330. Christine Soulier
- 18331. Guillaume Detta-Colli
- 18332. Caroline Koubbi
- 18333. Christine Jacquet
- 18334. Margaux Hebrard
- 18335. Michel Jacquet
- 18336. Pascal Silvestre

- 18337. Julien Bertrand
- 18338. Karine Valayer
- 18339. Veronique Yamani
- 18340. Nadia Hadjazi
- 18341. Isabelle Joas
- 18342. Laurence Houdart
- 18343. Kiwi Wik
- 18344. Didier Hedoux
- 18345. Jean Paul Carnet
- 18346. Philippe Depoorter
- 18347. Maria Millan
- 18348. Cathy Van Hollebeke
- 18349. François Leseq
- 18350. Antoine Garrigue
- 18351. Régine Hochard
- 18352. Jean-Paul Blanché
- 18353. Yves Corbet
- 18354. Genevieve Icard
- 18355. Ghislaine Shue
- 18356. Guseppe Rota
- 18357. Frédérique Clavier-Dubo
- 18358. Estelle Mathes
- 18359. Kuntheary Sar
- 18360. Emmanuel Barau
- 18361. Marc Doyen
- 18362. Elise Boutin
- 18363. Julie Fontaine-Boullé
- 18364. Jean-Marc Blanc
- 18365. Sylvie Gautier
- 18366. Catherine Mertz
- 18367. Martine Salaün
- 18368. Stephanie Laurent
- 18369. Jocelyne Tournois
- 18370. Pascale Baures
- 18371. Henri-Charles Marguet
- 18372. Michelle Chanus
- 18373. Amandine Fiori-Lévêque
- 18374. Alexandre Chaineux
- 18375. Benedicte Paillard
- 18376. Roch Pinelli

- 18377. Iris Peiler
- 18378. Elizabeth Patris
- 18379. Paola Loped
- 18380. Laurence Laffont
- 18381. Frédéric Claudel
- 18382. Jean Bruno Falguiere
- 18383. Michel Froc
- 18384. Marguerite Biscay
- 18385. Sylvie Blaizot
- 18386. Cyril Cenciarini
- 18387. Karine Nerhot
- 18388. Annie Cassar
- 18389. Philippe Lointier
- 18390. Isabelle Caron De Tassigny
- 18391. Guy Bordet
- 18392. Chenaud Olga
- 18393. Remy Free
- 18394. Benoit Blin
- 18395. Frédy Stanicki
- 18396. Nolwenn Oddon
- 18397. Alain Wurtz
- 18398. Justine Mery
- 18399. Clément Debusschère
- 18400. Pierre Murat
- 18401. Sandrine Herbiet
- 18402. Corine Malivet
- 18403. Mehdi Chekroune
- 18404. Olivier Chambre
- 18405. Palmarosa Caprioni
- 18406. Sandrine Mendes
- 18407. Pascal Garzoni
- 18408. Olivier Feuillade
- 18409. Daniel Hourcade
- 18410. Philippe Blanchard
- 18411. Bianca Hellias
- 18412. Virginie Sage
- 18413. Myriam Andrieu
- 18414. Martine De Cressac
- 18415. Catherine Merabet
- 18416. Michael Meud

- 18417. Thierry Loiseau
- 18418. Odile Biechler
- 18419. Anne-Laure Fievet
- 18420. Vanessa Molbon
- 18421. Stella Hyvernat
- 18422. Myriam Colin
- 18423. Béatrice Ricoti
- 18424. Sonia Wendling
- 18425. Thierry Hautesserre
- 18426. Maud Martins
- 18427. Brigitte Finet
- 18428. Brigitte David-Watine
- 18429. Marie-Andrée Boutonnet
- 18430. Jean-Paul Ramos
- 18431. Karine Criaud Vasseur
- 18432. Karine Groell
- 18433. Marie Frank
- 18434. Xavier Jean-Francois
- 18435. Yannick Maurice
- 18436. Jean Paul Corset
- 18437. Sophie Boiché
- 18438. Pierre Collet
- 18439. Christian Périé
- 18440. Claire Jouve
- 18441. Marie-Rose Pradera
- 18442. Catherine Prunet Fenoy
- 18443. Frédéric Ruiz
- 18444. Marlène Milanese
- 18445. Sabine Pompougnac
- 18446. Yann Mignot
- 18447. Médéric Samba
- 18448. Douglas Delannoy
- 18449. Claude Deslandes
- 18450. Sandra Bissuel
- 18451. Patrick Diemer
- 18452. Sylvie Jardin
- 18453. Sandrine Berguerre
- 18454. Philippe Brunet
- 18455. Florence Legouge
- 18456. Stephanie Marly

- 18457. Isabelle Ferrer
- 18458. Nadine Douce
- 18459. Fabienne Rodionoff
- 18460. Philippe Dutrey
- 18461. Guylène Marignale
- 18462. Chantal Deroletz
- 18463. Serge Wolff
- 18464. Emmanuelle Petrier
- 18465. Laure Sechet
- 18466. Fred Pascal
- 18467. Jean-Louis Bouvart
- 18468. Gerald Beauperin
- 18469. Daniel Morawe
- 18470. Alexandre Damon
- 18471. Evelyne Kwasigrock
- 18472. Valérie Herzog
- 18473. Florent Riché
- 18474. Frédéric Soyer
- 18475. Guillaume Landry
- 18476. François Davost
- 18477. Patrick Campanotto
- 18478. Melanie Dolcerocca
- 18479. Fabienne Bohrer
- 18480. Mélusine Chabal
- 18481. Corinne Loiseau
- 18482. Jean-Marc Geoffroy
- 18483. Marie-Claude Laine
- 18484. Lucille Bret
- 18485. Christian Tarpin
- 18486. Cédric Desbène
- 18487. Benoît Malphettes
- 18488. Ilde Rendon
- 18489. Karine Fer
- 18490. Elise Rialland
- 18491. Drago Janic
- 18492. Liliane Auvergne
- 18493. Violette Melendez
- 18494. Chantal Le Gal
- 18495. Bruno Mestdagh
- 18496. Jean Nespo

- 18497. Laurence Goenvec
- 18498. Raphaël Feuillet
- 18499. Isabelle Reverdy
- 18500. Philippe Grimaldi
- 18501. Christian Lamy
- 18502. Clarisse Cazal
- 18503. Aleth Durel
- 18504. Rania Talmat
- 18505. Armina Knibbe
- 18506. Maryvonne Lamy
- 18507. Emmanuel Dehaene
- 18508. Amandine Chatelain
- 18509. Joël Gord
- 18510. Michèle Duboux
- 18511. Boleslas Palewski
- 18512. Thierry Ambrosoli
- 18513. Rodin Nethaneel
- 18514. Rose Favrel
- 18515. Frédérique Battut
- 18516. Valerie Bourgeois
- 18517. Emile Joulin
- 18518. Gisele Joulin
- 18519. Yves Wolf
- 18520. Agnes Mortessagne
- 18521. Yannick Le Menn
- 18522. Vincent Fischer
- 18523. Anissa Descamps
- 18524. Martin Duhe
- 18525. Cyril Chatagnon
- 18526. Julie Flamment
- 18527. Marcel Cossement
- 18528. Janine Limouzin
- 18529. Méryl Gaucher
- 18530. Natasha Sacha
- 18531. Kevin Mathieu
- 18532. Olivier Le Guen
- 18533. Fabienne Louvet
- 18534. Jean-Marie Georgery
- 18535. Mireille Boisselier
- 18536. Antoine Dinahet

- 18537. Emmanuelle Coster
- 18538. Yolande Hernandez
- 18539. Jonathan Leloup
- 18540. Bruno Poterie
- 18541. Christopher Francois
- 18542. William Pergeline
- 18543. Eliott Adandé
- 18544. Evgenia Korotkova
- 18545. Vanessa Keerle
- 18546. Erik De Villoutreys
- 18547. Sophia Billai
- 18548. Lionel Dugué
- 18549. Jerome Duval
- 18550. Laëtitia Charvet
- 18551. André Noel
- 18552. Claire Deray
- 18553. Pierre Carlier
- 18554. Simonetta Mouly
- 18555. Vera Kaladgew
- 18556. Erwann Kergresse
- 18557. Serge Gromelle
- 18558. Isabelle Saint-Val
- 18559. Isabelle Corbiac
- 18560. Marie Lailheugue
- 18561. Gilles Gervasoni
- 18562. Nathalie Ellena
- 18563. Anne Lebas
- 18564. Nicole Roux
- 18565. Solange Hardy
- 18566. Florence Amiaud
- 18567. Bernard Saint Andre
- 18568. Christophe Perignon
- 18569. Isabelle Renault
- 18570. Dominique Dionisi
- 18571. Magalie Poree
- 18572. Céline Moreau
- 18573. Brigitte Girard
- 18574. Mark Angeli
- 18575. Francine Herzog
- 18576. Virginie Troesch

- 18577. Laurent Noizet
- 18578. Yannick Saint-Gerard
- 18579. Franck Leloup
- 18580. Candie Trier
- 18581. Émilie Boutoule
- 18582. Micheline Talmard
- 18583. Nicolas De La Fuente
- 18584. Morgane Aufrere
- 18585. Raymond Lebreton
- 18586. Fatima Remilien
- 18587. Valérie Michel
- 18588. Natacha Tomasi
- 18589. Anne Knopf
- 18590. Michèle Conil
- 18591. Julien Colin
- 18592. Robert Simon
- 18593. Jean-Rémy Sarda
- 18594. Marie-Madeleine Bonaldi
- 18595. André Ferrer
- 18596. Diana Frechoso
- 18597. Philippe Cherrier
- 18598. Laurent Moulis
- 18599. Aurélie Dumény
- 18600. Thierry Labat
- 18601. Michel Pierre
- 18602. Isabelle Devillez
- 18603. Eveline Albaut
- 18604. Marie-Agnès Bonaldi
- 18605. Carole Schneider
- 18606. Marie Laure Humeau
- 18607. Jean Claude Allard
- 18608. Sandrine Dubel
- 18609. Tiziana Pitton
- 18610. Danielle Mohamed
- 18611. Hervé Jayol
- 18612. Jeanpierre Vandendaele
- 18613. Carole Grivellaro
- 18614. Lauren Baillot
- 18615. Maurice Hersant
- 18616. Henrike Von Busekist

- 18617. Léonard Mischler
- 18618. Isabelle Auvray
- 18619. Céline Letellier
- 18620. Nathalie Guihal
- 18621. Jean-Michel Paris
- 18622. Léo Proyart
- 18623. Myriam Coulomb
- 18624. Amandine Bonnet
- 18625. Mégane Murgua
- 18626. Beatrice Guillaume Friedmann
- 18627. Catherine Ilic
- 18628. Denis Musato
- 18629. Annie Mourier
- 18630. Yamina Krouri
- 18631. Valery Mariage
- 18632. Gerard Lyonnet
- 18633. Virginie Gavini
- 18634. Yves Chauviere
- 18635. Christèle Faranna
- 18636. Ingrid Jade
- 18637. Esmeralda Peignot
- 18638. Catherine Pinot
- 18639. Eric Ozeel
- 18640. Ambroise Mouret
- 18641. Sandrine Capitaine
- 18642. Christophe Jousset
- 18643. Frederic Picaud
- 18644. François-Régis Tardy
- 18645. Élisabeth Guérin
- 18646. Karine Valentin
- 18647. François Norte
- 18648. Marjolaine Patureau
- 18649. Patricia Penicaud
- 18650. Michael Tartas
- 18651. Manuel Villen
- 18652. Rodolphe Nunes
- 18653. Stéphane Saillard
- 18654. Christophe Plez
- 18655. Fanny Bonnier
- 18656. Eric Viale

- 18657. Caroline Furet
- 18658. Yohann Thibaudeau
- 18659. Jacqueline Couix
- 18660. Delphine Mollard
- 18661. Christine Thibaudeau
- 18662. Toufik Haddad
- 18663. Sorina Floroiu
- 18664. Daniel Lagedamont
- 18665. Vanessa Dinclaux
- 18666. Marielle Duval
- 18667. Christiane Candries
- 18668. Sonia Lounes
- 18669. Aurélie Farhat
- 18670. Marion Couvreur
- 18671. André Jouselme
- 18672. Loic Leroux
- 18673. Ambre Barrat
- 18674. Stephanie Lopez
- 18675. Jean-François Annézo
- 18676. Alicja Wozniak
- 18677. Aude Cha
- 18678. Gwenaëlle Broyard
- 18679. Robert Duval
- 18680. Véronique Leguillier
- 18681. Marie Profumo
- 18682. Nelly Peignot
- 18683. Maryse Cabanes
- 18684. Mathieu Druon
- 18685. Odette Duarte
- 18686. Sandy Baldacci
- 18687. Jocelyne Boulaire
- 18688. Grazy Mikolajczuk
- 18689. Hicham Bensghir
- 18690. Flo Even
- 18691. Caroline Wattebled
- 18692. Fabienne Cavouras
- 18693. Jules Revra
- 18694. Lisa Friedmann
- 18695. Jean Lartigau
- 18696. Jonathan Schlienger

- 18697. Josephine Fournis
- 18698. Matthieu Vergne
- 18699. Jean-Pierre Griffon
- 18700. Yves Pichot
- 18701. Vanessa Brisepierre
- 18702. François Morzieres
- 18703. Agnès Anetas
- 18704. Slimen Boualem
- 18705. John Azuel
- 18706. Benoit Boudier
- 18707. Fabien Mourigal
- 18708. Florence Fournier
- 18709. Boris Jamot
- 18710. Hervé Renault
- 18711. Bernard Lamonnier
- 18712. Sylvie Hummer
- 18713. Christian Vulphie
- 18714. Ewen Audrain
- 18715. Briec Le Fevre
- 18716. Sandrine Mottet Malcorra
- 18717. Gilles Dagonne
- 18718. Agnès Marc
- 18719. Tony Zigler
- 18720. Marie-Charlotte Visciglio
- 18721. David Bailly
- 18722. Corinne Bernard
- 18723. Marielle Dast
- 18724. Dominique Robin
- 18725. Dominique Matuszewicz
- 18726. Arnaud Chevance
- 18727. Didier Amiel
- 18728. Guillaume Belaid
- 18729. Anny Lochis
- 18730. Marc Damagnez
- 18731. Patrick Hernandez
- 18732. Florian Deloup
- 18733. Pomme Sturm
- 18734. Christophe Canouet
- 18735. Anne Rolland
- 18736. Hélène Combarel

- 18737. Christine Mari
- 18738. Romain Lacapere
- 18739. Maguy Angermann
- 18740. Cathy Letellier
- 18741. Hélène Thouvenin
- 18742. Sophie Réchard
- 18743. Brigitte Pigeyre
- 18744. Baptiste Catala
- 18745. Dalila Moussaoui
- 18746. Claudine Labaune
- 18747. Jérôme Renard
- 18748. Corinne Roger
- 18749. Richard Gratas
- 18750. Gaëlle Carton Charlot
- 18751. Christelle Orifici
- 18752. Françoise Cornet Sapri
- 18753. Rémi Galinier
- 18754. Stéphanie Da Fonseca Martins
- 18755. Miguel Da Fonseca Martins
- 18756. Laurent Cordes
- 18757. Dominique Rautureau
- 18758. Corinne Meister
- 18759. Christine Bertrand
- 18760. Eric Gregis
- 18761. Cécile Claude
- 18762. Stefania Dotti
- 18763. Aurélie Meyer
- 18764. Bernard Veys
- 18765. Laurence Carrey
- 18766. Ghislain Peau
- 18767. Nuria Gomis
- 18768. François Andreucci
- 18769. Edwige Hubert
- 18770. Yoann Wallraf
- 18771. Blandine Mours
- 18772. Quentin Chevalier
- 18773. Catherine Lemaire
- 18774. Françoise Assémat
- 18775. Marie-Françoise Jouberton
- 18776. Valérie Ventosa

- 18777. Bernard Pluinage
- 18778. Jean Fournier
- 18779. Florine Fischer
- 18780. Marie Thevenot
- 18781. Aline Desplat
- 18782. John Harrison
- 18783. Brigitte Rolland
- 18784. Jérôme Kuster
- 18785. Helene Darantiere
- 18786. Franck Chiron
- 18787. Martine Gracia Klausen
- 18788. Marcia Vieira
- 18789. Lauren Grolet
- 18790. Michèle Lespiat
- 18791. Aurore Dion
- 18792. Brigitte Raclot
- 18793. Sophie Delecroix
- 18794. Eliene Fontebasso
- 18795. Emmanuel Jeanningros
- 18796. Nadine Ciclet
- 18797. Frédérique Muller
- 18798. Thierry Bausiere
- 18799. Lydie Darrondeau
- 18800. Geneviève Declerck
- 18801. Susane Coste
- 18802. Jessica Hammerer
- 18803. Eliane Louâpre
- 18804. Xavier Noyelle
- 18805. Florence Jacquiau
- 18806. Jean Luc Lehmann
- 18807. Marie-Claire Chevance
- 18808. Gladys Annaïmi
- 18809. Marie-José Delatour
- 18810. Sylvie Darroy
- 18811. Frédéric Delatour
- 18812. Colette Billaux
- 18813. Laurence Muller
- 18814. Bob Olex
- 18815. Vadaine Elisabeth
- 18816. Anna-Maria Syk

- 18817. Gilles Boucaud
- 18818. Thierry Pelloux
- 18819. Nicole Le Roux
- 18820. Jérôme Boulommier
- 18821. Carol Legrand
- 18822. Fatiha Casses
- 18823. Pierre Jarrige
- 18824. Khalid Beladel
- 18825. Samuel Baunee
- 18826. Olivier Perrussel
- 18827. Dominique Dolbois
- 18828. Dominique Chabbert
- 18829. Chantal Schmidt
- 18830. Achille Houel
- 18831. Sabine Fontana
- 18832. Jacques Wouters
- 18833. Laurent Urgon
- 18834. Jeanfi Clouseau
- 18835. Bertrand Betourne
- 18836. José Faure
- 18837. Annie Barré
- 18838. Jean-Pierre Minier
- 18839. Christophe Azam
- 18840. Laurent Barré
- 18841. Gérard Lehu
- 18842. Guillaume Barré
- 18843. Geneviève Rocques
- 18844. Caroline Barré
- 18845. Bruno Laforgue
- 18846. André Loriau
- 18847. David Gauthier
- 18848. Jean Larrieu
- 18849. Laure Schönenberger
- 18850. Jocelyne Renaud
- 18851. Valérie Chamerat
- 18852. Decamps Jean Louis
- 18853. Christian Lamerant
- 18854. Thierry Rochefrette
- 18855. Dominique Orsolano
- 18856. Yves Grelier

- 18857. Jean-Jacques Picard
- 18858. Olivier Fruton
- 18859. Rania Mechenene
- 18860. Pierre Grossholtz
- 18861. Pierrette Scavone
- 18862. Axel Azzouz
- 18863. Jean-Michel Alard
- 18864. Rosemarie Rauch
- 18865. Michèle Chamard
- 18866. Stéphane Henninot
- 18867. Franck Livenais
- 18868. Marc Barrois
- 18869. Ignace D'huyvetter
- 18870. Claire Pecastaing
- 18871. Christine Sakharov
- 18872. Daniel Petit
- 18873. Janny Chamming's
- 18874. Lalo Zanelli
- 18875. Karine Grivel
- 18876. Eric Bonhoure
- 18877. Isa Diz
- 18878. Jean-Paul Boyer
- 18879. Philippe Raud
- 18880. Serge Bailly-Masson
- 18881. Jacques Longchambon
- 18882. Joël Dufils
- 18883. Bernadette Sack
- 18884. Christophe Montuy
- 18885. Philippe Pedrosa
- 18886. Francois Pellet
- 18887. Claire Del'immagine
- 18888. Sylvain Rouveiroli
- 18889. Pat Giles
- 18890. Gina Urfalino
- 18891. Bernard Gaubert
- 18892. Joelle Borowski
- 18893. Michel Palix
- 18894. Séverine Ble
- 18895. Pierre Andrieu
- 18896. Guy Duméry

- 18897. Yvan Pachalgikian
- 18898. Joelle Monthoux
- 18899. Christian Levallois
- 18900. Jo Foucart
- 18901. Gisele Bertiaux
- 18902. Alain Gautreau
- 18903. Sandy Grandhaie
- 18904. Aurore Rose
- 18905. Patricia Decker
- 18906. Christian Suire
- 18907. Laurie Grenu
- 18908. Boris Turk
- 18909. Gil Dupuis
- 18910. Catherine Beaulier
- 18911. Marc Chouri
- 18912. Maryvonne Perrin
- 18913. Sylviane Thomasset
- 18914. Audrey Bonnet
- 18915. Anne Sambuc
- 18916. Mélanie Beau
- 18917. Nathalie Pacaud
- 18918. Valérie Bertin
- 18919. Marie-Line Breton
- 18920. Monique Thomas
- 18921. Jean-Pierre Colombain
- 18922. Muriel Fouchaux
- 18923. Agnès Hérupé
- 18924. Augusta Leperlier
- 18925. Georges Barthel
- 18926. Évelyne Bernard
- 18927. Jean-Marc Bezard
- 18928. Malika Bouchama
- 18929. Camille Banizette
- 18930. Jean-Paul Defoort
- 18931. Iris Robinson
- 18932. Robert Laurent
- 18933. Martial Manguy
- 18934. Nathalie Ismo
- 18935. Monique Ozouf
- 18936. Yves Jolly

- 18937. Frédéric Célestin
- 18938. Jean-Claude Michard
- 18939. Greta El Tobgy
- 18940. Joël Carbonnel
- 18941. Benoît Houssier
- 18942. Emeline Dauvergne
- 18943. Ann Dalli
- 18944. Nicolas Javaudin
- 18945. Lionel Delaby
- 18946. Nicolas Boitard
- 18947. Tina Munoz
- 18948. Laurent Javaudin
- 18949. Sandrine Dedet
- 18950. Isabelle Wawszczyk
- 18951. Daniel Guichard
- 18952. Joubrel Florence
- 18953. Veronika Languillat
- 18954. Cyrille Mesnier
- 18955. Patricia Lemaitre
- 18956. Delphine Couly
- 18957. Jean-Claude Taisant
- 18958. Michael Daurès
- 18959. Anne Grimault
- 18960. Leon Dekeon
- 18961. Christian Holzer
- 18962. Nathalie Grelat
- 18963. Gerard Brossard
- 18964. Maurice Castillo
- 18965. Bernard Mibord
- 18966. Alain Gauthier
- 18967. Jacques Durand
- 18968. Géraldine Dhalluin
- 18969. Jean Pierre Carroué
- 18970. Grégory Bernadou
- 18971. Thomas Rogues
- 18972. Anick Laurenty
- 18973. Aline Plazanet
- 18974. Manuel Lelong
- 18975. Marie Van Cutsem
- 18976. Marc Dufournet

- 18977. Isabelle François
- 18978. Michel Guillou
- 18979. Arnaud Sider
- 18980. Mauricette Perrez
- 18981. Michelle Haudeville
- 18982. Karine Gabrovec
- 18983. Albert Mineo
- 18984. André Brousse
- 18985. Benoit Verraux
- 18986. Michel Bordy
- 18987. Bernard Jacquet
- 18988. Alexandra Jouan
- 18989. Victor Wiart
- 18990. Michel Pivette
- 18991. Catherine Genevrier
- 18992. Gérard Fougeray
- 18993. Jesus Canada
- 18994. Annie Bocquet
- 18995. Caroline Wood
- 18996. Pascale Winninger
- 18997. Alexandra Crosetti
- 18998. Anny Pont
- 18999. Virginie Mironneau
- 19000. Enora Jegou
- 19001. Myriam Jegouic
- 19002. Patrick Reneaux
- 19003. Jean Lefevre
- 19004. Christian Lorans
- 19005. Thierry Gasniere
- 19006. Catherine Kletzel
- 19007. Marie-Thérèse Di Lelio-Chomette
- 19008. Eli Grandjacquet
- 19009. Solange Le Rallier
- 19010. Catherine Corajod
- 19011. Claude Becqueriaux
- 19012. Thomas Nibeau
- 19013. Thibault Herrard
- 19014. Lo Vercruyssen
- 19015. Aude Rutter
- 19016. Germaine Libs

- 19017. Delphine Fischer
- 19018. Corinne Canut
- 19019. Serge Sabio
- 19020. Robert Pasero
- 19021. Lecletcq Philippe
- 19022. Jean-Luc Vantomme
- 19023. Patrick Zerr
- 19024. Madge Hirsch
- 19025. Clint Thoreson
- 19026. Jules Deslong
- 19027. Amelie Azerad
- 19028. Michaël Créte
- 19029. Naima Zaidi
- 19030. Colette Marchal
- 19031. Patrick Brysbaert
- 19032. Marie-Joëlle Marchand
- 19033. Valdis Malkevics
- 19034. Geneviève Bouquot
- 19035. Nicole Coué
- 19036. Virginie Levenok
- 19037. Catherine Paul
- 19038. Christiane Roche
- 19039. Fabien Conti
- 19040. Jean Louis Testori
- 19041. Florence Flore
- 19042. Anna Saur
- 19043. Yves Cotte
- 19044. Françoise Maignal
- 19045. Marc Ravelli
- 19046. Jacques Petiaud
- 19047. Matthieu Bouquot
- 19048. Alexandre Canale
- 19049. Alain Frulio
- 19050. Jeanne Collet
- 19051. Nathalie Morazin
- 19052. Carmen Fahrner
- 19053. Brigitte Maréchal
- 19054. Bertrand Lecourt
- 19055. Pierre Gautron
- 19056. Noelle Rometti

- 19057. Catherine Gautron
- 19058. Nicole Olechowski
- 19059. Laurence Thekian
- 19060. Chantal Guérin
- 19061. Gérard Verbeque
- 19062. Charlotte Gautron-Roman
- 19063. Pascal Henry
- 19064. Jean-Paul Hacquin
- 19065. Sibylle Llewellyn
- 19066. Emmanuel Dubreuil
- 19067. Robert Studzinski
- 19068. Loretta Moro
- 19069. Éliane Laihoktim
- 19070. Eric Michon
- 19071. Dominique Schissele
- 19072. Stéphane Jourda
- 19073. Philippe Duzan
- 19074. Guy Auriac
- 19075. Mathieu Boulier
- 19076. Loic Temporelli
- 19077. Caroline Sekine
- 19078. Maryse Vila-Cornellas
- 19079. Isabelle Scherrer
- 19080. Céline Keller
- 19081. Raphaële Voirin
- 19082. Danielle Putero
- 19083. Sybil Glorieux
- 19084. Bernard Curtet
- 19085. Véronique Berthier
- 19086. Dominique Vial
- 19087. Etienne Jouve
- 19088. Denis Germain
- 19089. Jean Paul Nougaret
- 19090. Françoise Bourges
- 19091. Louis Macor
- 19092. Djamal Rabhi
- 19093. François Horner
- 19094. Jérémy Bouerat
- 19095. Annick Le Roux
- 19096. Pierre Raffy

- 19097. Dominique Beaurepaire
- 19098. Christian Eckart
- 19099. Marie Lecoanet
- 19100. Clotilde Dameron
- 19101. Charles Mallard
- 19102. Giordanetto Alain
- 19103. Francis Deroy
- 19104. Christine Bernard
- 19105. Irina Sturm
- 19106. Laetitia Grimaldi
- 19107. Eva Morizot
- 19108. Patricia Gauthier
- 19109. Emmanuelle Chapon
- 19110. Patrick De Germiny
- 19111. Jean-Pierre Lambert
- 19112. Daniel Large
- 19113. Christian Arnaud
- 19114. Pierre Claude
- 19115. Yvette Parlouar
- 19116. Stephane Charpin
- 19117. Stéphanie Prieto
- 19118. Julien Le Borgne
- 19119. Stephanie Loreck
- 19120. Damien Delory
- 19121. Claire Demange
- 19122. Bertrand De Saint Jean
- 19123. Marie Noëlle Maignan
- 19124. Michel Fedrigo
- 19125. Jean Didier Jallot
- 19126. Christiane Alonso
- 19127. Diane Baysang
- 19128. Scholle Fanny
- 19129. Vincent Lescarret
- 19130. Frédéric Tacussel
- 19131. Jean-Baptiste Roquet
- 19132. Marc Gimello
- 19133. Clavier Amélie
- 19134. Anne Gestin
- 19135. Irle Fabrice
- 19136. Fethia Madani

- 19137. Natacha Spataro
- 19138. Pascal Guerry
- 19139. Arnaud Rolland
- 19140. Alban Rivon
- 19141. Bruno Carbonnel
- 19142. Lalia Gueye
- 19143. Jennifer Agut
- 19144. Thierry Corradi
- 19145. Françoise Blot
- 19146. Remy Defoin
- 19147. Denis Riès
- 19148. Sébastien Galibert
- 19149. Jean-Yves Sarrat
- 19150. Xavier Florian
- 19151. Alain Renaud
- 19152. Guy Ferjou
- 19153. Loïc Lancelot
- 19154. Anne Goussot
- 19155. Florence Richer
- 19156. Simon Brändli
- 19157. Cyrille Marcouyoux
- 19158. Yvette Pierron
- 19159. André Gomez
- 19160. Alix Brunet
- 19161. Gwennan Goriot
- 19162. Adrien Lacroix
- 19163. Lise Roux
- 19164. Jean-Pierre Barbat
- 19165. Yves Ancelin
- 19166. Mona Gradescu
- 19167. Chris Blondel
- 19168. Jean Grimberg
- 19169. Julien Vuillemin-Toledo
- 19170. Michelle Bernard
- 19171. Adriane Vandendaele
- 19172. Matthieu Eschmann
- 19173. Sylvain Sauvade
- 19174. Joel Monnikendam
- 19175. Sylvie Lerat
- 19176. Robert Francescato

- 19177. Nadia Lecoq
- 19178. José Mercier
- 19179. Raki Gnaba
- 19180. Nisredine Belhacene
- 19181. Liliane Rouviere
- 19182. Laurence Campart
- 19183. Dominique Boinet
- 19184. Patricia Fimbel
- 19185. Thierry Crepel
- 19186. Stéphane Proia
- 19187. Damien Greffier
- 19188. Marko Frank
- 19189. Daniel Guirchoun
- 19190. Do Hammami
- 19191. Marie-Aline Le Corre
- 19192. Jean Marie Chauvois
- 19193. Coquet Ingrid
- 19194. Emmanuel Papin
- 19195. Marielle Guy
- 19196. Emmanuel Brugeron
- 19197. Jean-Noël Godard
- 19198. Sylvia Hehn
- 19199. Déborah Ittah
- 19200. Clio Van De Walle
- 19201. Daniel Bouron
- 19202. Stéphane Fares
- 19203. Catherine Vivier
- 19204. Laurent Bardy
- 19205. Dominique Dupin
- 19206. Sylvia Luneau
- 19207. Stéphanie Foucher
- 19208. Cecile Jacquemot
- 19209. Myriam Monzavi
- 19210. Bernard Kalfon
- 19211. Philippe Couryeau
- 19212. Mallory Careme
- 19213. Alain Gispalou
- 19214. Robert Gabbay
- 19215. Eric Laffont
- 19216. Marie Paule Lauret

- 19217. Dominique Queirazza
- 19218. Bessie Novi
- 19219. Malika Djezari
- 19220. Françoise Tournadre
- 19221. Pierre Canale
- 19222. Jean Poillion
- 19223. Patrick Guillemot
- 19224. Viorica Vlad
- 19225. Annabelle Richiardone
- 19226. Dominique Griot
- 19227. Annie Durant
- 19228. Delphine Lemaitre
- 19229. Didier Lopez
- 19230. Claire Bergin
- 19231. Patricia Brosset
- 19232. Catherine Bondu
- 19233. Martine Duchemin
- 19234. Audrey Ferretti
- 19235. Mireille Bouissou Friso
- 19236. Lionel Savalle
- 19237. Martine Polano
- 19238. Yasmina Terai
- 19239. Christophe Terrance
- 19240. Michel Schneider
- 19241. Christiane Lledo
- 19242. Marianne Michallet
- 19243. Monique Mechet
- 19244. Johan Parzys
- 19245. Philippe Peyrache
- 19246. Nicolas Schermutzki
- 19247. Jean-Claude Michel
- 19248. Maelle David
- 19249. Agnès Plazanet
- 19250. Nadine Danoffre
- 19251. Stéphane Benteux
- 19252. Françoise Le Roux
- 19253. Mickaël Bon
- 19254. Jean Rolin
- 19255. Alban Andre
- 19256. Jean Van Damme

- 19257. Patricia Rispal
- 19258. Catherine Laine-Davoise
- 19259. Fred Brochier
- 19260. Marguerite Buche
- 19261. Nathalie Husset
- 19262. Christian Vroland
- 19263. Rebecca Niblack
- 19264. Isabelle Szablewski
- 19265. Christelle Poudrzi
- 19266. Jean-François Avoine
- 19267. Janine Brillouet
- 19268. Pierre Louis
- 19269. Maud Oriol
- 19270. Philippe Berquin
- 19271. Daniella Gras
- 19272. Romuald Poizot
- 19273. Philippe Moyzes
- 19274. Jean Paul Albenga
- 19275. Emmanuel Huard
- 19276. Pascale Barthélemy
- 19277. Erwan Paranthoën
- 19278. Sylvie Fabre
- 19279. Veronique Mathiot
- 19280. Véronique Guignard
- 19281. Catherine Nuss
- 19282. Thierry Gagnaire
- 19283. Maryse Mercier
- 19284. Cédric Personeni
- 19285. Marion Astier
- 19286. Pascal Capron
- 19287. Christophe Duarte
- 19288. Sandra Campeggio
- 19289. Marie Bouillon
- 19290. Laetitia Plaisance
- 19291. Soraya Abbas
- 19292. Hugues Ricordel
- 19293. Quentin Villette
- 19294. Michael Whitehead
- 19295. Lucie Remillard
- 19296. Norah Boudoudouh

- 19297. Agnès Lemesle
- 19298. Dominique Giampaolo
- 19299. Marie Agnes Lenancker
- 19300. Myriam Catherin
- 19301. Marie-France Belay
- 19302. Bertrand Cocagne
- 19303. Ivana Baray
- 19304. Odile Clerc-Renaud
- 19305. Claude Colson
- 19306. Eric Bonnaud
- 19307. Manuela Sviezeny
- 19308. Michele Juppin
- 19309. Isabelle Layat
- 19310. Camille Huguet
- 19311. Gaelle Fourier
- 19312. Francis Hoetz
- 19313. Françoise Cornu
- 19314. Roland Curtet
- 19315. Corinne Angione
- 19316. Caroline Bertrand
- 19317. Marie-Dominique Roseren
- 19318. Geneviève Breton
- 19319. Guillaume Rogeon
- 19320. Carole Genna
- 19321. Marine Denis
- 19322. Arnaud Montrignac
- 19323. Soumaya Larif
- 19324. Genevieve Aubry
- 19325. Jacques Aubry
- 19326. Bruno Monerat
- 19327. Emmanuel Schoen
- 19328. Michel Berguerand
- 19329. Marie Dransart
- 19330. Xavier Bouquerel
- 19331. Bernadette Lamothe
- 19332. Anne Defaut
- 19333. Denis Sumi
- 19334. Antoine Waegemans
- 19335. Séverine Becsei
- 19336. Emmanuelle Beal

- 19337. Lenny Lucas
- 19338. Pierre Jean Mayoux
- 19339. Thierry Goutille
- 19340. Rémy Ok
- 19341. Adrien Bonnet
- 19342. Caroline Le Tallec
- 19343. André Baudouin
- 19344. Olivier Le Liboux
- 19345. Odile Baldovino
- 19346. Elodie Chaurant
- 19347. Patrick Urlacher
- 19348. Christian Champion
- 19349. Guy Michelot
- 19350. Lisa Davey
- 19351. Valérie Pascault
- 19352. Éric Deiana
- 19353. Pascal L'horset
- 19354. Quentin Burlion
- 19355. Karine Durand
- 19356. Monique Nury
- 19357. Elise Piroche
- 19358. Céline Le Pape
- 19359. Rachik Houimdi
- 19360. Sonia Cazalens
- 19361. Romain Ballandras
- 19362. Xavier Amoros
- 19363. Cécile Pichon
- 19364. Annabelle Le Cam
- 19365. Elisabeth Bigot
- 19366. Alexia Delorme
- 19367. Pascale Aguilar
- 19368. Christopher Picot
- 19369. Sophie Duppi
- 19370. Philippe Dubourget
- 19371. Jean-Paul Blondeau
- 19372. Christelle Azzoun
- 19373. Michel Duval
- 19374. Alban Leroux
- 19375. Lucien Giuliani
- 19376. Eliane Fontainr

- 19377. Abdelaziz Allouti
- 19378. Jean-Paul Thieblemont
- 19379. Sandrine Manche
- 19380. Hélène Babin
- 19381. Fanny Blanchard
- 19382. Annie Rozet
- 19383. Anny Lelievre Du Broeuille
- 19384. José Martinez
- 19385. Jean-Louis Pioch
- 19386. Ghislaine Lafargue
- 19387. Frederic Besnard
- 19388. Bernard Bisel
- 19389. Catherine Ambeza
- 19390. Sandrine Perochon
- 19391. Paul Voirin
- 19392. Eric Labrousse
- 19393. Dominique Racine-Inoue
- 19394. Michel Bauvais
- 19395. Catherine Louyot
- 19396. Claire Ancelin
- 19397. Dany Nowak
- 19398. Thomas Heinrich
- 19399. Laurence Martineau
- 19400. Charles Gauby
- 19401. Sébastien Foury
- 19402. Bernard Charavin
- 19403. Igor Pinchaud
- 19404. Daniel Borquez
- 19405. Maria Salvador
- 19406. Christine Royer
- 19407. Julien Tomasi
- 19408. Majel Aujoult
- 19409. Michel Tauc
- 19410. John Choremi
- 19411. Martine Thomas
- 19412. Brigitte Paulay
- 19413. Monique Gervais
- 19414. Agnès Vilette
- 19415. Olivier Buffe
- 19416. Cathy Borie

- 19417. Giacomo Fuk
- 19418. Jerome Oriol
- 19419. Sylvain Le Texier
- 19420. Isabelle Vassard
- 19421. Craig Sutton
- 19422. Philippe Van Acker
- 19423. Ginette Tomine
- 19424. Marie Boulais
- 19425. Leon Camut
- 19426. Louise Chopinet
- 19427. Sophie Gueydan
- 19428. Patrick Hanser
- 19429. Colette Lambert
- 19430. Bertille Oudot
- 19431. Jacqueline Ducrot
- 19432. Cédric Chavas
- 19433. Marie Bertrand-Hardy
- 19434. Mélanie Maison Carlot
- 19435. Nacima Bouzeroura
- 19436. Sabine Le Mouel
- 19437. Ophélie Dubois
- 19438. Dominique Moerlen
- 19439. Isabelle Joseph
- 19440. Delvert Anne-Marie
- 19441. Stef Kes
- 19442. Élie Brun
- 19443. Pascal Legris
- 19444. Jean Michel Jantzi
- 19445. Déborah Malecki
- 19446. Marie-Amélie Mouline
- 19447. Christian Mar Zolin
- 19448. Béatrice Humbert
- 19449. Léa Janvier
- 19450. Sébastien Sifferlen
- 19451. Laurent Florentin
- 19452. Fumihiko Kokubun
- 19453. Pascale Habert
- 19454. Germain Philippe
- 19455. Ingrid Perez
- 19456. Alain Fournier

- 19457. Pierre Verrier
- 19458. Jacques Derruau
- 19459. Lucie Parizet
- 19460. Fernando Caixinha
- 19461. Pierre De Leeuw
- 19462. Maud Pinard
- 19463. Catherine Legue
- 19464. Chantal Huré
- 19465. Claudia Aloi
- 19466. Michele Durand
- 19467. Muriel D'isola
- 19468. Jerome Duby
- 19469. Laetitia Brosset
- 19470. Benjamin Mantoue
- 19471. Mavis-Christine Bedford
- 19472. Nicole Dupuy
- 19473. Christophe Tuffeau
- 19474. Gaëlle Hubert
- 19475. William Wulleman
- 19476. Gilles Sery
- 19477. Jean-Pierre Crumiere
- 19478. Valérie Grima
- 19479. Hervé Lannez
- 19480. Olivier Bufflier
- 19481. Gwenaëlle Le Gall
- 19482. Cédric Le Gall
- 19483. Christine Holtz
- 19484. Roger Doy
- 19485. Marion Laroche
- 19486. Chantal Lochereau
- 19487. Julien Delvaux
- 19488. Roch Vandromme
- 19489. Véronique Tribouilloy
- 19490. Felix Lerin
- 19491. Mylène Calvel
- 19492. J-Luc Lacroix
- 19493. Lise Bricaud
- 19494. Christian Goin
- 19495. Solange Vivier
- 19496. Sabrina Coatsaliou

- 19497. Claire Moncelon
- 19498. Fred Buenaventura
- 19499. Jacques Baulès
- 19500. Fanélie Thibaud
- 19501. Isabelle André
- 19502. Michael Magrini
- 19503. Jacqueline Bonnot
- 19504. Xavier Vabre
- 19505. Anne-Marie David
- 19506. Tessa Alba
- 19507. Nele Muylle
- 19508. Emma Berthaud
- 19509. Michel Imbert
- 19510. Line Rossignol
- 19511. Cecile Mesters
- 19512. Gilles Rainaud
- 19513. Rose-Marie Marmillon
- 19514. Odile Chapron
- 19515. Véronique Dagot
- 19516. Marianne Iizuka
- 19517. Laeticia Danner
- 19518. Marie-Hélène Thellier
- 19519. Myriam Trichon
- 19520. Sandrine Peinte
- 19521. Jean Martinon
- 19522. Roland Fulchiron
- 19523. Patrick Cabon
- 19524. Emeline Lay
- 19525. Philippe Launay
- 19526. Dominique Royer
- 19527. Nicole Mirot
- 19528. Maryline Morvant
- 19529. Eléonore Jouet
- 19530. Jean Pierre Sowa
- 19531. Nicole Sowa
- 19532. Nicole Lepert
- 19533. Hellmut Beier
- 19534. Philippe Gleyze
- 19535. Corinne Malgras
- 19536. Elisabeth Limongi

- 19537. Eleonore Holle
- 19538. Charles Coelho
- 19539. Jean-Pierre Herard
- 19540. Catherine Chemin
- 19541. Laurie Gabay
- 19542. Camille Fons-Czernik
- 19543. Marc Denis
- 19544. Erig Le Brun De La Bouëxière
- 19545. Pierre Montourcy
- 19546. Marie-Christine Hazaël-Massieux
- 19547. Yvan Peyramond
- 19548. Béatrice Mansouri
- 19549. Denis Seyller
- 19550. Marianne Pasian
- 19551. Marie-Claude Hurpy
- 19552. Michel Froissard
- 19553. Hélène Morel
- 19554. Gerard, Vincent Morales
- 19555. Robert Jobard
- 19556. Isabelle Grislain
- 19557. William Poizac
- 19558. Stéphane Soler
- 19559. Boyer Chantal
- 19560. Danielle Klein
- 19561. Valerie Roquart Soret
- 19562. Patrice Corbin
- 19563. Christopher Tremayne
- 19564. Mauricette Soret
- 19565. Françoise Vincent
- 19566. Eva Lavaud
- 19567. Jessica Chamizo Gonzalez
- 19568. Frédéric Bense
- 19569. Claudette Quirantes
- 19570. Lord Pilotaz
- 19571. Anne Surgers
- 19572. Patricia Hanzenne
- 19573. Florian Augé
- 19574. Cyril Husser
- 19575. Didier Regeon
- 19576. Victor Montel

- 19577. Jean-Claude Gomel
- 19578. Loïc Poinot
- 19579. Marie Bourgeois
- 19580. Vincent Barthalon
- 19581. Odile Labbé
- 19582. Jean Lauzun
- 19583. Christèle Plaisir
- 19584. Carmen Sansoni
- 19585. Michel Lauzun
- 19586. René Bastard
- 19587. Patrick Benaïssa
- 19588. Marie Le Du
- 19589. Sev Leconte
- 19590. Daniel De Carville
- 19591. Michel Orcel
- 19592. Sandrine Forgia
- 19593. Isabelle Beaudoin
- 19594. Sophie Jean
- 19595. Marie-Pierre Payet
- 19596. Isabelle Bernier
- 19597. Christine Rouillé
- 19598. Elisabeth Galinou
- 19599. Serge Leroi
- 19600. Florence Vaudiau
- 19601. Pierre Pelican
- 19602. Jean-Pierre Cayrol
- 19603. Hubert Gallée
- 19604. Judith Andres
- 19605. Mireille Ausset
- 19606. Micheline Mignot
- 19607. Patrick Mottet
- 19608. Sylvain Reverdy
- 19609. Marie-Joseph Yvorel
- 19610. Herve Coeuille
- 19611. Guillaume Bonnabaud La Bruyère
- 19612. Jean-Pierre Conan
- 19613. Pierre Gauthier
- 19614. Claudine Tovo
- 19615. Nathalie Derrien
- 19616. Yvonne Duriot

- 19617. Jean Patrick Ballet
- 19618. Marie Amare
- 19619. Gilles Louis
- 19620. Erick Le Loher
- 19621. Quentin Brioudes
- 19622. Nathalie Guilloreau
- 19623. Pierre-Olivier Aubouin
- 19624. Florent Périer
- 19625. Eric Neel
- 19626. Bruno Thiery
- 19627. Jean François Vion
- 19628. Pierre Prost
- 19629. Annik Boussard
- 19630. Anne Pecard
- 19631. Aline Yanelle
- 19632. Michel Triboulet
- 19633. Francine Noland
- 19634. Astrid Geraud
- 19635. Isabelle Couturier
- 19636. Christine Roumat
- 19637. Alain Bertin-Denis
- 19638. Annick Bolo
- 19639. Philippe Lhomme
- 19640. Christiane Billy
- 19641. Robert Kulling
- 19642. Elisabeth Petit
- 19643. Sylvie Richard
- 19644. Thomas Beaucourt
- 19645. Joël Chatellier
- 19646. Veronique Mouly
- 19647. Henry Lasselin
- 19648. Clo Saintmartin
- 19649. Caroline Thomazeau
- 19650. Serge Jacquot
- 19651. Magali Pozouls
- 19652. Laurence De La Rouliere
- 19653. Samuel Vareon
- 19654. Carole Mittler
- 19655. Patrick Francillon
- 19656. Sandrine Gillet

- 19657. Nadine Morand-Rouger
- 19658. Pierre Guichard
- 19659. Bernard Delaitre
- 19660. Fabien Mayer
- 19661. Florian Onno
- 19662. Denis Penelon
- 19663. Georges Moreau
- 19664. Lydia Bloch
- 19665. Christine Beillard
- 19666. Dominique Dombrat
- 19667. Pierre Sasso
- 19668. André Baudouin
- 19669. Anka Pernin
- 19670. Gilles Fremiot
- 19671. Elaine Fenton
- 19672. Elise Chambon
- 19673. Eric Barbot
- 19674. Angelique Leroy
- 19675. Patrick Chartier
- 19676. David Chatelain
- 19677. Michel Wauthier
- 19678. Monique Doudard
- 19679. Stephanie Martin
- 19680. Cécile Nicolon
- 19681. Johany Basacommas
- 19682. Nelly Delabrousse
- 19683. Denis Beyron
- 19684. Sophie Long
- 19685. Tony Blanchard
- 19686. Beatrice Cantreau
- 19687. Thierry Manceau
- 19688. Claude Hausser
- 19689. Odette Chapron
- 19690. Geneviève Bruet
- 19691. Tina Simons
- 19692. Christophe Rameix
- 19693. Alain Rindel
- 19694. Dominique Mocellin
- 19695. Nolvonn Lejeau
- 19696. Jean-Philippe Asselin

- 19697. Annie Tricone
- 19698. Stephane Glavinaz
- 19699. Sophie Chartier
- 19700. Jean-Paul Hilzenkopp
- 19701. John Esteb
- 19702. Chantal Montesinos
- 19703. Bernard Marty
- 19704. Jean Marc Bertin
- 19705. Véronique Helfre
- 19706. Colette Carré
- 19707. David Vangreveninge
- 19708. Jean-Louis Naegele
- 19709. Isabelle Le Meur
- 19710. Evelyne Kuthe
- 19711. Gérard Torikian
- 19712. Clara Martin
- 19713. Dominique Lehyaric
- 19714. Hélène Flouquet
- 19715. Mehdi Menet Boissonneau
- 19716. Serge Coulon
- 19717. Françoise Secq
- 19718. Cécile Renon
- 19719. Lydie Venteo
- 19720. Séverine Chaput
- 19721. Florence Campenon
- 19722. Gwendoline Labe
- 19723. Nathalie Olivieri
- 19724. Caroline Borius
- 19725. Guillaume Ergand
- 19726. Frédérique Dallet
- 19727. Claudette Sevin
- 19728. Brigitte Bachmann
- 19729. Jean-Louis Coutan
- 19730. Christine Razous
- 19731. Patrick Le Hyaric
- 19732. Serge Malaquin
- 19733. Sylvie Deruelle
- 19734. Philippe Frapard
- 19735. Virginie Bazylak
- 19736. Patrick Boutinon

- 19737. Celine Benoild
- 19738. Loïc Barrade
- 19739. Beatrice Souaidet
- 19740. Pierre Cazeaux
- 19741. Marie Le Gallou
- 19742. Clotilde Gaillard
- 19743. Lucienne Mangeol
- 19744. Stéphan Rozumek
- 19745. Henri Persat
- 19746. Jean-Jacques Barret
- 19747. René Gervasoni
- 19748. Lucie Giraud-Maurent
- 19749. Florent Laguette
- 19750. Xavier Mocellin
- 19751. Jerome Collin
- 19752. Céline Camy
- 19753. Arnaud De Bie
- 19754. Véronique De Bie
- 19755. Nicole Chao
- 19756. Marie Valérie Therouin
- 19757. Christine Colomb
- 19758. Bruno Nicole
- 19759. Pierre Lasso
- 19760. Emmanuelle Brunet
- 19761. Aurelie Palancher
- 19762. Caroline Flament
- 19763. Chris Gratien
- 19764. Agathe Charrad
- 19765. Françoise Keller
- 19766. Selim Elroh
- 19767. Mirabelle Giraud-Montagne
- 19768. Axelle Rousse
- 19769. Régine Clement
- 19770. Jean-Rémi Lapaire
- 19771. Celine Deiller
- 19772. Natacha Esteves
- 19773. Lucie Rousselou
- 19774. Sylvia Dupré
- 19775. Michel Fouanon
- 19776. Evelyne Golin

- 19777. Eric Kullock
- 19778. Catherine France
- 19779. Charlotte Boulanger
- 19780. Martine Vieux
- 19781. Lea Abourousse
- 19782. Joelle Wira
- 19783. Arelette Vidal
- 19784. Jean-Jacques Pontnau
- 19785. Veronique Boireau
- 19786. Laurence Meinier
- 19787. Silke Fuchs
- 19788. Matthias Fuchs
- 19789. Catherine Masson
- 19790. Frédéric Tournier
- 19791. Nathalie Désiré
- 19792. Marie Meert
- 19793. Benoit Diné
- 19794. Janice Woods
- 19795. Nicolas Foulquier
- 19796. Virginie Mazaud
- 19797. Jean-Marie Krug
- 19798. Sabine Gueganton
- 19799. Jean Michel Clain
- 19800. Maryse Gillot
- 19801. Alexia Vray
- 19802. Guilhem Manzano
- 19803. Stéphane Gleizes
- 19804. Cyrielle Fombonne
- 19805. Sylvie Piveteau
- 19806. Valence Beatrice
- 19807. Monique Duphil
- 19808. Michel Turco
- 19809. Bruno Miras
- 19810. Nadège Payet
- 19811. Eric Chamberod
- 19812. Dominique Kespi
- 19813. Christine Bachur
- 19814. Yvon Bossis
- 19815. Jean Marie Porte
- 19816. Hélène Prevost

- 19817. Jacques Moulia
- 19818. Nadège Livet
- 19819. Isabelle Guillemin
- 19820. Luc Costa
- 19821. Gilbert Valentin
- 19822. Jean-Yves Rossignol
- 19823. Susan Freddi
- 19824. Geneviève Gruchet
- 19825. Monique Maurin
- 19826. Gabrielle Dorflein
- 19827. Marie-Antoinette Labrosse
- 19828. Donatella Negro
- 19829. Jean-Baptiste Gomes
- 19830. Marie-Christine De Barry
- 19831. Marie Laure Plessis
- 19832. Bernard Pallardy
- 19833. Veronique Chapel
- 19834. Serge Schiebel
- 19835. Francois Bourdat
- 19836. Jean Moulergue
- 19837. Corinne Picard
- 19838. Louis Michel Broders
- 19839. Françoise Longier
- 19840. Mariannick Dardelin
- 19841. Sandrine Paget
- 19842. Marielle Huet
- 19843. Marie-France Da Silva
- 19844. Lydie Leriche
- 19845. Sylvie Chantraine
- 19846. Caroline Guichet
- 19847. Maria Bringard
- 19848. Hélène Le Pivert
- 19849. Aude Perrin
- 19850. Georges Gaeta
- 19851. Dominique Lemoine
- 19852. Jean-Paul Bibes
- 19853. Sandra Jeanmougin
- 19854. Rene Goulesque
- 19855. Céline Deltort
- 19856. Rémy Berger

- 19857. Jean Marc Ossogo
- 19858. Eve Couriol-Michalak
- 19859. Xavier Lienard
- 19860. Elise Gerard
- 19861. Sebastien Duval
- 19862. Hélène Durand
- 19863. Franck Rollo
- 19864. Carolle Doxy
- 19865. David Lanigan
- 19866. Cécile Galichet
- 19867. Solange Maginot Flosi
- 19868. Carol Vittecoq
- 19869. Philippe Blain
- 19870. Viviane Junk
- 19871. Arnaud Lebec
- 19872. Isa Massat
- 19873. Thérèse Nacivet
- 19874. Pascal Jacquot
- 19875. Nicole Martin
- 19876. Virginie Cazaurang
- 19877. Francois Jacquier
- 19878. Amandine Pécharman
- 19879. Valerie Troadec
- 19880. Christophe Patissou
- 19881. Jean-Marc Diener
- 19882. Pascal Grassi
- 19883. Erika Schingnitz
- 19884. Khaled El Ahmad
- 19885. Dani Leteis
- 19886. Coralie Guidet
- 19887. Magali Mane-Billiet
- 19888. Elisabeth Bonnet Des Tuves
- 19889. Bruno Giroux
- 19890. Stephanie Jonquet
- 19891. Laetitia Perrin
- 19892. Graziella Demichelis-Costa
- 19893. Roland Bonnard
- 19894. Patricia Rossi
- 19895. Gilles Zammit
- 19896. Anne Bertrand

- 19897. Sandrine Bibes
- 19898. Pascal Minazzi
- 19899. Sylvie Dupont
- 19900. Mélissa Demandre
- 19901. Frederic Jubault
- 19902. Gérard Bouyer
- 19903. Sandrine Juliat
- 19904. Benoît Gunalons
- 19905. Alexandra Chatenet
- 19906. Nicolas El Battari
- 19907. Maurice Chayet
- 19908. Francis Deveney
- 19909. Catherine Delprat
- 19910. Morvannou Justine
- 19911. Jessy Blouin
- 19912. Samira Domenech
- 19913. Cristiana Luciani
- 19914. Joel Antignac
- 19915. Christine Le Pezron
- 19916. Jean-Michel Lecomte
- 19917. Alice Raoul
- 19918. Claude Brachotte
- 19919. Fabienne Basiletti
- 19920. Bidaut Juliette
- 19921. Sebastien Sorrentino
- 19922. Celine Nuzzo
- 19923. Jacques Blanc
- 19924. Nathalie Demontfaucon
- 19925. Germain Catherine
- 19926. Patrick Guyondet
- 19927. Bernadette Mouton
- 19928. Muriel Beraldin
- 19929. Pierre D Archivio
- 19930. Annie Maitrias
- 19931. Vincent Lucas
- 19932. Karen Girié
- 19933. Silvana Onorato
- 19934. Sylvaine Grivet
- 19935. Pierre Olmos
- 19936. Claudine Verrey

- 19937. Sophie De Fournas
- 19938. Marie-Anne Joulia
- 19939. Christine Demol
- 19940. Marie-Claude Lutigneaux-Fay
- 19941. François Louchet
- 19942. Veronique Millet
- 19943. Dom Hamm
- 19944. Isabelle Diaz
- 19945. Salima Ghodbane
- 19946. Alain Augui
- 19947. Mboloniaina Rakotonirina
- 19948. Marie-Christine Lieber
- 19949. Colette Allamel
- 19950. Romain Nicol
- 19951. Emmanuelle Lelandais
- 19952. Valérie Mourgues
- 19953. Nelly Divernois
- 19954. Marie Daumas
- 19955. Brigitte Girard
- 19956. Eloane Lefèvre
- 19957. Colette Vander Stricht
- 19958. Caroline Brichler
- 19959. Franck Païta
- 19960. Feten Horri
- 19961. Philippe Mourgues
- 19962. Marie-Bénédicte Portemann
- 19963. Amin Ibrahim
- 19964. Isabelle Gouyet
- 19965. Frederic Eolger
- 19966. Geoffrey Williams
- 19967. Monika Moser
- 19968. Rosyne Pernin
- 19969. Christine Dubbert
- 19970. Julien Anderlini
- 19971. Aleth Feltin
- 19972. Fabienne Rouse
- 19973. Hélène Bourgoïn
- 19974. Florence Ibanez
- 19975. Chantal Hébert
- 19976. Matthias Urban

- 19977. Rachel Troisi
- 19978. Ulrich Becker
- 19979. Véronique Guilmont
- 19980. Aurélie Andry
- 19981. Michel Feldstein
- 19982. Sandie Moreau
- 19983. Danielle Tirlouez
- 19984. Denis Giraud
- 19985. Stéphane Mars
- 19986. Frédéric Thiébaud
- 19987. Anne Aubry
- 19988. Karine Faisca
- 19989. Carole Séveno
- 19990. William Zerbib
- 19991. Marina Ligeron
- 19992. Masnada Marise
- 19993. Ana Cristina Mendes
- 19994. Guenaele Delacour
- 19995. Martine Glissoux
- 19996. Marie Schmidt
- 19997. Béatrice Chagnon
- 19998. Léa Bidault
- 19999. Xavier Lejeune
- 20000. Raphaël Naville
- 20001. Charles Hugot
- 20002. Janique Bourgeois
- 20003. Martine Meeschaert
- 20004. Laurence Rivoire
- 20005. Elvire Berthier
- 20006. Alain Petit
- 20007. Huard Huard
- 20008. Clotilde Nicolas
- 20009. Frédéric Marcadier
- 20010. Caroline Fumery
- 20011. Charlotte Soty
- 20012. Julie Legaut
- 20013. Franck Dubus
- 20014. Françoise Kohl
- 20015. Chantal Paut
- 20016. Emmanuel Compas

- 20017. Ludivine Lesénéchal
- 20018. Franck Renard
- 20019. Jacky Houliere
- 20020. Elisabeth Cassou
- 20021. Dominique Perrier
- 20022. Jocelyne Encabo De Pablo
- 20023. Geneviève Baran
- 20024. Fabienne Le Berrigo
- 20025. Florence Collin
- 20026. Jean-Noël Froger
- 20027. Franck Dupont
- 20028. Rémy Farias Ranito
- 20029. Céline Descollonges
- 20030. Sonia Kuhn
- 20031. Chloé Sergent
- 20032. Sarah Pitiot
- 20033. Isabelle Babington
- 20034. Mathilde Baissac
- 20035. Chris Lazarevic
- 20036. Agnès Tribaudot
- 20037. Sophie Clamouse
- 20038. Natacha Galet
- 20039. Denis Jagou
- 20040. Rinder Francis
- 20041. Frederic Pommerie
- 20042. Laurence Pommerie
- 20043. Simon Roser
- 20044. Dominique Pante
- 20045. Evelyse Jagielski
- 20046. Nathalie Damblant
- 20047. Odile Coucy
- 20048. Morgane Thévenod
- 20049. Marion Vilcoq
- 20050. Laurence Rousset
- 20051. Lyne Furco
- 20052. Laurence Lucquet
- 20053. Lucie Nardin
- 20054. Fabienne Cadorin
- 20055. Dominique Breton Mellendijk
- 20056. Mylène Robineau

- 20057. Axel Boumechour
- 20058. Tristan Marchal
- 20059. Thierry Bouscarle
- 20060. Joel Moss
- 20061. Lara Otto
- 20062. Corinne Fau
- 20063. Joy Light
- 20064. Marianne Joly
- 20065. Corinne Moinard
- 20066. Oliv Ducros
- 20067. Saïda Bari
- 20068. Corinne Lenotte
- 20069. Fanny Lamora Lavergne
- 20070. Robert Ferry
- 20071. Albin Moraillon
- 20072. Elisabeth Charier
- 20073. Elodie Caron
- 20074. Mireille Guyot
- 20075. Noele Issartel
- 20076. Françoise Pagano
- 20077. Romain Jalliot
- 20078. Fabienne Cariou
- 20079. Albert Cuerva
- 20080. Marie Rebour
- 20081. Alexandra Martinez
- 20082. Elisa Cauti
- 20083. Nadège Xeres
- 20084. Serge Monginou
- 20085. Laetitia Bouvier
- 20086. Delphine Lebaud
- 20087. Bernard Lemonnier
- 20088. Nathalie Majorel
- 20089. Dominique Arnould
- 20090. Hubert Du Puytison
- 20091. Arnaud Pelletier
- 20092. Andrée Braidy
- 20093. Catherine Baraille
- 20094. Gérard Moreau
- 20095. Maurice Dupoux
- 20096. Bruno Mothe

- 20097. Bernard Noyer
- 20098. Evelyne Wunsche
- 20099. Marc Desarmenien
- 20100. Francis Benessis
- 20101. Bernadette Bocage
- 20102. Charlotte Soularue
- 20103. Michèle Camus
- 20104. Sylvie Boudon
- 20105. Christiane Baudechon
- 20106. Emmanuelle Bucher
- 20107. Céline Pétré Keller
- 20108. Sandrine Grygier
- 20109. Anne Houdebert
- 20110. Sandra Guyot
- 20111. Lisiane Fourneau
- 20112. Gérard Wehrle
- 20113. Fanny Hardou
- 20114. René Kieffer
- 20115. Gilles Bouchard
- 20116. Marie-Christine De Graaf
- 20117. Victor Blamart
- 20118. Dominique Célèrier
- 20119. Pierre Louis Gauthier
- 20120. Beatrice Hamon
- 20121. Jean-Michel Corgne
- 20122. Escoffier Frederique
- 20123. Laurent Faviana
- 20124. Cedric Sounard
- 20125. Patrick De Dobbelere
- 20126. Dominique Czermann
- 20127. Sylvie Meunier
- 20128. Cyrille Mellerio
- 20129. Dominique Dubois
- 20130. Claire Richard
- 20131. Loëtitia Lapprand
- 20132. Aurélie Boucherie
- 20133. Anne Demonet
- 20134. Marc Palluat De Besset
- 20135. Suzanne Bretécher
- 20136. Claude Hauber

- 20137. Emmanuelle Bordis
- 20138. Damien Kirchhofer
- 20139. Céline Soulié
- 20140. Patricia Mourrut
- 20141. Anne Littner
- 20142. Florence Ghibellini
- 20143. Bruno Perrin
- 20144. Rémi Candotti
- 20145. Thierry Gerard
- 20146. Hélène Pampelonne
- 20147. Pascale Landais
- 20148. Christophe Verhaeghe
- 20149. Tony Lecler
- 20150. Marie-Francine Hyde
- 20151. Gilles Reynaud
- 20152. Francois Blachez
- 20153. Sabine Filaudeau
- 20154. Damien Tormen
- 20155. Paule-Renée Berthenet Le Bretton
- 20156. Odile Thezier
- 20157. Sandrine Gentet
- 20158. Serge Salanove
- 20159. Jeanne Charmetant
- 20160. Anne Pensivy
- 20161. Marie Rolande Emonet
- 20162. Didier Carnaille
- 20163. Patricia Pellissier
- 20164. Gérard Goulet
- 20165. Laëtitia Thépaut
- 20166. Catherine Claude Laumonier
- 20167. Timothee Scholaert
- 20168. Francis Bouillere
- 20169. Kim Gallois
- 20170. Alexis Roumens
- 20171. Jacqueline Deltour
- 20172. Raphael Parisi
- 20173. Claudie Berthet
- 20174. Raphaël Chesnier
- 20175. Philippe France
- 20176. Sandrine Rossi

- 20177. Sandra Faivre
- 20178. Françoise Manjarres
- 20179. Pascale Gamonal
- 20180. Laetitia Barsotti
- 20181. Jacqueline Nardone
- 20182. Philippe Ronce
- 20183. Kermel Al Hamdani
- 20184. Sandrine Costa
- 20185. Valerie Uyttersprot
- 20186. Bernard Rialland
- 20187. Eveline Bertrand
- 20188. Stephane Fautrier
- 20189. Sebastien Boni
- 20190. Patricia Vergniaud
- 20191. Caroline Vieuille
- 20192. Suzanne Berelowitch
- 20193. Catherine Grange
- 20194. Catherine Ransford
- 20195. Laurence Bertsch
- 20196. Agnes Pina
- 20197. Isabelle Vergne
- 20198. Yannick Fehrenbach
- 20199. Marilys Cailleux Caqueret
- 20200. Joëlle Dubois
- 20201. Jose Morales
- 20202. Jacky Jouve
- 20203. Claude Cosset
- 20204. Philippe Hermans
- 20205. Catherine Chaib
- 20206. Mireille Gravier
- 20207. Anne Marie Bur
- 20208. Manuel Gras
- 20209. Christian Françon
- 20210. Monique Choquet
- 20211. Michèle Mirtone
- 20212. Herve Bonnet
- 20213. Isabelle Georges
- 20214. Jacqueline Dubois
- 20215. Anne Fritsch
- 20216. Rossana Posselt

- 20217. Jean-Christophe Soum-Fontez
- 20218. Geneviève Pataut
- 20219. Monique Perrillat Mandry
- 20220. Sophie De Fournas
- 20221. Thomas Bazy
- 20222. Nathalie Godeau
- 20223. Olivier Rossard
- 20224. Guy Spica
- 20225. Eric Begny
- 20226. Jean-Marc Bonnet
- 20227. Lydie Bonhert
- 20228. Anne-Valérie Sébrié
- 20229. Alain Bonneval
- 20230. Flore Cons
- 20231. Danielle Chauvin
- 20232. Patricia Matzarian
- 20233. Lynda Djaileb
- 20234. Pascale Rebequet
- 20235. Natalja Vasiljeva
- 20236. Marie-Françoise Fauquenot
- 20237. Patrick Veyrieras
- 20238. Michelle Barros
- 20239. Cathy Feyt
- 20240. Carolina St Jean
- 20241. Maryvonne Berthet
- 20242. Ronan Masson-Belorgey
- 20243. Bruno Viaud
- 20244. Michel Doucet
- 20245. Noemie Meguerditchian
- 20246. Sabine Demezou
- 20247. Fabienne Picard
- 20248. Pascal Redor
- 20249. René Jean Gousse
- 20250. Fabienne Bremond
- 20251. Gérald Fontaniere
- 20252. Sandrine Chateau
- 20253. Jean-Pierre Toussaint
- 20254. Christophe Rebié
- 20255. Corinne Jung-Risacher
- 20256. Sleemy Gillieron

- 20257. Elisabeth Neron Le Parc
- 20258. Dominique Lesgourgues
- 20259. Christine Schmidt
- 20260. Cosima Framont
- 20261. Colette Manga
- 20262. Félix Riffaud
- 20263. Claire Pellegrin
- 20264. Philippe Magniant
- 20265. Odile Thévenot
- 20266. Claudylucie Guillon
- 20267. Vincent Fournier
- 20268. Bernadette Blanc
- 20269. Dominique Rongère
- 20270. Alain Morival
- 20271. Fabien Roudil
- 20272. Yves Vedova
- 20273. Monique Amblard
- 20274. Valérie Henric
- 20275. Françoise Bayeux
- 20276. Catherine Sornette
- 20277. Pascal Michaux
- 20278. Claire Bertrand
- 20279. Marc Kemler
- 20280. Claire Bez
- 20281. Hélène Degorre
- 20282. Patrick Haeflinger
- 20283. Sonia Vaillant
- 20284. Sophie Furet
- 20285. Jean-Pierre Vermogen
- 20286. Michel Chaumont
- 20287. Beatriz Gonzalez
- 20288. Gisèle Pena
- 20289. Yves Roquefort
- 20290. Mireille Camou
- 20291. Françoise Riera-Dabo
- 20292. Caroline Courbet
- 20293. Claude Moreau
- 20294. Raphael Plancade
- 20295. Jeanine Verbaere
- 20296. Andree Imhoff

- 20297. Christine Forre
- 20298. Josiane Cruz Mermy
- 20299. Julie Morel
- 20300. Michel Franke
- 20301. Philippe Longuet
- 20302. Echo Jeannette Ngou
- 20303. Magali Lambert
- 20304. Colombe Claudine Appert
- 20305. Pascal Hery
- 20306. Micheline Fusée
- 20307. Jean Michel Lamielle
- 20308. Béatrice De Berlhe
- 20309. Patricia Lintz
- 20310. Eric Van Der Doodt
- 20311. Jean Villard
- 20312. Sébastien Rousse
- 20313. Gaetano Scavone
- 20314. Sylvie Delage
- 20315. Guyhem Brizard
- 20316. Sandrine Dibon
- 20317. Catherine Kieffer
- 20318. Dominique Munck
- 20319. Francois Rolland
- 20320. Marcel Lepage
- 20321. Elyane Salvat
- 20322. Claire Brasier
- 20323. Anne Valois
- 20324. Pierrette Dutau
- 20325. Vincent Ruffe
- 20326. Twan Bacruss
- 20327. Dominique Gense
- 20328. Christian Biget
- 20329. Laurent Clarke
- 20330. Eli Robertson
- 20331. Carole Goncalves
- 20332. Gisele Bruet
- 20333. Sylvaine Goeusse
- 20334. Zoubida Laleg
- 20335. Alain Pasquier
- 20336. Pascal Pellet

- 20337. Lia Cerqueira
- 20338. Alain Guinard
- 20339. Sandrine Lambert
- 20340. Serge Hiegel
- 20341. Mireille Gaign
- 20342. Robert Elie
- 20343. Lili Pabst
- 20344. Marie Sas
- 20345. Marie-Christine Houche
- 20346. Alain Bloc
- 20347. Annie Robert
- 20348. Christine Dumay
- 20349. Christelle Broggia
- 20350. Alexis Vayssettes
- 20351. Anne Denniel
- 20352. Pascale Bastien
- 20353. Julien Gratiot
- 20354. Jessica Trenal
- 20355. Isabelle Boilini
- 20356. Matthieu Thenin
- 20357. Nicolas Aillerie
- 20358. Amandine Bourgy
- 20359. Kristel Bernard
- 20360. Nathalie Chabart
- 20361. Marie-Claude Berger
- 20362. Karin Mayer
- 20363. Sylvain Didier
- 20364. Christine Cantrel
- 20365. Sylvie Tillaut
- 20366. Gilles Gary
- 20367. Chantal Faber
- 20368. Anne Cornille
- 20369. Annie Ferreira
- 20370. Monique Boulay
- 20371. Patricia Le Pajolec
- 20372. Yveline Vitry
- 20373. Jean-Michel Durand
- 20374. Catherine Patin
- 20375. Micheline Auffray
- 20376. Georges Michel

- 20377. Guy Peladan
- 20378. Anne Marie Mornet
- 20379. Hermine Theard
- 20380. Stef Tavenec
- 20381. Marie Rodrigues
- 20382. Thomas Saint Girons
- 20383. Gwennaël Le Coadic
- 20384. Michelle D'astier De La Vigerie
- 20385. Jean-Pierre Courty
- 20386. Gerard Puginier
- 20387. Brigitte Gelay
- 20388. Jacky Labrot
- 20389. Magali Barelli
- 20390. Marcus Delta
- 20391. Bertrand Marilly
- 20392. Patricia Cariat
- 20393. Claude Gesbert
- 20394. Martine Mangione
- 20395. Andrée Hordé
- 20396. Murielle Poinot
- 20397. Stephanie Carpentier
- 20398. Sylvie Periou
- 20399. Damien Roussel
- 20400. Sylvie Renotte
- 20401. Robb Storar
- 20402. Prince Mokrane
- 20403. Hakim Elhairache
- 20404. Anna Mippi
- 20405. Marguerite Philip
- 20406. Liliane Ménager
- 20407. Yvon Jean Joseph Le Guen
- 20408. Eloise Bonneel
- 20409. Claudine Braize
- 20410. Jean Louis Pigeon
- 20411. Jacky Bousquet
- 20412. Stephanie Paitreault
- 20413. Reynald Deschacht
- 20414. Dominique Rocher
- 20415. Odette Helson
- 20416. Michel Bello

- 20417. Claude Norbert
- 20418. Eric Moreau
- 20419. Josiane Roussel
- 20420. Anne-Marie Lengagne
- 20421. Catherine Thomas
- 20422. Jacky Lacoste
- 20423. Serge Sabatier
- 20424. Philippe Jeannin
- 20425. Pascal Melot
- 20426. Brigitte Souy
- 20427. Carol Taillefer
- 20428. Josy Cazes
- 20429. Anne-Marie Riviere
- 20430. Jmichel Lechenne
- 20431. Claude Gehendges
- 20432. Odile Martel
- 20433. Virginie Cosnay
- 20434. Nolwenn Henry
- 20435. Marie Drivet
- 20436. Annie Barbedette
- 20437. Richard Nemeth
- 20438. Christiane Bellier
- 20439. Josy Mairet
- 20440. Jacqueline Bouttier
- 20441. Michel Carrel
- 20442. Sophie Koperhant-Parillaud
- 20443. Jean Giacobetti
- 20444. Elise Canard
- 20445. Annie Blanchard
- 20446. Anne Desauge
- 20447. Mathieu Lacour
- 20448. Benoit Champion
- 20449. Nathalie Minier
- 20450. Anick Banaszynski
- 20451. Blanche Le Liepvre
- 20452. Christine Kerfant
- 20453. Jean Louis Simon
- 20454. Frédérique Baisnée
- 20455. Marie-Pierre Drogrez
- 20456. Françoise Rudelle

- 20457. Vincent Labarrere
- 20458. Jean-Christophe Charrié
- 20459. Pascale Burdin
- 20460. Thierry Duché
- 20461. Dagmar Messmer
- 20462. Chris Laugel
- 20463. Marie-José Errard
- 20464. Jean Piere Durand
- 20465. Michel Bury
- 20466. Gérard Mentord
- 20467. Florent Lefont
- 20468. Jean Lechat
- 20469. Yasha Plantain
- 20470. Laurence Desmazieres
- 20471. Sophie Asquin
- 20472. Benoit Lambert
- 20473. Auguste Buard
- 20474. Florence Delabruyere
- 20475. Annie Gontier
- 20476. Xavier Ram
- 20477. Jean Luc Cohendy
- 20478. Jean Bourdoncle
- 20479. Victor Talou
- 20480. Valérie Solois
- 20481. Hélène De Villiers
- 20482. Valérie Heid
- 20483. Christiane Mabut
- 20484. Eric Stora
- 20485. Ghislaine Petit
- 20486. Jean Jolivald
- 20487. Christel Granget
- 20488. Christian Jacquemier
- 20489. Cecile Bonifacio
- 20490. Marie-Alix Fauchille
- 20491. Geneviève Briot
- 20492. Brigitte Baillet
- 20493. Laurence Goiro
- 20494. Francis Vaquette
- 20495. Christiane Gaudin
- 20496. Sarah Baxter

- 20497. Alexandre Dubreuilh
- 20498. Brigitte Candillon
- 20499. Abdelhak Briki
- 20500. Martine Blanc
- 20501. Robert Vinas
- 20502. Marie-Odile Cardinaud
- 20503. Céline Navarro
- 20504. Valérie Lascaux
- 20505. Stéphanie Seguin
- 20506. Elise Pero
- 20507. Patrick De Cacqueray
- 20508. Sylvie Espada
- 20509. Paul Hieu
- 20510. Julie Lesay
- 20511. Nicole Ozouf
- 20512. Corinne Gauchet
- 20513. Nadine Mangola
- 20514. Helene Ducat
- 20515. Myriam Besson
- 20516. Annick Conti
- 20517. Anne-Marie Arpin
- 20518. Franck Regourd
- 20519. Madeleine Le Boëtté
- 20520. Marc Salaün
- 20521. Françoise Thömmes
- 20522. Henri Jeannenot
- 20523. Christine Rozzi
- 20524. Serge Estadieu
- 20525. Yann Voirin
- 20526. Gilles Boillot
- 20527. César Forletta
- 20528. Viviane Lefèvre
- 20529. Josiane Prunis
- 20530. Christian Rouillé
- 20531. Catherine Le Brun
- 20532. Bertrand Eberhard
- 20533. Gérald Aribert
- 20534. Olivia Kerr
- 20535. Nathalie Rousset
- 20536. Michel Laurent

- 20537. Alexis Jung
- 20538. Ariane Castello
- 20539. Dabade Ngaro
- 20540. Roswitha Weber
- 20541. René Galvez
- 20542. Jeanne Ruzzini
- 20543. Jean-Jacques Gourriec
- 20544. Damien Peltier
- 20545. Michèle Gayon
- 20546. Emmanuelle Fumet
- 20547. Miho Maeda
- 20548. Marie-Jeanne Nadal
- 20549. Monique Pelissie
- 20550. Monique Amiaud
- 20551. Françoise Pares
- 20552. Patricia Cohen
- 20553. Clémentine Huin
- 20554. Evelyne Deschamps
- 20555. Edith Groleau
- 20556. Nathalie Gerhardt
- 20557. Anne Sedant
- 20558. Magda Piloum
- 20559. Christine Even
- 20560. Michele Hauvespre
- 20561. Pierra Veillot
- 20562. Hélène Mollero
- 20563. Guillaume Crete
- 20564. Christelle Liccioni
- 20565. Marc Bocquier
- 20566. Eric Vaslin
- 20567. Albert Deslandais
- 20568. Jacques Vannier
- 20569. Anne Horellou
- 20570. Emeline Pécé
- 20571. Fanny Charvet
- 20572. Isabelle Vigier
- 20573. Thierry Pampelonne
- 20574. Patricia Charpenay
- 20575. Mireille Estève
- 20576. Thierry Guilloux

- 20577. Nadine Bourgancier
- 20578. Patrice Lallement
- 20579. Jean-Michel Haas
- 20580. Anne Nour Tracy
- 20581. Clairette Cabe
- 20582. Muriel Baillet
- 20583. Véronique Sanchez
- 20584. Geneviève Enggasser
- 20585. Annie Ulpat
- 20586. Liliane Bonnardel
- 20587. Isabelle Herault
- 20588. Marie Madeleine Becot Da Silva
- 20589. Paul Vernay
- 20590. Nathalie Beauzemont
- 20591. Philippe Giy
- 20592. Rolande Belloy
- 20593. Marie Louise Maître
- 20594. Christophe Jaeggy
- 20595. Liliane Bouvier
- 20596. Isabelle Carles
- 20597. Cheryl Rolland
- 20598. Patrick Le Saux
- 20599. Mélanie Devalan
- 20600. Patricia Glod
- 20601. Christophe Pinson
- 20602. 'Camille Camille Souchard
- 20603. Marie Maldonnat
- 20604. Nadia Baratin
- 20605. Nathalie Abiola
- 20606. Anne Scheffler
- 20607. Arlette Dubien
- 20608. Stéphanie Esman
- 20609. Elsa Maccio
- 20610. Véronique Campillo
- 20611. Françoise Tassy
- 20612. Jean-Alain Delahaut
- 20613. Claire Cugerone
- 20614. Patrick Frazza
- 20615. Denis Serrat
- 20616. Sophie Guilloux

- 20617. Joele Minault
- 20618. Pauline Olivier
- 20619. Edmond Faure
- 20620. Daniel Cossard
- 20621. Taco Mott
- 20622. Julie Marie Viacava
- 20623. Aline Morbidelli
- 20624. Monica Pedrazzi
- 20625. Richard Ripaldi
- 20626. Antoinew Orlandi
- 20627. Alexia Lopez
- 20628. Lydia Garcia
- 20629. Deidamia Pelé
- 20630. Genevieve Bourraz
- 20631. Laurent Cristobal
- 20632. Jocelyne Dreano
- 20633. Serge Planchou
- 20634. Fanny Laudou
- 20635. Maria Martins
- 20636. Aurelie Martin
- 20637. Monica Aubry
- 20638. Chantal Avilys
- 20639. Monique Davalis
- 20640. Claudine Escure
- 20641. Veronique Meyer
- 20642. Claude Guibert
- 20643. Françoise Ettwiller
- 20644. Alexandra Longo
- 20645. Yvonne Girard
- 20646. Katrina Jezequel
- 20647. Gérald Folley
- 20648. Evelyne Trillaud
- 20649. Joëlle Josserand
- 20650. Claudine Le Goff
- 20651. Delp Nony
- 20652. Christelle Dumas
- 20653. Christiane Menier
- 20654. Hélène Freixa
- 20655. Dominique Vogel
- 20656. Danielle Vogel

- 20657. Marie-Aline Queffurus
- 20658. Fabienne Depieds
- 20659. Catriona Lam
- 20660. Marie Bruel
- 20661. Antonio Lopes
- 20662. Lea Sternat
- 20663. Monique Feret
- 20664. Marie Malcuit
- 20665. Jean Albert Latour
- 20666. Viviane Etienne
- 20667. Amandine Maussion
- 20668. Dominique Charrel
- 20669. Nadine Gamon
- 20670. Denise Fery
- 20671. Myriam Lenoir
- 20672. Françoise Roche
- 20673. Saida Trabelsi
- 20674. Gisele Fiorenza
- 20675. Teresa Binet
- 20676. Jeannel Fohr
- 20677. Françoise Roussi
- 20678. Hélène Godefroi
- 20679. Françoise Pannetier
- 20680. Aleth Gorges
- 20681. Patrick Revuz
- 20682. Claudine Calvignac
- 20683. Guy Valy
- 20684. Agnès Perrot
- 20685. Claudine Bacquaert
- 20686. Daniel Guiard
- 20687. Marijo Peignier
- 20688. Véronique Baumert
- 20689. Marie Dailly
- 20690. Anne Laurain
- 20691. Fabienne Hauchecorne
- 20692. Anne Vespini
- 20693. Diane Daïan
- 20694. Laurence Rabine
- 20695. Célia Fleury
- 20696. Agnès Brasseur

- 20697. Vincent Langlois
- 20698. Jean Roehr
- 20699. Nadège Desplaces
- 20700. Florence Goldberg
- 20701. Dominique Flament
- 20702. Florence Bollon
- 20703. Jean-Paul Cambon
- 20704. Virginie Pavie
- 20705. Lyse Huet
- 20706. Lotfi Benamor
- 20707. Huguette Bonnet
- 20708. Laura Mellier
- 20709. Didier Joubert
- 20710. Bruno Mesrine
- 20711. Philippe Sabathier
- 20712. Caroline Vidal
- 20713. Anne Bezian
- 20714. Benoît Autret
- 20715. Angeles Duque
- 20716. Isabelle Requier
- 20717. Anne Sourdin
- 20718. Nathalie Wibart
- 20719. Richard Ain
- 20720. Eric Dechoux
- 20721. Nathalie Privat
- 20722. Philippe Ladouce
- 20723. Aicha Chouat
- 20724. Pascale Dechavanne
- 20725. Claire-Joël Bourgeois-Cougnon
- 20726. Alice Magnan
- 20727. Caroline Pop
- 20728. Françoise Ferchaud
- 20729. Patricia Le Scouezec
- 20730. Thierry Castaing
- 20731. Simon Leprince
- 20732. Carpentier Carpentier
- 20733. Marie-Noëlle Latour
- 20734. Isabelle Guichhard
- 20735. Martine Vasseur
- 20736. Anastasia Nocquet

- 20737. Arnold De Smet
- 20738. Jean-Luc Raulin
- 20739. Monique Hennebelle
- 20740. Andre Mathon
- 20741. Bernard Carton
- 20742. Lucien Cia
- 20743. Fabien Desgranges
- 20744. Martine Saint-Martin
- 20745. Nicole Mignot
- 20746. Hena Baguenard
- 20747. Dominique Le Godec
- 20748. Martine Herbiet
- 20749. Magali Seignon
- 20750. Marie-Noëlle Bourget
- 20751. Alison Inzerilli
- 20752. Patrice Suriano
- 20753. Paul Finet
- 20754. Raymond Thelier
- 20755. Nicole Barbarin
- 20756. Corinne Adiveze
- 20757. Sylvie Benedetti
- 20758. Gaetan Fabbi
- 20759. Brigitte Bertolotto
- 20760. Pierre-Marie Pey
- 20761. Anne-Catherine Scheer
- 20762. Marie Rongier
- 20763. Jean-Luc Sevaux
- 20764. Michel Dartiguelongue
- 20765. Toinette Gelineau
- 20766. Olga Tsipan
- 20767. Luis Collado
- 20768. Goar Haspekian
- 20769. Monique Carton
- 20770. Sabra Arouz
- 20771. Nicole Durup
- 20772. Sandrine Gagnereaux
- 20773. Soizic Le Lann
- 20774. Cédric Martin
- 20775. Brigitte Burtey
- 20776. Maurice Meline

- 20777. Patricia Schwartz
- 20778. Joel Clinckemaillie
- 20779. Philippe Éd Heduy
- 20780. Gaëlle Lenoir
- 20781. Annick Chavand
- 20782. Laure Joly
- 20783. Jean Pointron
- 20784. Anne Foubert
- 20785. Agnes Guilhem
- 20786. Bénita Carmona
- 20787. Régis Dupont
- 20788. Eliane Battistel
- 20789. Michel Thizeau
- 20790. Roberto Paladini
- 20791. Anouvong Sisombat
- 20792. Sab Caillet
- 20793. Véronique Jacquemain
- 20794. Sylvie Martin
- 20795. Annick Naveilhan
- 20796. Florence Hanot
- 20797. Sandrine Durieux
- 20798. Michèle Toulemon
- 20799. Valérie Trunde
- 20800. Andre Remy
- 20801. Annie Drotz
- 20802. Ana Di Mambro
- 20803. Karine De Coninck
- 20804. Rémi Le Pennec
- 20805. Jean Luc Poslednik
- 20806. Anka Sieg
- 20807. Dominique Biot
- 20808. Pascale Bret
- 20809. Katy Bonamour
- 20810. Pascal Battaglia
- 20811. Stephane Noirat
- 20812. Alain Bandelier
- 20813. Catherine Dariel
- 20814. Blandine Allamanno
- 20815. Lise Largy
- 20816. Jean Simon

- 20817. Sandy Fleures
- 20818. Stephane Chicouri
- 20819. David Bonneel
- 20820. Franck Besson
- 20821. Laurie Thinot
- 20822. Joelle Godefroi
- 20823. Veronique Lemosse
- 20824. Stephane Chicouri
- 20825. Claire Garcia
- 20826. Julie Salia
- 20827. Laurent Moliner
- 20828. Frédéric Frances
- 20829. Christine Diouloufet
- 20830. Catherine Adam
- 20831. Viviane Quaglia
- 20832. Bruno Chignier
- 20833. Denis Lemoine
- 20834. Claudia De Almeida
- 20835. Fabienne Genge
- 20836. Martine Messer
- 20837. Catherine Henry
- 20838. Thierry Gauvin
- 20839. Olivia Mansour Khodja
- 20840. Alain Sus
- 20841. Jean Delatre
- 20842. Marc Colin
- 20843. Aline Clarac
- 20844. Gerard Gilles
- 20845. Marc Sauvegrain
- 20846. Christelle Logeais
- 20847. Daniel Mauquié
- 20848. Patricia Tardif
- 20849. Anthony Yémé
- 20850. Christelle Personeni
- 20851. Matthias Wystrach
- 20852. Christine Briquet
- 20853. Jocelyne Bablet
- 20854. Patrick Wallet
- 20855. Christian Gournay
- 20856. Corinne Rauch

- 20857. Éric Labosse
- 20858. Khadija Ouztit
- 20859. Roger Lelieu
- 20860. Cécile Ville
- 20861. Michele Lacroix
- 20862. Liliane Sassi Sassi
- 20863. Myriam Acquaviva
- 20864. Dominique Peltier
- 20865. Annick Allievi
- 20866. Sylvie Rosenberg
- 20867. Sabrina Padron Santana
- 20868. Samia Query
- 20869. Luc Jeanmougin
- 20870. Danielle Fellay
- 20871. Daniel Boury
- 20872. Maryse Le Loupp
- 20873. Domoina Rakotoson
- 20874. Ljiljana Milosavljevic
- 20875. Pam Pamdether
- 20876. Bruno Jandin
- 20877. Alexane Salvo
- 20878. Jeanine Chopin
- 20879. Veronique Guignard
- 20880. Gerard Charge
- 20881. Gilles Duhazé
- 20882. Beatrice Piccamiglio
- 20883. Françoise Poitreau
- 20884. Aurelia Della Pina
- 20885. Françoise De Bremond D'ars
- 20886. Jean Pierre Rabine
- 20887. Gilles Greard
- 20888. Sophie Boyer
- 20889. Valérie Lacroix
- 20890. Frank Kervella
- 20891. Tanguy Moalic
- 20892. Ghazali Takouachet
- 20893. Philippe Beroud
- 20894. Valérie Monchoux
- 20895. Daniel Cassani
- 20896. Michèle Bordas

- 20897. Pierre Farago
- 20898. Myriam Isambert
- 20899. Grégory Isambert
- 20900. Gauthier Willm
- 20901. Rozenn Goriot
- 20902. Marie Pelletier
- 20903. Françoise Baudouin
- 20904. Françoise Monnard
- 20905. Nicole Moreau
- 20906. Tony Pereira
- 20907. Hervé Doineau
- 20908. Laurence Plouvier
- 20909. Hobane Grey
- 20910. Jean Lemeunier
- 20911. Denis Chautard
- 20912. Aliette De Chavigny
- 20913. Patrick Ozil
- 20914. Catherine Fortuit
- 20915. Christophe Crozet
- 20916. Pascale De L'eprevier
- 20917. Véronique Doro
- 20918. Camier Marianne
- 20919. Daniel Bussiere
- 20920. Danielle Lacoste
- 20921. Catherine Plan
- 20922. Jean-Louis Soyer
- 20923. Charles Rey
- 20924. Robert Zimmer
- 20925. Evelyne Zellal
- 20926. Mathias Francisco
- 20927. Frédéric Feugnet
- 20928. Michelle Vaast
- 20929. Catherine Demathieu
- 20930. Marido Proust
- 20931. Françoise Pecout
- 20932. Nadine Laïb
- 20933. Isabelle Marinesque
- 20934. Helene Clair
- 20935. Jeanne Ménoret
- 20936. Patricia Libs

- 20937. Jeanine Mazzoleni-Moyse
- 20938. Francine Mercier
- 20939. Hélène Henache
- 20940. Valeria Pigozzo
- 20941. Mougel Nancy
- 20942. Xav Ficher
- 20943. Gilles Berline
- 20944. Béatrice Margalef
- 20945. Christine Detrau
- 20946. Patrick Lefevre
- 20947. Jocelyne Marciano
- 20948. Jean-Marc Racoussot
- 20949. Stephanie Negraud
- 20950. Annick Bernard
- 20951. Fabienne Gouget
- 20952. Emmanuelle Meyer
- 20953. Annie Mulot
- 20954. Denise Lassartesse
- 20955. Paul Sotta
- 20956. Sylvaine Remy
- 20957. Guy Legros
- 20958. Pascale Bally
- 20959. Pierre Bacques
- 20960. Jeanine Tissier
- 20961. Pascale Dune
- 20962. Ananda Ollereau
- 20963. Alain Lescat
- 20964. Gisèle Piechaud
- 20965. Frédéric Favrolt
- 20966. Bernard Verne
- 20967. Jean-Philippe Wagner
- 20968. Karim Moutawakkil
- 20969. Patricia Mateo
- 20970. Anne Poncet-Soubeyrat
- 20971. Natacha Malinge
- 20972. Joel Suzanne
- 20973. Patrick Poulitou
- 20974. Aldo Magno
- 20975. Yannick Desormiere
- 20976. Mar Vincent

- 20977. Martine Breteau
- 20978. Sylvie Colson
- 20979. Akima Zemouri
- 20980. Dominique Bertier
- 20981. Françoise Gautier
- 20982. Cécile Crosson
- 20983. Marie Aude Morand
- 20984. Roussy Dominique
- 20985. Catherine Ferrand
- 20986. Nadège Merveaux
- 20987. Christelle Grojean
- 20988. Gina Gomes
- 20989. Stéphane Merveaux
- 20990. Sylvie Piteau
- 20991. Roger Jurczyk
- 20992. Gilles Chirol
- 20993. Marie France Coquillay
- 20994. Bernard Laurent
- 20995. Sophie Cournede
- 20996. Lea Chevassu
- 20997. Eléna Médina
- 20998. Guy Hurst
- 20999. Romane Merveaux
- 21000. Philippe Alvarez
- 21001. Michel Pouillart
- 21002. Jean Cerasale
- 21003. Fanfan Herzog
- 21004. Claude Mourey
- 21005. Sarah Bascou
- 21006. Bernadatte Boban
- 21007. Eric Oliva
- 21008. Jean-Paul Garcia
- 21009. Olivier Laroche
- 21010. Laurent Plantier
- 21011. Marie-Cécile Astrain Murua
- 21012. Ginette Rioussset
- 21013. Sandrine Ternois Devalcourt
- 21014. Martine Menager
- 21015. Marie Lemaitre
- 21016. Chantal Boule

- 21017. Annick Charles
- 21018. Robert Cherry
- 21019. Mireille Cerri
- 21020. Marie-Odile Kammerer
- 21021. Simon Coutel
- 21022. Nicole Chaudet
- 21023. Sophie Balastre
- 21024. Aimée Nichols
- 21025. François Rodot
- 21026. Pascale Rodot
- 21027. Isabelle Garnier
- 21028. Nadia Normand
- 21029. Christian Masse
- 21030. Jean-Tristan Morand
- 21031. Marion Verdeil
- 21032. Isabelle Adam
- 21033. Remy Renard
- 21034. Nicolas Lacaze
- 21035. Rémi Quero
- 21036. François Risset
- 21037. Nicolas Sterin
- 21038. Brigitte Dard
- 21039. Bernadette Dordigue
- 21040. Bernard Meyer
- 21041. Isabelle Monett
- 21042. Alain Gillard
- 21043. Noelle Clamen
- 21044. Anne Drougard
- 21045. Brigitte Normant
- 21046. Marie-Anne Mercier-Rabelle
- 21047. Marie Helene Garcia
- 21048. Karine Tenain
- 21049. Remi Coanet
- 21050. Yves Picard
- 21051. Lionel Paquien
- 21052. Antoine Giner-Belmonte
- 21053. Odile Charon
- 21054. Ghislain Demailly
- 21055. Christine Boisseau
- 21056. Monique Lars

- 21057. Odile Simon
- 21058. Edwige Zaigouche
- 21059. Jocelyne Chassard
- 21060. Valérie Pous
- 21061. Josiane Gourdin
- 21062. Loic Loic
- 21063. Frédérique Tempelaere
- 21064. Marie Perceval
- 21065. Marc Arcicault
- 21066. Gerard Thierry
- 21067. Marie-Claire Villers
- 21068. Monica Dupouy
- 21069. Sandra Rolland
- 21070. Christine Kraus
- 21071. Charles Chabrier
- 21072. Sandrine Freulon
- 21073. Marie Ragneau
- 21074. Huguette Gueblez
- 21075. Chantal Coiffier
- 21076. Annie Maitre
- 21077. Anne Tassy
- 21078. Solange Josse
- 21079. David Dubois
- 21080. Corinne Menuez
- 21081. Valérie Blanes
- 21082. Stephane Mangin
- 21083. Catherine Martinez
- 21084. Patricia Tolaini
- 21085. Jean Jacques Nanot
- 21086. Dominique Sauvetre
- 21087. Delphine L Allain
- 21088. Raphael Picot
- 21089. Marie Jeanne Rieg
- 21090. Nadine Rigaud
- 21091. Ginette Papin
- 21092. Stéphanie Ginel
- 21093. Catherine Polouet
- 21094. Sylvie Leclerc
- 21095. Pascale Huard
- 21096. Charlise Betis

- 21097. Sylvie Jordana
- 21098. Bernard Velez
- 21099. Gérard Miramond
- 21100. Emmanuel Meyer
- 21101. Dominique Naulet
- 21102. Isabelle Guegan-Pacquier
- 21103. Gwen Meriaux
- 21104. Marilyn Garcin
- 21105. Bruno Ferrand
- 21106. Viviane Vlemincx
- 21107. Vanessa Herzog
- 21108. Françoise Thillais Javelle
- 21109. Christine Dusseaux
- 21110. Raymond Lang
- 21111. Gilles Clouet
- 21112. Axelle Renié
- 21113. Valentin Nicole
- 21114. Malice Le Baron
- 21115. Benjamin Thouvenel
- 21116. Laurence Cordier
- 21117. Réjane Auber
- 21118. Catherine Marchand
- 21119. Michel Setan
- 21120. Idier Dominique
- 21121. Michel Chapouly
- 21122. Valerie Barbillon
- 21123. Bernard Gadat
- 21124. Helene Apostolopoulos
- 21125. Duval René
- 21126. Annick Monier
- 21127. Lucy Mattana
- 21128. Fabienne Chanial
- 21129. Marie-Astrid Arnal
- 21130. Alain Courbo
- 21131. Nicole Corinus
- 21132. Daniele Comparetti
- 21133. Catherine Barbot
- 21134. Olivier Lopez
- 21135. Thierry Grimal
- 21136. Natacha Legros

- 21137. Alain Fumey
- 21138. Nathalie Furteau
- 21139. Joel Lafon
- 21140. Antoinette Laferte
- 21141. Vanessa Bon
- 21142. Julia Ripault
- 21143. Florence Petit
- 21144. Christian Miot
- 21145. Michel Discazeaux
- 21146. Corinne Subtil
- 21147. Monique Enfrin
- 21148. Sylvia Weiselfi
- 21149. Thierry Bouladoux
- 21150. Fernanda Dos Rios
- 21151. Marie Mennessier
- 21152. Michel Labattut
- 21153. Anne Scouarnec
- 21154. Christine Hubert
- 21155. Monique Verriere
- 21156. Suzette Cachau
- 21157. Eve-Marie Pallier
- 21158. Philippe Roussel
- 21159. Patrick Ducome
- 21160. Pierre Frouin
- 21161. Claude Morel
- 21162. Virginie Le Bris
- 21163. Paul Rantet
- 21164. Fred Saint Gar
- 21165. Eric Sandri
- 21166. Ludovic Maury
- 21167. Peter Gurney
- 21168. Eric Plassot
- 21169. Nathalie Plesse
- 21170. Sylviane Desmaris-Grand
- 21171. Daniel Moreau
- 21172. Marie Fouqueray
- 21173. Bernadette Polge
- 21174. Chantal Duveau
- 21175. Jean-Marie- Gless
- 21176. Annick Peluyet

- 21177. Christine Durieu
- 21178. Virginie Saez
- 21179. Danielle Rousseau
- 21180. Sandra Miley
- 21181. Pierre Vernel
- 21182. François Perrot
- 21183. Laurent Heiligenstein
- 21184. Henri Auguste
- 21185. Jean Stienne
- 21186. Gerard Cottignies
- 21187. Louis Besson
- 21188. André Fage
- 21189. Elisabeth Atanassov
- 21190. Regine Thevenier
- 21191. Alain Meyer
- 21192. Annie Coussiere
- 21193. Raymond Runner
- 21194. Vicky Tiefenauer
- 21195. Benoit Petrinko
- 21196. Audrey Bastard
- 21197. Ophélie Renard
- 21198. Ségolène Olliero
- 21199. Marcel Gasse
- 21200. Claire Teraket
- 21201. Nina Lumière
- 21202. Sylvie Brique
- 21203. Sandra Billet
- 21204. Michel Cros
- 21205. Hong Le
- 21206. Martine Long
- 21207. Christine Courbis
- 21208. Bastien Guevel
- 21209. Anita Thouzard
- 21210. Christophe Augustin
- 21211. Danielle Gilles
- 21212. Monique Good
- 21213. Benjamin Barillot
- 21214. Claude-Paule Bolle Reddat
- 21215. Aurélie Mesny
- 21216. Olivier Pichaud

- 21217. Marie-Line Bon
- 21218. Pascale Benet
- 21219. Julie Coquillay
- 21220. Marie Hélène Allesiardi
- 21221. Michel Vanetti
- 21222. Denise Grouiller
- 21223. Thierry Julius
- 21224. Béatrice Schneider
- 21225. Marjorie R eaud
- 21226. Didier Peltier
- 21227.  dith Tannou
- 21228. David Grosmaire
- 21229. Jehan Pipaud
- 21230. Corinne Follini
- 21231. Jean Claude Lozes
- 21232. Yvonne Lebarbier
- 21233. Michèle Baudry
- 21234. Patricia Boucheny
- 21235. Eric Dufour
- 21236. Patricia Gautry
- 21237. Marie-Francoise Charpin
- 21238. Françoise Bul
- 21239. Elisabeth Julliot
- 21240. Eugenie Hoff
- 21241. Elisabeth Fournier
- 21242. Sara Cami
- 21243. Brice Marques
- 21244. Laure Doublet
- 21245. Brigitte Lucas
- 21246. Laurence Lacomblez
- 21247. Guy Morey
- 21248. Lydie Bredif
- 21249. Alain Moreau
- 21250. Jung Mi Gounon
- 21251. Jean-Marc Chapus
- 21252. Michel Tournelle
- 21253. Catherine Prévot
- 21254. Andre Pourreyron
- 21255. Ghislaine Changey
- 21256. Gérard Dupin

- 21257. Tania Benetreau
- 21258. Emmanuelle Weinmann
- 21259. Lucile Marbelt
- 21260. Laudien Joséphine
- 21261. Francine Cantot
- 21262. Didier Rota
- 21263. Stéphane Vautier
- 21264. Catherine Duport
- 21265. Dominique Gosselin
- 21266. Philippe Suss
- 21267. Gérard Renon
- 21268. Catherine Janin
- 21269. Frederic Demma
- 21270. Sandra Rossignol
- 21271. Patrick Lagardette
- 21272. Natacha Lagardette
- 21273. Jacqueline Schuller
- 21274. Nadia Baltimore
- 21275. Florence Vincent
- 21276. Gilles Granereau
- 21277. Sandra Junk
- 21278. Martine Wie-Chen
- 21279. Loic Albe
- 21280. Ben Schmitt
- 21281. Elodie Mette
- 21282. Jocelyne Lami
- 21283. Marie Lagarrigue
- 21284. Jerome Chaumont
- 21285. Pascal Maume
- 21286. Soubite Nicole
- 21287. Pamela Pourreyron
- 21288. Gaia Ozeray
- 21289. Romane Casquel
- 21290. Caroline Legal
- 21291. Marie-Odile Desvalois
- 21292. Denis Rodier
- 21293. Marielle Tharsis
- 21294. Valxx Pacxxxx
- 21295. Florian Lauveau
- 21296. Lilla Reyland

- 21297. David Weil
- 21298. Claire Canellas
- 21299. Linda Paul
- 21300. Marie Blanckaert
- 21301. Nicolas Simon
- 21302. Christian Rousseau
- 21303. Bernadette Mychajlow
- 21304. Coffy Guillaume
- 21305. Didier Duple
- 21306. Gwenaëlle Marcadet
- 21307. Gwenn Hamet
- 21308. Odile Lurton
- 21309. Coralie Capelle
- 21310. Céline Journet
- 21311. Youna Renaud
- 21312. Andrianie Constantinou
- 21313. Joelle Carias
- 21314. Christelle Arvieux
- 21315. Hélène Denoix
- 21316. Marie Pierre Laurent
- 21317. Aurélie Barre
- 21318. Armand Allenbach
- 21319. Dominique Hervy
- 21320. Catherine Lucquin
- 21321. Agnès Chamley
- 21322. Julie Baudin
- 21323. Daniele Vincent
- 21324. Gérald Ryckeboer
- 21325. Marianne Leonard Lima
- 21326. Christophe Mougeot
- 21327. Cristina Ciubotariu
- 21328. Carolle Zouaz
- 21329. Cyrille Nivault
- 21330. Sarit Zadok
- 21331. Hugues Chapon
- 21332. Virginie Helaoui
- 21333. Christina Larell
- 21334. Christiane Moulin
- 21335. Pierre Duriot
- 21336. Maurice Armandola

- 21337. Jeanchristophe Gannagé
- 21338. Martine Berlier
- 21339. Sylvie Lecocq
- 21340. France Radenac
- 21341. Marie-Line Mollet
- 21342. Vervelle Robert
- 21343. Caram Elmou
- 21344. Rosa Jobin
- 21345. Marine Boubounelle
- 21346. Fany Rob
- 21347. Jan Ryckeboer
- 21348. Jean Pierre Le Roux
- 21349. Jean Pierre Cattet
- 21350. Claire Chassang
- 21351. Inge Nouailhat
- 21352. Céline Texer
- 21353. René Nouailhat
- 21354. Kelian Turpaud
- 21355. Francine Blain
- 21356. Théo Wallet
- 21357. Josette Coquel
- 21358. Julien Favre
- 21359. Anne Gallerie
- 21360. Jean-Yves Monnat
- 21361. Martine Pinta
- 21362. Olivia Ollagnier
- 21363. Françoise Maleval
- 21364. Claire Bregere
- 21365. Frédéric Grimardias
- 21366. Stéphanie Dor
- 21367. Patrice Ducloux
- 21368. Nadine Berroyer
- 21369. Jacky Cosset
- 21370. Jean Pierre Cabe
- 21371. Camelia Mihaila
- 21372. Bernard Turpin
- 21373. Brigitte Forges
- 21374. Patrick Garayt
- 21375. Jocelyne Gonon
- 21376. Alain Ananou

- 21377. Michel Aubert
- 21378. Nadine Phan Van Thiet
- 21379. Chantal Suc
- 21380. Serge Bouchez
- 21381. Odile Domin
- 21382. Yvette Navarre Née Allard
- 21383. Alix Laubier
- 21384. Damien Orciere
- 21385. Paule Gauthier
- 21386. Guy Barbaste
- 21387. Gerard Isoardi
- 21388. Didier Bachelard
- 21389. Jeremy Scribe
- 21390. Sylvie Lemineur
- 21391. Robertpierre Meurger
- 21392. Carol Eric Tirefort
- 21393. Philippe Descats
- 21394. Denis Cornet
- 21395. David Sardella
- 21396. Jean-François Riera
- 21397. Christophe Nicoli
- 21398. Christiane Jean-Bart
- 21399. Nicole Chotard Bouyre
- 21400. Guillaume Diais
- 21401. Dominique Johnson
- 21402. Juliette Labesse
- 21403. Armelle Choquard
- 21404. Pascal Du Crest
- 21405. Marie De Saint Viance
- 21406. Patrick Burguet
- 21407. Sylvain Lopez
- 21408. Sandrine Pierrefeu
- 21409. Carine Fisset
- 21410. Olivier Trachier
- 21411. Bronwyn Bertal
- 21412. Cédric Bourdin
- 21413. Irene Figuerola
- 21414. Lyne Tashin
- 21415. Florence Mamie
- 21416. Isabelle Laudy

- 21417. Martine Ferrari
- 21418. Georges Forlen
- 21419. Adelheid Baumgartner
- 21420. Laurence Helfer
- 21421. Jean-Claude Durr
- 21422. Anne Binet
- 21423. Gabriel Cristina
- 21424. Jane Cury
- 21425. Isabelle Philippe
- 21426. Marie Vallet
- 21427. Jean-Pierre Bourdin
- 21428. Véronique Murat
- 21429. Daniel Veillard
- 21430. Laurent Esteve
- 21431. Yves Monot
- 21432. Olivier Mitka
- 21433. Camille Urbain
- 21434. Evelyne Boulangeat
- 21435. Ghislaine Carolfi
- 21436. Michèle Brunot
- 21437. Nathalie Diaz
- 21438. Michel Delsinne
- 21439. Nancy Klaiber
- 21440. Caroline Gavard
- 21441. Sébastien Fargue
- 21442. Thierry Desgranges
- 21443. Véronique Hergault
- 21444. Henri Martin
- 21445. Annie Crevon
- 21446. Michel Lecoq
- 21447. Annise Noslen
- 21448. Jean-Luc Fossard
- 21449. Isabelle Audit
- 21450. Sonia Cauhapé
- 21451. Christine Sautour
- 21452. Sylvie Magisson
- 21453. Sylvain Anorga
- 21454. Henri Gazeau
- 21455. Nicolas Dexport
- 21456. Nathalie Auriiau

- 21457. Antoine Kilka
- 21458. Olivier Devèze
- 21459. Philippe Mauguin
- 21460. Frederic Genin
- 21461. Nicole Brunet
- 21462. Nathalie Krumhorn
- 21463. Giselle Molina
- 21464. Christian Renaud
- 21465. Dominique Chapron
- 21466. Jean Bernard
- 21467. Vincent Fontaine
- 21468. Véronique Laupelletier
- 21469. Francoise Huber
- 21470. Joel Bonn
- 21471. Christine Guillermier
- 21472. Jean Claude Lajoux
- 21473. Benedicte Geraud
- 21474. Jean-Luc Bremond
- 21475. Blandine Boyer
- 21476. Claire Maitrier
- 21477. Ginette Gavaille
- 21478. Nathalie Dragos
- 21479. Sylvie Debbagh
- 21480. Patricia Raffin
- 21481. Jean Baptiste Ortiger
- 21482. Léa Cardinale
- 21483. Amand Breton
- 21484. Annick Poiraud
- 21485. Estelle Ballif
- 21486. Christiane Beaumont
- 21487. Jean-Charles Lévy
- 21488. Thierry Perrin
- 21489. Dominique Bara
- 21490. Patrick Millereux
- 21491. Emmanuel Remillat
- 21492. Christine Bahi
- 21493. Karine Déon
- 21494. Jean Michel Fourage
- 21495. Joël Rhouy
- 21496. Monique Leverger

- 21497. Nathalie Vercruysse
- 21498. Amélie Cuvillier
- 21499. Antoine Fernandez
- 21500. Eddy Hanquier
- 21501. Jean Barbeau
- 21502. David Houdelet
- 21503. Laurent Forgerit
- 21504. Nadine Grades
- 21505. Lise Fantin
- 21506. David Leger
- 21507. Christine Lesourd
- 21508. Claire Blachon
- 21509. Jean Claude Cambuzat
- 21510. Benoit Gimenez
- 21511. Thierry Guillemette
- 21512. Anna Baniakina
- 21513. Frederic Peyron
- 21514. Denis Vallet
- 21515. Sylvie Jousselin
- 21516. Florence Fourcade
- 21517. Maëlys Fabioles
- 21518. Montserrat Gasamans
- 21519. Dounia Conanec
- 21520. Grégory Meyer
- 21521. Monique Centena
- 21522. Aline Del'escaille
- 21523. Miquel Sandrine
- 21524. Jean Astrouit
- 21525. Jeannine Kasri
- 21526. Paule Chieux
- 21527. Christian Hernandez
- 21528. Elsa Dreschein
- 21529. Ariane Doan
- 21530. Said Adam Mouzaï
- 21531. Aurelie Dhieux
- 21532. Sylvie Biurrun
- 21533. Carole Demarest
- 21534. Patrick Seignobosc
- 21535. Camille Henry
- 21536. Dorota Rambault

- 21537. Guillermo Jurado
- 21538. Marianne Laudato
- 21539. Christine Coric
- 21540. Julia Albertani
- 21541. Pascal Jaouen
- 21542. Flore Quelenec
- 21543. Myriam Tricot
- 21544. Alexis Jung
- 21545. Gaston Nicolessi
- 21546. Anne Le Page
- 21547. Paul Cognet
- 21548. Simone Guzzetti
- 21549. Armelle Brosolo
- 21550. Bart Vangheluwe
- 21551. Koeut Christophe
- 21552. Fabrice Nowak
- 21553. Kaltenbacher Chantal
- 21554. Deruelles Jean-Pierre
- 21555. Christian Gillium
- 21556. Claudie Cateura
- 21557. Bruno Grassini
- 21558. Sylvie Minoli
- 21559. Nathalie Poindefer
- 21560. Martine Dorado
- 21561. Dominique Lambert
- 21562. Dominique Tourmente
- 21563. Beatrice Adam
- 21564. Boleslas Palewski
- 21565. Régis Bourliaud
- 21566. Michel Clauzel
- 21567. Mariana Nunes
- 21568. Charlotte Flossaut
- 21569. Nadine Truchy
- 21570. José Lopes
- 21571. Marie-Claude Le Guen
- 21572. Edouard Viet
- 21573. Cyril Vaquette
- 21574. Maud Neveu
- 21575. Caroll Sevre
- 21576. Pauline Maury

- 21577. Agnès Cothias
- 21578. Jacques Rougé
- 21579. Ariane Gleize
- 21580. Florent Punginelli
- 21581. Jean Michel Renaudin
- 21582. Jean-Marie Cochart
- 21583. Thierry Blancheton
- 21584. Muriel Talieu
- 21585. Laurent Bondon
- 21586. Cyrille Maillard
- 21587. Hubert Du Puytison
- 21588. Grégoire Gaube
- 21589. Karin Nagel
- 21590. Olivier Goense
- 21591. Arnaud Bentz
- 21592. Olivier Bensa
- 21593. Ghislaine Fessard
- 21594. Martine Bos
- 21595. Hélène Fontana
- 21596. Sophie Gelernter
- 21597. Joël Lebériel
- 21598. Anne Briere
- 21599. Valérie Havet
- 21600. Fabienne De Klerk
- 21601. Christine Dereuder
- 21602. Laurent Devergne
- 21603. Catherine Guillet
- 21604. Martine Psa
- 21605. Philippe Rosso
- 21606. Bernadette Roger
- 21607. Stéphane Charrier
- 21608. Catherine Davoust
- 21609. Noémie Delfour
- 21610. Marin Mawois
- 21611. Pascal Georgel
- 21612. Yves Lambert
- 21613. Nicolas Colin
- 21614. Natacha Barbotte
- 21615. Massimo Galimberti
- 21616. Cédric Berard

- 21617. Aude Guez
- 21618. Gérard Leu
- 21619. Soizic Lunven
- 21620. Gary Alderson
- 21621. Laurence Girard
- 21622. Magali Jeannès
- 21623. Chedly Difallah
- 21624. Morgane Cambron
- 21625. Christiane Carette
- 21626. Isabelle Guignard
- 21627. Bernard Galinier
- 21628. Eric Mangin
- 21629. Stéphane Leveque
- 21630. Eric Zilberstein
- 21631. Martin Koppel
- 21632. Didier Nury
- 21633. Isabelle Gancz
- 21634. Guillaume Taminau
- 21635. Joelle Ramos
- 21636. Pascal Portugues
- 21637. Paola Bentz-Fauci
- 21638. Christian Fourny
- 21639. Cathy Brunel
- 21640. Patricia Thibaut
- 21641. Julien Partouche
- 21642. Thierry Huck
- 21643. Élisabeth Carillon
- 21644. Jean Luc Poinot
- 21645. Olivier Pety
- 21646. Jean Marc Marié
- 21647. Marie Princen
- 21648. Alain Vasselon
- 21649. Pev Raiche
- 21650. Louis Orsini
- 21651. Éric Grandvuiet
- 21652. Antoine Zagar
- 21653. Christine Muscat
- 21654. Patrick Lacourt
- 21655. David Bénavent
- 21656. Florence Lièvre

- 21657. Gérald Debruge
- 21658. Danielle Demellier
- 21659. Louis-Marie Allais
- 21660. Joël Lenal
- 21661. Chrys Wilbois
- 21662. Thierry Tirault
- 21663. Bertrand Cohendet
- 21664. Pierre Bord
- 21665. Jean-Louis Rault-Meyer
- 21666. Chloé Hamelin
- 21667. Aurélie Mathon
- 21668. Diague Florence
- 21669. Christine Bourdin
- 21670. Sandrine Camus
- 21671. Chantal Lejaar
- 21672. Philip Keros
- 21673. Brigitte Fuchs
- 21674. Luciano Atanazio
- 21675. Sonia Michallet-Favreau
- 21676. Veronique Hème
- 21677. Etienne Chieux
- 21678. Didier Crepin
- 21679. Marguerite Canet
- 21680. Robert Ramos
- 21681. Jacques Otto
- 21682. Loïc Lezé
- 21683. Carmen Alvarez
- 21684. Christine Seitz
- 21685. Barbara Litzler
- 21686. Bérengère Huvey
- 21687. Philippe Santos
- 21688. Michelle Françon
- 21689. Fanny Leclere
- 21690. Francoise Dumons
- 21691. Mario Vezin
- 21692. Perrine Ker
- 21693. Patrick Pouillet
- 21694. Olivier Brugerie
- 21695. Pascale Lemoine
- 21696. Veronique Faure Comte

- 21697. Soizick Rouault
- 21698. François Bertauld
- 21699. Philippe Bourdon
- 21700. Kévin Flament
- 21701. Serrano Elisabeth
- 21702. Vincent Foubert
- 21703. Sissi Pon
- 21704. J-Francois Gordien
- 21705. Monique Pierron
- 21706. Kathy Servais
- 21707. Claudie Copin
- 21708. Laurence Guillanic
- 21709. Julie Barale
- 21710. Sophie Reymond
- 21711. Joelle Soyer
- 21712. Franck Noguiez
- 21713. Marie-Christine Calloni
- 21714. Isabelle Assémat
- 21715. Christine Fancello
- 21716. Bénédicte Saint Venant
- 21717. Bruno Crepin
- 21718. Caroline Ferre
- 21719. Paul-Arnaud Clouté
- 21720. Marie-Angele Tetaz
- 21721. Dominique Blanc
- 21722. Violaine Le Gal
- 21723. Françoise Cariteau
- 21724. Jacinthe Guillon
- 21725. Pascale Goetz
- 21726. Olivier Favetta
- 21727. Cathy Lieppe
- 21728. Catherine Lebon
- 21729. Gilles Dionizio
- 21730. Morgane Salvaggio
- 21731. Philippe Fleurent
- 21732. Amelie Briand
- 21733. Monique Nevoux
- 21734. Isabelle Ducolomb
- 21735. Guy Morel
- 21736. Odile Werderer

- 21737. Christine Prolong
- 21738. Mireille Bailly
- 21739. Jean-Marc Dussardier
- 21740. Gilles Moulin
- 21741. Patrick Bache
- 21742. Isabelle Haquette
- 21743. Jocelyne Koteira
- 21744. Jean-Noel Tour
- 21745. Joëlle Roger
- 21746. Fabienne Coutelier
- 21747. Chantal Morvan
- 21748. Patrick Goffi
- 21749. Josephine Ras
- 21750. Ronan Loarer
- 21751. Mireille Chambellon
- 21752. Thierry Gournet
- 21753. Laurent Fascio
- 21754. Nathalie Tellier
- 21755. Alice Ghiglione
- 21756. Béatrice Hornung
- 21757. Ghislaine Bourdois
- 21758. Alain Richard
- 21759. Anton Du Cassé
- 21760. Nathalie Sergent
- 21761. Bruno Lourdelet
- 21762. Pascale Doumeng
- 21763. Maxime Dumas
- 21764. Chantal Rondard
- 21765. Myriam Pillon
- 21766. Daniel Vatinel-Bernard
- 21767. Thierry HIRON
- 21768. Ludovic Selmi
- 21769. Jean Sicart
- 21770. Nathanaëlle De Baulieu
- 21771. Christel Pierron
- 21772. Sylvain Laville
- 21773. Claude Delsert
- 21774. Roger Mirmont
- 21775. Cécile Poreaux
- 21776. Françoise Prisselkoff

- 21777. Agnes Rondard
- 21778. Clelia Monteux
- 21779. Véronique Thomas
- 21780. Michael Boulmier
- 21781. Stéphane Hernandez
- 21782. Mgdalena Kubek
- 21783. Nicolas Potié
- 21784. Angélique Passagne
- 21785. Marie Landrin
- 21786. Marie-Odile Léonard
- 21787. Hervé Hamon
- 21788. Serge Montagnac
- 21789. Josette Costes
- 21790. Lucile Dionizio
- 21791. Laura Moza
- 21792. Marina Roumegous
- 21793. Francois Castan
- 21794. Froïlan Manzano
- 21795. Josquin Marie
- 21796. Marie-Agnès Delgorgue
- 21797. Catherine Trebaol
- 21798. Alexis Pathe
- 21799. Pascale Chrétien
- 21800. Alain Bartoli
- 21801. Franck Abagnal
- 21802. Maurice Gargi
- 21803. André Arnaud
- 21804. Hugo Gely
- 21805. Dominique Frisicano
- 21806. Fabien Fons
- 21807. Mélanie Buret
- 21808. Marie-Dominique Couturier
- 21809. Estelle Doucet
- 21810. Marie Tournemouly
- 21811. Fouad Bellaj
- 21812. Pascal Cousin
- 21813. Reginald Duquesnoy
- 21814. Huguette Raoulx
- 21815. Florence Mongellaz
- 21816. Bernadette Chartier

- 21817. Luc Baudot
- 21818. Nicole Hinfrey
- 21819. Sylvie Freulon
- 21820. Véronique De Luca
- 21821. Mel Mertz
- 21822. Stéphanie Lange
- 21823. Fabienne Belon
- 21824. Philippe Robert
- 21825. Thierry Mercier
- 21826. Claude Grésin
- 21827. Jean-Pierre Dulout
- 21828. Christian Junqua
- 21829. Myriam Carchon
- 21830. Joel Ducret
- 21831. Guillaume Le Pennec
- 21832. Jeanine Badonnel
- 21833. Christophe Mesplont
- 21834. Bernard Stamégna
- 21835. Miguel Barillot
- 21836. Stéphanie Viac
- 21837. Sylvaine Hirtzmann
- 21838. Eric Rohfritsch
- 21839. Véronique Vittet
- 21840. Vincent Casanova
- 21841. Christophe Bregere
- 21842. Nathalie Pighetti
- 21843. Laurent Labat
- 21844. Martine Havard
- 21845. Claire Zunino
- 21846. Monique Perrot-Lanaud
- 21847. Christophe Voisin
- 21848. Nadine Langlais
- 21849. Sophie Robert
- 21850. Jacqueline Alno
- 21851. Alain Gastigar
- 21852. Cynthia Morel
- 21853. Nourdine Kjt
- 21854. Jean Michel Comte
- 21855. Eric Brout
- 21856. Brigitte Lacourt

- 21857. Lauriane Martin
- 21858. Christelle Lequesne
- 21859. Philippe Mossay
- 21860. Sylviane Daniel
- 21861. Sandrine Jegou
- 21862. Patricia Baritaud
- 21863. Pascal Gautier
- 21864. Pascale Boisseau
- 21865. Joseph Rozier
- 21866. David Cima
- 21867. Henri Euzenat
- 21868. Guillemette Schauer
- 21869. Marylene Allegre
- 21870. Marie Alice Leseq
- 21871. Francis Escario
- 21872. Anne Le Moing
- 21873. Yannick Voyeaud
- 21874. Emmanuel Baudet
- 21875. Sophie Fortin
- 21876. Viviane Lefeuvre
- 21877. Thibaud De Bazelaire
- 21878. Agnès Meyer
- 21879. Catherine Monjaret
- 21880. Clémence Ritz
- 21881. Roselyne Brrnarf
- 21882. Eric Teyssier
- 21883. Anne-Marie Donadio
- 21884. Daniel Issenlor
- 21885. Vanessa Derynck
- 21886. Michel Podolak
- 21887. Philippe Monnier
- 21888. Léa Dupasquier
- 21889. Jean-Baptiste Morel
- 21890. Marie Helene Castay
- 21891. Raphaël Simon
- 21892. Maud Laverré
- 21893. Françoise Rousseau
- 21894. Richard Prime
- 21895. Vanessa Caspar
- 21896. Kayser Bernard

- 21897. Jean-Claude Bourgeois
- 21898. Catherine Le Gallou
- 21899. Cécile Tessier
- 21900. Celine Lafontaine
- 21901. Yves Delignéres
- 21902. Jean-François Camus
- 21903. Marie Gautiercolin
- 21904. Claude Adam
- 21905. Florence Mignard
- 21906. Karim Malek
- 21907. Jeanne-Louise Deschamps
- 21908. Magali Clerici
- 21909. Olivier Puaud
- 21910. Emmanuelle Solomiac
- 21911. Marie-Noelle Robier
- 21912. Eliane Martin
- 21913. Nathalie Couturier
- 21914. Lætitia Dubois
- 21915. Denis Serret
- 21916. Bertrand Blazy-Escarinchou
- 21917. Huguette Halgand
- 21918. Evelyne Pla
- 21919. Isabelle Damour
- 21920. Nicolas Braillard
- 21921. Évelyne Aït-Saïd
- 21922. Antoinette Monnin
- 21923. Carine Delsupexhe
- 21924. Michèle Sans
- 21925. Alice Brenier
- 21926. Isabelle Corseul
- 21927. Thierry Graziani
- 21928. Gisele Fiorenza
- 21929. Sylvie Lassalle
- 21930. Vivienne Bègue
- 21931. Benoit Rabain
- 21932. Mickael Hannotte
- 21933. Helene Jeannin
- 21934. Robert Piccoli
- 21935. Jean-Sylvain Lapouge
- 21936. Michèle Paillier

- 21937. Oceane Falzon
- 21938. Sophie Gobert-Torres
- 21939. Marie-José Zawartka
- 21940. Brigitte Couratin
- 21941. Marine Berson
- 21942. Roland Stapfer
- 21943. Yvette Jacquemoud
- 21944. Sophie Le Corre
- 21945. Marie-Josèphe Choisy
- 21946. Laurence Tulcibiez
- 21947. Franky Batelier
- 21948. Philippe Le Roux
- 21949. Philiana Appourchaux
- 21950. Daniele Lamy
- 21951. Odile Sds
- 21952. Martine Timsit
- 21953. Soizic De Dinechin
- 21954. Elise Humbert
- 21955. Yann Nicolas
- 21956. Florence Bouchard
- 21957. Jean-Claude Broca
- 21958. Lucie Lacombe
- 21959. Georges Dutertre
- 21960. Anne Louchet
- 21961. Lisa Mahallawi
- 21962. Eric Rouquie
- 21963. Ida Cantin
- 21964. Nicole Borel
- 21965. Sylvie Schinella
- 21966. Sylvain Lune
- 21967. Marie Dutto
- 21968. Struss Sifferlen
- 21969. Alliot Denis
- 21970. Stephanie Porcher
- 21971. Thomas Breuzard
- 21972. Jacqueline Delbos
- 21973. Sophie Mannic
- 21974. Freddy Boulonne
- 21975. Corinne Tison
- 21976. Dominique Dourouze

- 21977. Philippe Autem
- 21978. Maya Rawat
- 21979. Claudine Vignon
- 21980. Sylvie Lardeau
- 21981. Marie-Hélène Garandea
- 21982. Dominique Pévérély
- 21983. Patricia Viguier
- 21984. Claire Cadouot
- 21985. Françoise Castel
- 21986. Marie Freisses
- 21987. Danielle Dabrowski Taillard
- 21988. Jacky Allonville
- 21989. Anne Schadt
- 21990. Véronique Gaglione
- 21991. Anne Marquiset
- 21992. Louise Mingasson
- 21993. Samuel Sarramagnan
- 21994. Estelle Bacot
- 21995. Sophie Longuevergne
- 21996. Blandine Boulet
- 21997. Anne Safran
- 21998. Lou Neyme
- 21999. Françoise Rosat
- 22000. Stéphanie Guillet
- 22001. Nathalie Martineau
- 22002. Alix De Broissia
- 22003. Dany Freminet
- 22004. Stéphane Leclercq
- 22005. Lionel Guerin
- 22006. Cosette Dubois
- 22007. Françoise Renard
- 22008. Dorel Brindusan
- 22009. Alexia Alvarez
- 22010. Thibaud Merle
- 22011. Dominique Laissus
- 22012. Filomena Viort
- 22013. Denis Bensaïd
- 22014. Andrée Pons-Jacquet
- 22015. Jacky Leroux
- 22016. Blandine Le Reun

- 22017. Robert Nazarian
- 22018. Siham Guillou
- 22019. Maryse Chartier
- 22020. Bernard Joly
- 22021. Michel Bocket
- 22022. Gilles Pesqué
- 22023. Agnès Buttoudin
- 22024. Lisa Moreau
- 22025. Anne-Marie Bernard
- 22026. Vanessa Garessus
- 22027. Victor Moura
- 22028. Daniele Anstett
- 22029. Agnès Brossard
- 22030. François Laissus
- 22031. Claire Revel
- 22032. Gabriel Piot
- 22033. Luyen Nguyen
- 22034. Sylvie Podolak
- 22035. Julie Gallifet
- 22036. Pascal Lanoe
- 22037. Marie-Claire Goutenègre
- 22038. Pascale Hamelin
- 22039. Céline Favand
- 22040. Ronsin Sophie
- 22041. Béatrice Rossignol
- 22042. Alban Le Gall
- 22043. Alexandre Argoud
- 22044. Michel Lacherade
- 22045. Sophie Rehel
- 22046. Isabelle Ségura
- 22047. Alice De Vos
- 22048. Frederic Breton
- 22049. Christian Okonski
- 22050. Claire Gau
- 22051. Lise Couzinier
- 22052. Vinciane Egonneau
- 22053. Daphne Behm
- 22054. Mireille Monnier
- 22055. Sébastien Coindet
- 22056. Martine Escourrou

- 22057. Marie Perigot
- 22058. Marie Hélène Tresse
- 22059. Céline Porcher
- 22060. Caroline Legoux
- 22061. Louise Colleu
- 22062. Karine Tollinchi
- 22063. Françoise Lescarret
- 22064. Hervé Charabani
- 22065. Cécile Bocchietti
- 22066. Emmanuele Dubost
- 22067. Dominique Verre Laroussinie
- 22068. Laurence Empereur
- 22069. Patrick Edery
- 22070. Laurent Lambotin
- 22071. Vanessa Bruneau
- 22072. Hervé Riaudet
- 22073. Stéphane Da Silva
- 22074. Marie-Thérèse Revelli
- 22075. Marie-Reine Guillaumier
- 22076. Martine Manesse
- 22077. Silke Fuchs
- 22078. Silke Fuchs
- 22079. Christiane Klein
- 22080. Annie Faivre
- 22081. Jeanne Heuveline
- 22082. Elisabeth Kermorvant
- 22083. Robert Lescarret
- 22084. François De La Rupelle
- 22085. Jean Michel Danjou
- 22086. Elodie Dumont
- 22087. Claude Machinal
- 22088. Olivier Merlin
- 22089. Marie-José Brun
- 22090. David Razzano
- 22091. Jane Dubuisson
- 22092. Pierre Cornu
- 22093. Nathalie Plassart
- 22094. Dominique Rembauville
- 22095. Jean Lacour
- 22096. Jessica Djaadoune

- 22097. Thierry Pelikan
- 22098. Sylvie Faity
- 22099. Valérie Brillant
- 22100. Helene Maurice
- 22101. Valerie Bourgier
- 22102. Liliane Ferrer
- 22103. Jean-Louis Mignone
- 22104. Maxime Arnould
- 22105. Mathieu Safran
- 22106. Mathieu Gourdel
- 22107. Christophe Maillard
- 22108. Caroline Lardeau
- 22109. Anne Barbé
- 22110. Patrice Farine
- 22111. David Genniges
- 22112. Maryse Reynolds
- 22113. Valerie Vionnet
- 22114. Dominique Henty
- 22115. Philippe Dalloz
- 22116. Jocelyne Rodriguez
- 22117. Dunne Laading
- 22118. Mariette Redor
- 22119. Louis Laine
- 22120. Ludovic Vincent
- 22121. Maïté Cordelle
- 22122. Victoria Devos
- 22123. Bruno Hilt
- 22124. Caroline Besson
- 22125. Gaston Chardebas
- 22126. Christine Dumont Dayot
- 22127. Yanic Champion
- 22128. Claire Paolacci
- 22129. Patrice Pery
- 22130. Laurent Vaudoit
- 22131. Frédéric Duchesne
- 22132. Anne Guillot
- 22133. Lola Monier
- 22134. Jean-Paul Jourdaa
- 22135. Patricia Levallois
- 22136. Sandrine Altounian

- 22137. Emmanuel Fleury
- 22138. Anne Louis
- 22139. Sabrina Wadjinny
- 22140. Bénédicte Buet
- 22141. Laure Bouyer
- 22142. Lucien Gorvan
- 22143. Marie Pestana
- 22144. Marielle Decormon
- 22145. Amélie Lemeunier
- 22146. Martine Ducret
- 22147. Domitille Boitard
- 22148. Valérie Loriol
- 22149. Ogier Maryline
- 22150. Daniel Guilloton
- 22151. Ogier Jean-Jacques
- 22152. Marie Seguin
- 22153. Françoise Brutin
- 22154. Gaston Bussard
- 22155. Stéphanie Merminod
- 22156. Monique Raymond
- 22157. Jacqueline Labroche
- 22158. Christopher Chaplin
- 22159. Anne-Marie Chataing
- 22160. Maëva Monneron
- 22161. Nicole Fraisse
- 22162. Sophie Demore
- 22163. Fabien Desprez
- 22164. Patrick Huet
- 22165. Gilbert Quillevere
- 22166. Estelle Verdier
- 22167. Celine Rosso
- 22168. Annie Boudet
- 22169. Idriss Abiola
- 22170. Alexis Arenou
- 22171. Claudine Gravejat
- 22172. Christian Storti
- 22173. Jean-Michel Perronnet
- 22174. Charlie Golfenberg
- 22175. Dominique Roulet
- 22176. Eric Mongy

- 22177. Martine Darmaillacq
- 22178. Marie Chantal Caizergues
- 22179. Etienne Bigot
- 22180. Aline Espada
- 22181. Pantxika Narbey
- 22182. Frederic Foret
- 22183. Jeanluc Bourdet
- 22184. Elisabeth Urlic
- 22185. Monika Magdalena Schenke
- 22186. Caroline Vauselle
- 22187. Joelle Delavaud
- 22188. Christian Philippe
- 22189. Martine Berthier
- 22190. Françoise Foucré
- 22191. Henry Wyld
- 22192. Marie Christine Renou
- 22193. Mickaël Falhun
- 22194. Carole Pitou
- 22195. Sophie Koralewski
- 22196. Jérôme Menetrier
- 22197. Emmanuelle Cabau
- 22198. Andre Perez
- 22199. Fabienne Gasparoli
- 22200. Marie-Hélène Trochet
- 22201. Martine Houssin
- 22202. Didier Morisseau
- 22203. Danièle Frossard
- 22204. Corinne Val
- 22205. Martine Simon
- 22206. Bern Gardet
- 22207. Françoise Schram
- 22208. Delphine Goeller
- 22209. Alain Lepers
- 22210. Maryse Marabeuf
- 22211. Xavier Mugniéry
- 22212. Dominique Renoul
- 22213. Pascale Berisset
- 22214. Patrice Mauvieux
- 22215. Philippe Venard
- 22216. Stéphane Mazel

- 22217. Jean Yves Lucotte-Le Visage
- 22218. Anne Marie Vidal
- 22219. Coco Gohbi
- 22220. Thierry Laugier
- 22221. Nicole Richard
- 22222. Maryline Courtois
- 22223. Brahim Drif
- 22224. Veronique Lefèvre
- 22225. Donatienne Guillaudeau
- 22226. Philippe Jusselle
- 22227. Cécile Bourne
- 22228. Véronique Grandjacques
- 22229. Jean Dubarry
- 22230. Bernard Woelffle
- 22231. Bernard Pagani
- 22232. Fabienne Germant
- 22233. Francois Regnat
- 22234. Donald Archer
- 22235. Marilyne Rodriguez
- 22236. Solange Dantin
- 22237. Claude Belperron
- 22238. René Bossan
- 22239. Francine Velcin
- 22240. Yves Lenoble
- 22241. Endora Morin
- 22242. Jacqueline Martin
- 22243. Sonia Khennaf
- 22244. Gilbert Dezest
- 22245. Françoise Royer-Rondeau
- 22246. Lo Wil
- 22247. Michel Elmosnino
- 22248. Bernard Stimbre
- 22249. Gael Poireau
- 22250. Aline Cason
- 22251. Cédric Schwendimann
- 22252. Stéphanie Del Regno
- 22253. Pascal Turolo
- 22254. Jean-François Blondin
- 22255. Julien Manzi
- 22256. Isabelle Tillon

- 22257. Cécile Pillot
- 22258. Nathalie Castera
- 22259. Brigitte Bouquet
- 22260. Mohamed Barou
- 22261. Laurence Kostaniantz
- 22262. Jean-Claude Hil
- 22263. Julie Benoit
- 22264. Gérard Stalla
- 22265. Maryse Finkelstein
- 22266. Christophe Tellart
- 22267. Sophie Lem
- 22268. Judith Chatdon-Grossard
- 22269. Charles Quercy
- 22270. Jean-Paul Pichon
- 22271. Marie-Thérèse Labouesse
- 22272. Marianne Bayan
- 22273. Romain Simonin
- 22274. Gwenael Cathelin
- 22275. Christian Cazauba
- 22276. Maryse Charmet
- 22277. Odile Vincent
- 22278. Cindy Martin
- 22279. David Direz
- 22280. Michel Toutain
- 22281. Jean Frainnet
- 22282. Nicolas Kleinknecht
- 22283. Séverine Jonniau
- 22284. Nadine Thomas
- 22285. Florent Jabot
- 22286. Simone Robert
- 22287. Corinne Etchenique
- 22288. Michel Mulat
- 22289. Myriam Fanjaud
- 22290. Claire Bourbonnaud
- 22291. Michèle Bécar
- 22292. Lise Khafi
- 22293. Jean-Marie Guilbert
- 22294. Jean Georges
- 22295. Sophie Glomeau
- 22296. Marie Guibbert

- 22297. Mme Marie Laglasse
- 22298. Pierre Platel
- 22299. Laurent Hasse
- 22300. Irina Valliet
- 22301. Michel Evrard
- 22302. Dominique Demeurs
- 22303. Daniel Feder
- 22304. Françoise Aboussioud-Corbieres
- 22305. Carmen Bertrand
- 22306. Denis Libert
- 22307. Frédérique Drezet
- 22308. François Rousseau
- 22309. Samia Zemmali
- 22310. Jacqueline Martin
- 22311. Emmanuelle Gauthier
- 22312. Béatrice Jacob
- 22313. Jean-Christophe Briard
- 22314. Helene Ronssin
- 22315. Agnès Duport
- 22316. Laurette Sautet
- 22317. Clarisse Ray
- 22318. Françoise Fages
- 22319. Anaïs Mambré
- 22320. Anne Hoche
- 22321. Dominique Cuppens
- 22322. Tony Gaufreton
- 22323. Frédéric Dulou
- 22324. Thomas Qu'hen
- 22325. Elene Cloosterman
- 22326. Patrick Boismal
- 22327. Didier Bechameil
- 22328. Pascale Donnio
- 22329. Sandrine Berger
- 22330. Ethel Potts
- 22331. Philippe Féret
- 22332. Gérald Belhaire
- 22333. Maria Kohler
- 22334. Laurence Pennel
- 22335. Sylvie Kerherno
- 22336. Jeanne Kallycharun

- 22337. Alex Mena Guevara
- 22338. Monique Decressac
- 22339. Nadine Sabatier
- 22340. Paloma Poblete
- 22341. Éric Villevière
- 22342. Reman Decreton
- 22343. Jean Gallifet
- 22344. Sylvie Tao
- 22345. Jan Willem Jansen
- 22346. Nicolas Gouttegate
- 22347. Paul Hieu
- 22348. Sandrine Lunardi
- 22349. Bernard Deschamps
- 22350. Emilie Tillier
- 22351. Shelley Vernon
- 22352. Marie Palatinus
- 22353. Jocelyne Fournier
- 22354. Patrick Albert
- 22355. Marie Godard
- 22356. Elisabeth Devillers
- 22357. Florence Nahon
- 22358. Sylvie Bieth
- 22359. Barbara Taulaigo
- 22360. Anne Anconetti
- 22361. Geneviève Michel
- 22362. Sandrine Delouye
- 22363. Laurent Trioulaire
- 22364. Eric Crozier
- 22365. Elsa Bertrand
- 22366. Catherine Saunier
- 22367. Pierre Guezengar
- 22368. Henri Desrousseaux
- 22369. Emilie Pierre-Elien
- 22370. Patricia Ducroux
- 22371. Alain Zeller
- 22372. Siham Chouikha
- 22373. Marie Mortreux
- 22374. Fabrice Samsoen
- 22375. Fabienne Monté
- 22376. Sylvie Clément

- 22377. Valéry Caron
- 22378. Martine Bernand
- 22379. Grégory Bertron
- 22380. Claude Morel
- 22381. Annick Ducrot
- 22382. Marie Pelbois
- 22383. Mireille Mathieu
- 22384. David Dorai
- 22385. Rudy Dorai
- 22386. Valérian Dorai
- 22387. Georges Heinemann
- 22388. Marie France Le Floc' H
- 22389. Béatrice Suire
- 22390. Lucie Gandrillon
- 22391. Camille Foulon
- 22392. Richard Tollafeld
- 22393. Bernard Charmont
- 22394. Véronique Mettey
- 22395. Alix Regnier
- 22396. Patrice Stephan
- 22397. Carole Landais
- 22398. Hubert Lasnier
- 22399. Pauline Schultz
- 22400. Philippe Schultz
- 22401. Christian Bartholomot
- 22402. Bruno Deram
- 22403. Tatiana Wenker
- 22404. Sebastien Bibes
- 22405. Nathalie Vrignon
- 22406. Jean-Marc Laroche
- 22407. Veronique Claerebout
- 22408. Maud Mulliez
- 22409. France Salzone
- 22410. Frank Rosen
- 22411. Nicole Petit
- 22412. Marie-Madeleine Montassier
- 22413. Audrey Catherin
- 22414. Valérie Valla
- 22415. Jean Francois Bercé
- 22416. Jean Pierre Houdusse

- 22417. Frances Goudou
- 22418. Bernadette Bernier
- 22419. Nicolas Louiso
- 22420. Marguerite Faure
- 22421. Annie Martinez
- 22422. Cleo Chatelet
- 22423. Jeanne Miramon
- 22424. Magalie Tritz
- 22425. Eric Margaillan
- 22426. Claude Perramond
- 22427. Isis Lachaud
- 22428. Christelle Lequet
- 22429. Lia Simon
- 22430. Caroline Lery
- 22431. Estelle Habran
- 22432. Didier Barocas
- 22433. Patricia Passerat
- 22434. Hélène Vaillant
- 22435. Isabelle Coll
- 22436. Leila Meheut
- 22437. Pascale Foks
- 22438. Beatrice Durand
- 22439. Frédéric Aron
- 22440. Benoit De Montard
- 22441. Benoit Guerin
- 22442. Charlotte Douvre
- 22443. Alexandre Gazai
- 22444. Jacques Grellier
- 22445. Jean-François Altenhoven
- 22446. Gilles Benizio
- 22447. Anne Drot
- 22448. Nath Stg
- 22449. Jean-François Champion
- 22450. Jean-Marc Etchandy
- 22451. Francois Odelain
- 22452. Elisabeth Coquet
- 22453. Jean Luc
- 22454. Sylvaine Remy
- 22455. Philippe Monfort
- 22456. Marie-Josephe Charlier

- 22457. Agnès Borderie
- 22458. Yvon Le Fellic
- 22459. Philippe Vignardet
- 22460. Michel Grellier
- 22461. Jean-Marc Elchardus
- 22462. Isabelle Villard
- 22463. Olivier Nugues
- 22464. Marie Christine Lemarquier
- 22465. Marie-Astrid Barthelemy
- 22466. Jacques Barthélemy
- 22467. Laurence Properzi
- 22468. Anne Laure Gambier
- 22469. Michèle Schwarz
- 22470. François Cognacq
- 22471. Patrice Dumas
- 22472. Fanny Van Loo Grosmaire
- 22473. Catherine Aubry
- 22474. Christophe Pelucchi
- 22475. Elisabeth Burzan
- 22476. Brigitte Di Battista
- 22477. Marie Dolle
- 22478. Mathieu Proust
- 22479. Cristian Ionescu
- 22480. David Thelier
- 22481. Anne Galembert
- 22482. Agnès Collin
- 22483. Manuel Mangold
- 22484. Didier Monbrun
- 22485. Patricia Le Roux-Castanié
- 22486. Nathalie Godino
- 22487. Christian Pedron
- 22488. Fathia Carneva
- 22489. Michel Depledt
- 22490. De Vismes Bertrand
- 22491. Marc Guinoiseau
- 22492. Guillaume Vier
- 22493. Julie Mojica
- 22494. Laurent- Bellier
- 22495. Maud Ollivier
- 22496. Brigitte Le Faucheur

- 22497. Corinne Court
- 22498. Magali Roset
- 22499. Michel Keippe
- 22500. Anne Lemaigre
- 22501. Monique Jean
- 22502. Jean-Yves Dorvault
- 22503. Capucine Dupuy
- 22504. Liliane Doriol
- 22505. Christian Hurier
- 22506. Estelle Aubry
- 22507. Ayse Bolek
- 22508. Anouk Chavenon
- 22509. Geneviève Ostertag
- 22510. Raymond Hobe
- 22511. Stephanie Jacquet
- 22512. Paulette De La Rivière
- 22513. Valerie Mouysset
- 22514. Charles Fyda
- 22515. Sandrine Petit
- 22516. Danièle Chartier
- 22517. Arlette Fran
- 22518. Caroline Vandalle
- 22519. Nassira Gueraouni
- 22520. Marie Therese Gerard
- 22521. Isabelle Juigné
- 22522. Ambre Lecuir
- 22523. Sophie Gille Delvoye
- 22524. Bruno Jp Michon
- 22525. Perrine Simon
- 22526. Dorian Pastor
- 22527. Emmanuelle Ferreol
- 22528. Paul-Marie Vuillard
- 22529. Bernadette Goudey
- 22530. Michel Melio
- 22531. Aurelien Le Trung
- 22532. Marie-Luce Beutel
- 22533. Remy Deketer
- 22534. Gérard Guillot
- 22535. Marie Servais-Picord
- 22536. Terry Danez

- 22537. France Brescon
- 22538. Marie Jegado
- 22539. Yannick Teze
- 22540. François Gabel
- 22541. Cathy Suire
- 22542. Martine Guillemain
- 22543. Caroline Besson
- 22544. Bernard Riva
- 22545. Manon Berthelot
- 22546. Leila Grollimund
- 22547. Mickaël Prudhomme
- 22548. Valentin Brunet
- 22549. Gil Rubinstein
- 22550. Yves Ihamouine
- 22551. Guillaume Kehren
- 22552. Monique Seralta
- 22553. Caroline Fournier
- 22554. Simone Bieuvelet
- 22555. Cédric Flahaut
- 22556. Christophe Regany
- 22557. Delphine Hu
- 22558. Christine Loarer
- 22559. Yannick Midy
- 22560. André Legrand
- 22561. Elisabeth Meynet
- 22562. Nicolas Kennett
- 22563. Marielle Sar
- 22564. Jean Gaiffe
- 22565. Christian Studer
- 22566. Jérôme Troubat
- 22567. Sylvie Creps
- 22568. Fédoussia Lemenu
- 22569. Chantal Baseden
- 22570. Annie Leverrier
- 22571. Ludovic Cataudella
- 22572. Emilie Dagorn
- 22573. Céline Bokobza
- 22574. Annick Raynaud
- 22575. Anne Heldt
- 22576. Jocelyne Menard

- 22577. Claudine Catorc
- 22578. Marc Pequignet
- 22579. Geneviève Richner
- 22580. Gene Buray
- 22581. Marie Madeleine Chauve
- 22582. Delphine Blanc
- 22583. Marie Brel
- 22584. Johan Maurice Wallerston
- 22585. Penélope Sala
- 22586. Martine Devilleger
- 22587. Pierre Tirlouez
- 22588. Fanny Le Goff
- 22589. Valérie Cazade
- 22590. Catherine Chavigny
- 22591. Garance Caze
- 22592. Monique Chaumet
- 22593. Jeannine Bouveret
- 22594. Sandrine Peter
- 22595. Alexis Allais
- 22596. Marc Asmus
- 22597. Nathalie Riboux
- 22598. Athanase Praud
- 22599. Marie Helene Labasa
- 22600. Christine Gesret
- 22601. Gérard Brejon
- 22602. Gilles Vasse
- 22603. Claire Mollet
- 22604. Olivier Mistler
- 22605. Françoise Escobar
- 22606. Elisabeth Dorange Pattoret
- 22607. Florence Edy-Légrand
- 22608. Maïté De Peretti
- 22609. Marie Pfister
- 22610. Maryvonne Labaste
- 22611. Laurence Virolan
- 22612. Josephine Machinal
- 22613. Estelle Burlotte
- 22614. Christophe Moorghen
- 22615. Jean-Bernard Palomba
- 22616. Farah Morvan

- 22617. Atevanda Da Conceição Pereira
- 22618. Wailliez Jennifer
- 22619. Patricia Faure
- 22620. Davide Franchina
- 22621. Annie Girard
- 22622. Richard Ladet
- 22623. Kate Passquier
- 22624. Brigitte Jolivet
- 22625. Agnès Fontaine
- 22626. Renaud Brès
- 22627. Armelle Guilloux
- 22628. Christian Glaudel
- 22629. Claudine Roch
- 22630. Gabriel Beras
- 22631. Charlotte Le Panse
- 22632. Marine Carroue
- 22633. Michel Muller
- 22634. Lucie Deguelle
- 22635. Adrien Gerard

Représentés par :

Maître Arnaud Durand, LEXPRECIA Sarl

Avocat au Barreau de Paris

33 rue du Petit Musc - 75004 PARIS

Toque : D1166 - Tél. : 01 75 432 432

Stéphanie Chrétien
De nationalité française
Avocate
12 avenue du Général Leclerc
75014 Paris

Conseil constitutionnel
2 rue de Montpensier
75001 Paris

Paris, le 20 janvier 2021

Par courriel : contributions-exterieures@conseil-constitutionnel.fr

Objet : contribution extérieure - inconstitutionnalité de la loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire du 16 janvier 2022

Monsieur le Président,

Mesdames et Messieurs les Conseillers,

Ayant été informée de ce que votre Conseil avait été saisi pour faire déclarer contraire à la Constitution la « *Loi renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire* » en date du 16 janvier 2022, notamment l'article 1^{er} de cette dernière et les dispositions connexes qui ont instauré un « *pass vaccinal* » qui doit remplacer dans plusieurs situations et évènements le « *pass sanitaire* ».

Permettez-moi d'être étonnée qu'en France, pays des droits de l'Homme et du citoyen, une loi puisse discriminer les citoyens sur le fondement de l'exercice d'une liberté de refuser de se vacciner, alors même que cette liberté lui est accordée.

En l'exerçant de manière à refuser de se faire vacciner, le citoyen :

- ne cause à autrui aucun préjudice ouvrant droit à réparation, ce qui est la rançon civile du mauvais exercice d'une liberté, placée sous le contrôle du juge civil ;
- ne commet aucune infraction pénale, ce qui peut, dans certains cas, constituer la sanction pénale attachée à l'exercice dévoyé d'une liberté, placée sous le contrôle du juge pénal.

Rappelons à cet égard que l'article 5 de la Déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789 prévoit que « *La loi n'a le droit de défendre que les actions nuisibles à la société. Tout ce qui n'est pas défendu par la loi ne peut être empêché, et nul ne peut être contraint à faire ce qu'elle n'ordonne pas.* »

Ce texte constitue le fondement de la loi pénale qui est une loi d'exception par essence ainsi que de son interprétation stricte.

Or, en dehors des personnes visées par l'article 12 de la loi du 5 août 2021, la vaccination n'est pas obligatoire, et est laissée au consentement de chacun, qui doit être, ainsi que le Code de Nuremberg notamment y oblige dans un tel cas, « libre et éclairé ».

Je vous rappelle que monsieur Olivier Véran, Ministre de la santé, a affirmé le 18 décembre 2021 : « *Le pass vaccinal est une forme déguisée d'obligation vaccinale, mais c'est plus efficace qu'une obligation vaccinale.* »

Alors que, sous la réserve mentionnée, la liberté vaccinale existe dans notre pays concernant les vaccins destinés à lutter contre le COVID-19, la loi que vous êtes amenés à examiner prévoit cependant que l'exercice de cette liberté qui ne serait pas en faveur de la vaccination pourrait, en dehors de tout contrôle du Juge judiciaire, se traduire notamment par une restriction de la liberté d'aller et venir, une interdiction de la liberté de travailler, une atteinte inédite au principe d'égalité entre citoyens depuis les lois de Vichy.

Le but de cette mesure et son caractère proportionné par rapport à ce but doit donc être examiné avec une rigueur très particulière.

Il en est ainsi alors que :

- S'agissant des vaccinés, la conséquence directe de cette vaccination n'est pas officiellement obligatoire mais l'est devenue de fait est de priver ceux qui sont contraints de fait à se vacciner et sont victimes des effets secondaires graves qui sont loin d'être anecdotiques, du régime d'indemnisation favorable attaché aux vaccinations obligatoires. Il s'agit donc bel et bien d'un premier contournement : celui du régime de l'indemnisation applicable aux victimes des effets associés à la vaccination obligatoire.
- S'agissant des non-vaccinés qui exercent légitimement dans ces conditions leur liberté, le Président de la République a justifié cette loi pour les « *emmerder* ». Refus de protection légale des vaccinés en cas d'effets secondaires graves, « emmerdement » des non vaccinés ... Les dispositions que vous êtes amenés à examiner semblent *a priori* bien éloignées de l'intérêt général.

Vous êtes ainsi amenés à vérifier de manière particulièrement aiguë que la loi dont vous avez à connaître ne soit pas constitutive d'un détournement de pouvoir, ou d'une fraude faite aux droits et libertés des citoyens :

- d'être indemnisés le mieux possible s'ils décident de se vacciner et sont victimes d'effets secondaires ;
- d'aller et venir, de travailler s'ils décident de ne pas se vacciner ;
- en tout état de cause, à l'égalité entre citoyens.

A défaut, vous entérineriez la mort de l'état de droit et l'avènement d'une société de permission.

Or, ce qui suit devrait vous permettre de censurer les dispositions de la loi dont vous avez à connaître : le but de pousser les non vaccinés à se faire vacciner et les vaccinés à se faire injecter un booster ne saurait être ni légitime, ni constitutionnellement protégé. Il ne saurait davantage s'agir d'un principe à protéger.

1. Sur l'absence d'efficacité de la vaccination massive contre le COVID-19

1.1. Au niveau épidémiologique : l'absence d'entrave à la circulation épidémique

Il est constant que la vaccination contre le COVID-19 n'empêche pas les vaccinés d'être contaminés, de tomber malades et de transmettre à leur tour la maladie.

Le ministre de la santé Olivier Véran a lui-même affirmé devant les sénateurs le 11 janvier dernier que : « *Les vaccins à ARN messenger n'empêchent pas la transmission du virus mais protègent contre les formes graves et l'hospitalisation* ». Plus précisément,

a. *Concernant le variant delta*

En effet, dès l'arrivée des premiers variants, des études ont démontré que ceux-ci perçaient la protection générée par le vaccin. Il en est ainsi du variant sud-africain et surtout du variant delta.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1.full>

Une étude britannique a confirmé qu'il n'y avait aucune différence de charge virale après vaccination.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34650248/>

En effet, le variant delta échappe partiellement à l'immunité offerte par la vaccination.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01358-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01358-1/fulltext)

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.08.22.457114v1.article-info>

Des chercheurs ont même démontré que la vaccination avait un effet facilitateur de l'infection.

Ainsi, une étude menée sur 68 pays met en évidence que le virus s'est propagé davantage dans les pays les plus vaccinés que dans les pays les moins vaccinés.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8481107/>

Ainsi, les vaccinés et non vaccinés véhiculent autant le covid, voire plus selon certaines études.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.12.21265796v1?s=09>

A titre d'exemple, en Israël, la propagation du variant delta n'a pas été freinée par la vaccination. Le premier ministre a dû reconnaître la faible efficacité des vaccins. Au 17 juillet, 2021, 60% des personnes hospitalisées étaient totalement vaccinées et 90% des personnes infectées de plus de 50 ans sont totalement vaccinées, ce qui correspond parfaitement à la couverture vaccinale du pays.

<https://www.jpost.com/breaking-news/for-first-time-since-march-855-new-coronavirus-cases-in-israel-674084>

A Singapour, 75% des nouveaux cas positifs sont des personnes vaccinées : 44% entièrement, 30% avec 1 dose et 26% non vaccinés. Alors que la population de Singapour est au moins primo-vaccinée à 75%. Sur les 14 derniers jours, 88% des contaminations des plus de 61 ans se fait chez les vaccinés, et 70% pour les personnes de moins de 60 ans.

<https://www.reuters.com/world/asia-pacific/vaccinated-people-singapore-make-up-three-quarters-recent-covid-19-cases-2021-07-23/>

b. *Concernant le variant omicron*

Au Royaume-Uni, selon les données britanniques disponibles février 2021, pour les personnes de plus de 50 ans, 10% des contaminations concernent les non vaccinés, 82% des vaccinés à double doses et 8% les vaccinés à une dose.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1018547/Technical_Briefing_23_21_09_16.pdf

Ceci n'est pas étonnant si l'on songe que presque toutes les études publiées à ce jour montrent l'inefficacité de l'ensemble des vaccins disponibles contre le variant omicron.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.10.21267523v1?s=09>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.10.21267534v1?s=09>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.08.21267491v1?s=09>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.30.21268565v1?s=09>

<https://www.imperial.ac.uk/news/232698/modelling-suggests-rapid-spread-omicron-england/>

D'une manière générale, :

- les vaccins seraient 10 à 44 fois moins efficaces sur omicron que sur la souche de Wuhan <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.12.472286v1?s=09> ;
- le booster serait 20 fois moins efficace sur omicron que sur la souche initiale <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.17.21267961v2>

La seule étude montrant une certaine efficacité de la vaccination sur le variant Omicron est la première étude sud-africaine sur la question. Or, cette étude est affectée d'un biais puisque, sur les 12 personnes vaccinées examinées, seules les 6 personnes précédemment infectées ont montré une protection contre le coronavirus. Pour les 6 personnes vaccinées, l'étude a montré que le titre d'anticorps neutralisants est 41 fois moins important que pour la souche Wuhan, alors qu'il était 3 fois moins important pour beta.

<https://www.medpagetoday.com/special-reports/exclusives/96069>

De plus, une étude danoise vient de confirmer l'efficacité négative des vaccins sur Omicron en analysant les taux d'infection secondaire au sein des foyers des personnes contaminées par ce variant, soit le taux de contagiosité des porteurs d'omicron. Il ressort de cette étude que les personnes doublement vaccinées véhiculent 2 fois plus le virus que les non-vaccinés et ce taux est multiplié par 3 après le booster.

Comme pour le variant delta semble-t-il, le variant omicron privilégie donc les personnes vaccinées. Les chiffres des contaminations au Danemark le montrent admirablement :

Tabel 4. Vaccinationsstatus for personer ≥ 12 år med omikron-infektion sammenlignet med andre varianter i perioden fra 21. november 2021 til 25. december 2021. Tabellen indeholder kun data på prøver taget hos TCDK med kendt variant-PCR svar.

Vaccination status (12+ year olds)	Other variants (No. of cases)	Other variants (%)	Omicron (No. of cases)	Omicron (%)
Not vaccinated	21,390	23.7	3,500	8.5
Received first dose	2,813	3.1	731	1.8
Completed primary vaccination schedule	56,532	62.5	29,781	72.0
Revaccinated	9,704	10.7	7,330	17.7
Total	90,439	100.0	41,342	100.0

Selon l'étude danoise mentionnée, les non vaccinés, soit 18% de la population représentent 23% des contaminations par les autres variants et 8,5% des contaminations par Omicron.

Par conséquent, l'efficacité relative des vaccins est de moins de **50% contre les « autre variants » et de -137% pour Omicron.**

Frederik Plesner Lyngse et autres, « SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households », medRxiv, 2021.12.27

Par conséquent, la troisième dose du vaccin ne sert à rien contre Omicron, voire facilite l'infection.

D'une manière générale, sur le territoire français, comme partout ailleurs, le virus circule aussi grâce aux vaccinés, qui ont, contrairement aux personnes non vaccinées, le droit de se déplacer très aisément dans les lieux de convivialité, devenant de fait les vecteurs privilégiés de l'épidémie.

Or, la loi que vous examinez ne prévoit nullement qu'ils devront se tester avant d'entreprendre certaines activités en commun dont les personnes non vaccinées sont exclues, de sorte que :

- les personnes vaccinées vont encore plus qu'auparavant transmettre et se trouver exposées au virus, et ce, avec une protection négative contre l'infection à mesure que le variant omicron va devenir prééminent ;
- les personnes non vaccinées qui bénéficient d'une immunité naturelle se trouvent interdites de pratiquer ces activités.

Par conséquent, la loi que vous examinez n'a nullement pour but de protéger la population contre le virus.

1.2. Au niveau individuel : l'absence de protection contre les formes graves

En Israël, selon le [Jerusalem Post](#), au 12 juillet 2021, sur le 143 patients hospitalisés, 58% concernent des personnes vaccinées, 3% avec une seule dose et 39% n'étaient pas vaccinés.

<https://www.jpost.com/health-science/coronavirus-in-israel-what-do-we-know-about-the-143-hospitalized-people-674508>

Alors que 62% de la population est totalement vaccinée et 5% avec une première dose, la proportion de décès ne semble donc pas montrer d'efficacité des vaccins en termes de décès et de formes graves.

Le 5 août 2021, le directeur de l'hôpital Herzog à Jerusalem affirmait que 95% des formes sévères à l'hôpital concernait des personnes vaccinées et que le taux des patients vaccinés était de 85 à 90%.

C'est une des données qui a conduit le ministre de la santé israélien à réévaluer à 39% l'efficacité du vaccin sur le variant delta (voir supra).

https://www.visiontimes.fr/actualite/monde/israel-selon-dr-kobi-haviv-directeur-medical-hopital-herzog-a-jerusalem-plupart-patients-atteints-covid-19-entierement-vaccines?fbclid=IwAR3chy61TvaOJFRWLNW9G35f6a1vDyQYruWcWRjQoqz_eUOhEiseJEKcNQ0

Par conséquent, les vaccins dont l'efficacité est très réduite contre le variant omicron ne semblent pas même protéger des formes graves.

Il en est ainsi alors que d'autres médicaments préviennent et la contamination et la transmission, comme l'ivermectine ou l'hydroxychloroquine (voir infra).

2. Sur l'absence de sécurité des vaccins contre le COVID-19

Aux chiffres d'Eudravigilance qui n'isolent pas le nombre de décès associés aux vaccins contre le COVID-19 ou de l'ANSM ni ne produit d'étalon de référence, il sera préféré une référence au VAERS américain qui procède utilement à une telle mise en perspective, selon le détail suivant à la date du 24 décembre 2021 :

All charts and tables below reflect the data release on 12/31/2021 from the VAERS website, which includes U.S. and foreign data, and is updated through: **12/24/2021**.

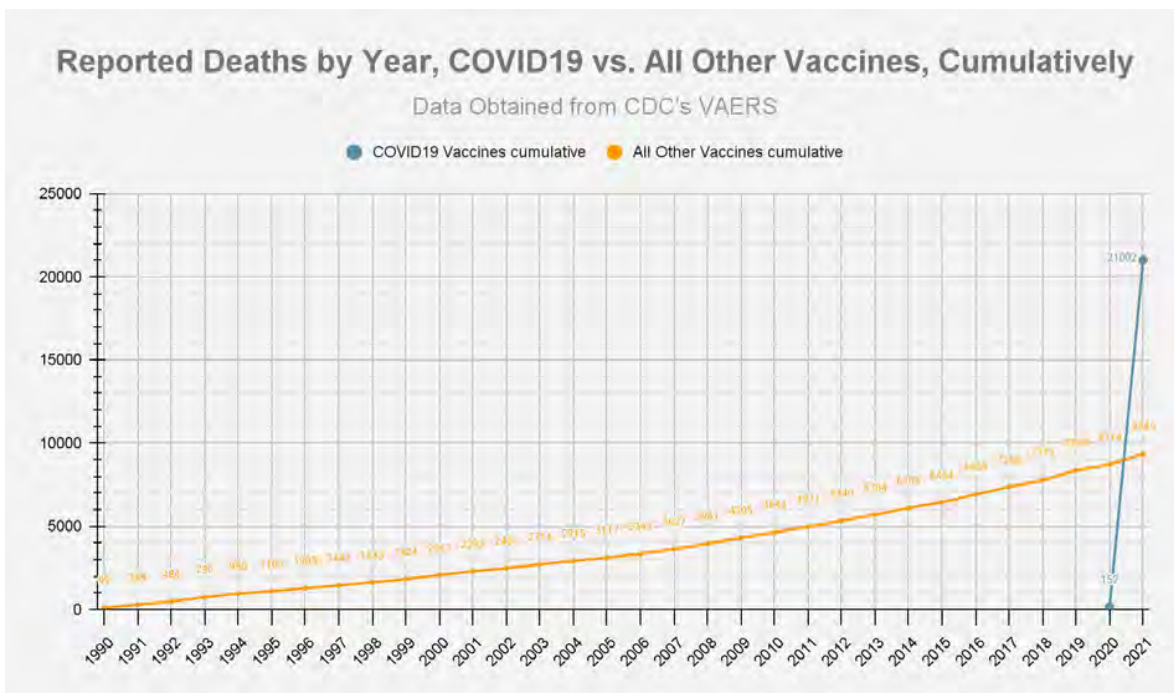
High-Level Summary	COVID19 vaccines (Dec'2020 - present)	All other vaccines 1990-present	US Data Only COVID19 vaccines (Dec'2020 - present)	US Data Only All other vaccines 1990-present
Number of Adverse Reactions	1,000,229	865,684	709,084	753,663
Number of Life-Threatening Events	23,891	14,292	10,951	9,891
Number of Hospitalizations	110,609	82,661	45,960	38,744
Number of Deaths	21,002*	9,434*	9,623	5,228
# of Permanent Disabilities after vaccination	35,650	20,635	11,255	12,769
Number of Office Visits	156,455	49,068	137,817	46,985
# of Emergency Room/Department Visits	109,164	212,286	88,116	202,817
# of Birth Defects after vaccination	764	188	428	102

*Note that the total number of deaths associated with the COVID-19 vaccines is more than double the number of deaths associated with all other vaccines combined since the year 1990.

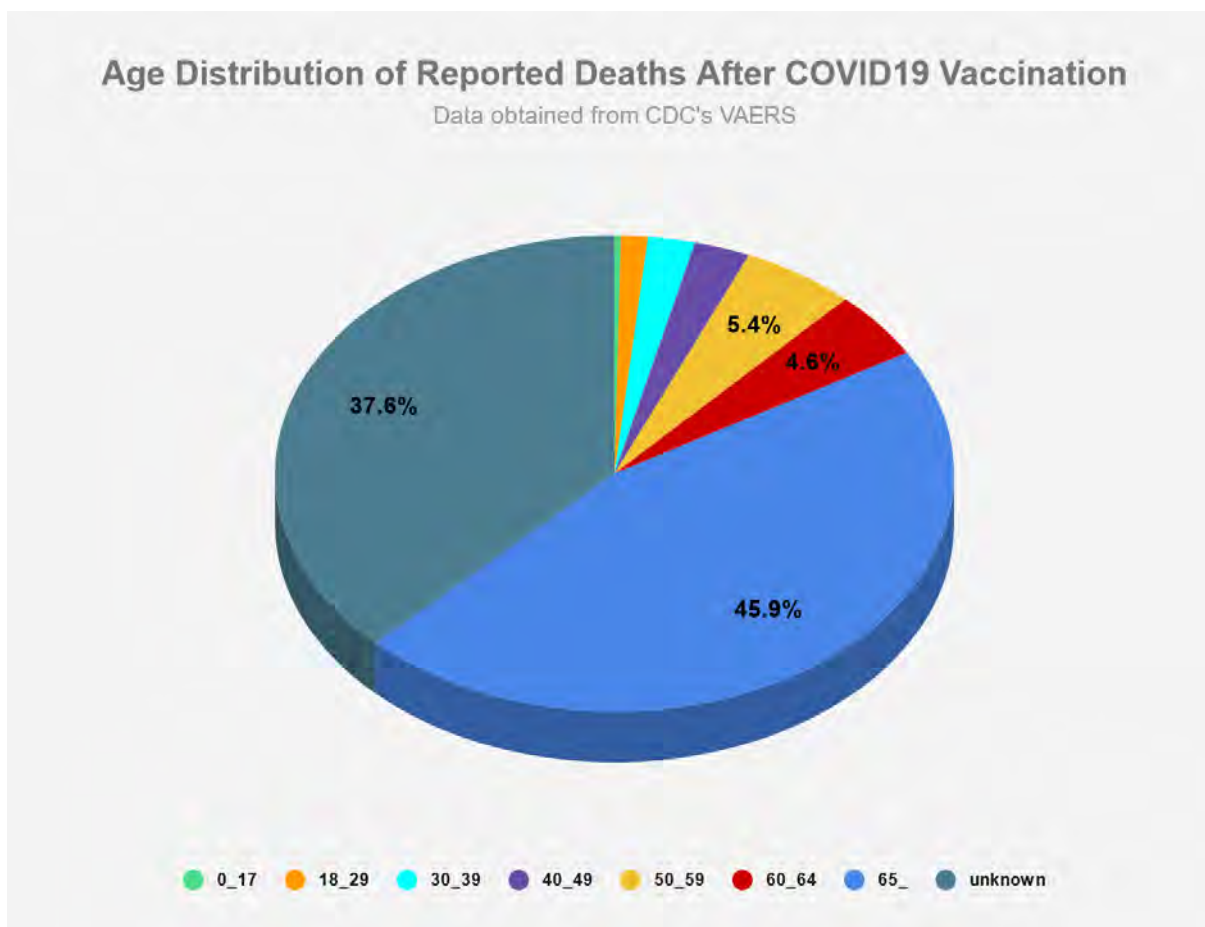
<https://vaersanalysis.info/2021/12/31/vaers-summary-for-covid-19-vaccines-through-12-24-2021/>

2.1. Sur le nombre de décès liés aux vaccins contre le COVID-19 selon le VAERS au 24 décembre 2021

Le nombre total de décès associés aux vaccins contre la maladie est de plus du double par rapport au nombre de décès associés avec tout autres vaccins combinés depuis 1990.

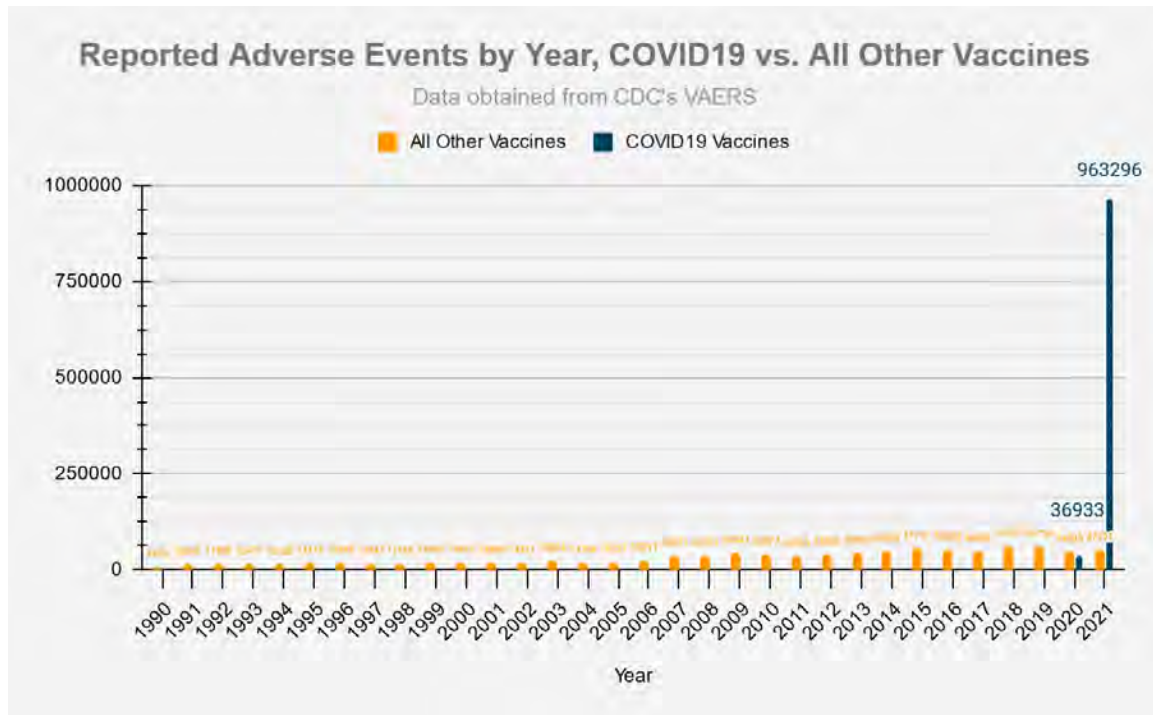


Par ailleurs, la majorité des décès intervient pour les personnes âgées de plus de 65 ans, celles précisément qu'il convient de protéger du virus puisqu'elles sont généralement les plus à risque.



2.2. Sur les effets indésirables

Les effets indésirables associés aux vaccins contre la Maladie sont bien plus importants que l'ensemble des autres vaccins cumulés depuis 1990 d'un facteur 26 :



<https://vaersanalysis.info/2021/12/31/vaers-summary-for-covid-19-vaccines-through-12-24-2021/>

Les effets indésirables les plus fréquents associés aux vaccins contre le COVID-19 sont les suivants :

	Nombre de cas	Nombre de décès
Arthrose et arthralgies	65 128	194
Choc anaphylactique	42 429	163
Thromboembolie veineuse	18 597	1 035
Myocardite / péricardite	14 673	177
Convulsions	12 691	363
Attaques	11 975	1 071

<https://vaersanalysis.info/2021/12/31/vaers-summary-for-covid-19-vaccines-through-12-24-2021/>

2.3. Sur le comparatif entre les vaccins contre la maladie et les vaccins contre la grippe

Une comparaison des vaccins contre le COVID-19 avec les vaccins contre la grippe démontre que :

- Le risque de décéder associé à un vaccin contre le COVID-19 est 170 fois plus important que pour un vaccin contre la grippe ;
- Que le risque de développer un effet secondaire associé à un vaccin contre le COVID-19 est 55 fois plus important que pour un vaccin contre la grippe.

Covid19 vaccinations through 5/31/2021 vs. Flu vaccinations 7/1/2019 - 5/31/2020 (last complete flu season)

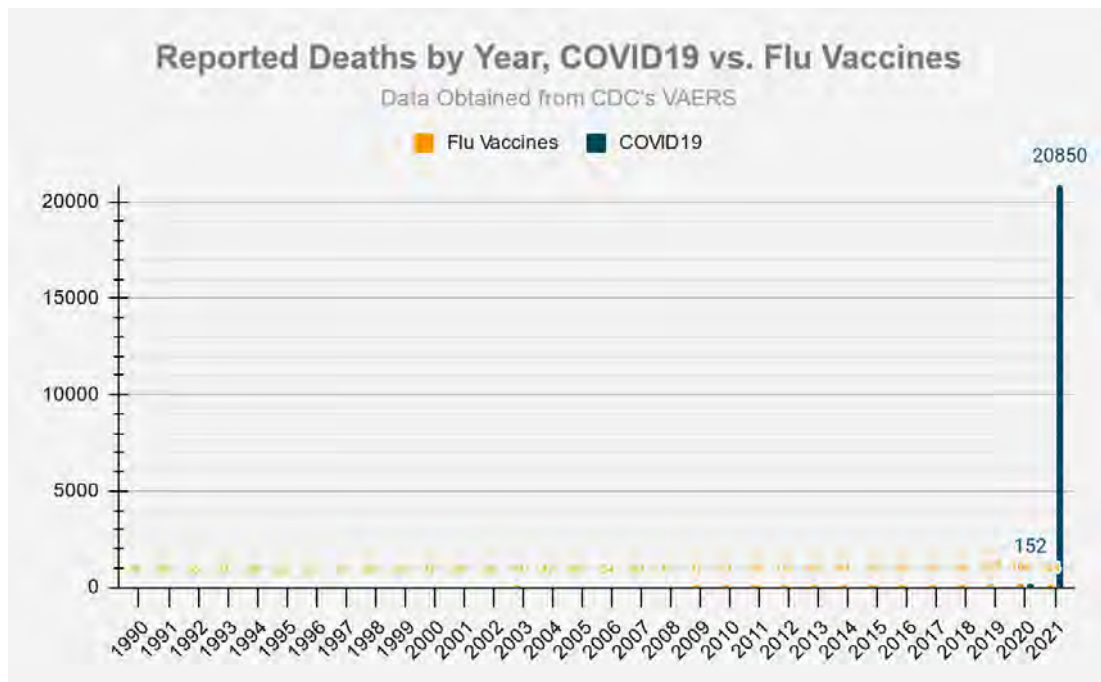
Vaccine Type	# of Vaccinations ^[3]	# of Deaths	Risk of Death	Percentage	Deaths/Mill. Vaccinations ^[3]
Flu	167,447,642 ^[1]	33	1 in 5,074,171	0.000020%	.20
COVID19	167,733,972 ^[2]	5,618	1 in 29,857	0.003349%	33.49
Risk of dying from COVID vaccine is 170 times greater than Flu Vaccine					

Vaccine Type	# of Vaccinations ^[3]	# of Adverse Reactions	Risk of Adverse Reaction	Percentage	AEs/Mill. Vaccinations ^[3]
Flu	167,447,642	9,713	1 in 17,240	0.005801%	58.01
COVID19	167,733,972	538,152	1 in 312	0.3208%	3,208
Risk of adverse reaction from COVID vaccine is 55 times greater than Flu Vaccine					

[1] number of flu vaccinations based on estimated flu vaccine coverage data from [CDC](#) and estimated population data from [US Census](#). Yearly flu vaccination data covers a period of time from 7/1 to 5/31 of the following year.

[2] number of covid19 vaccinations based on estimates from [Our World in Data](#)

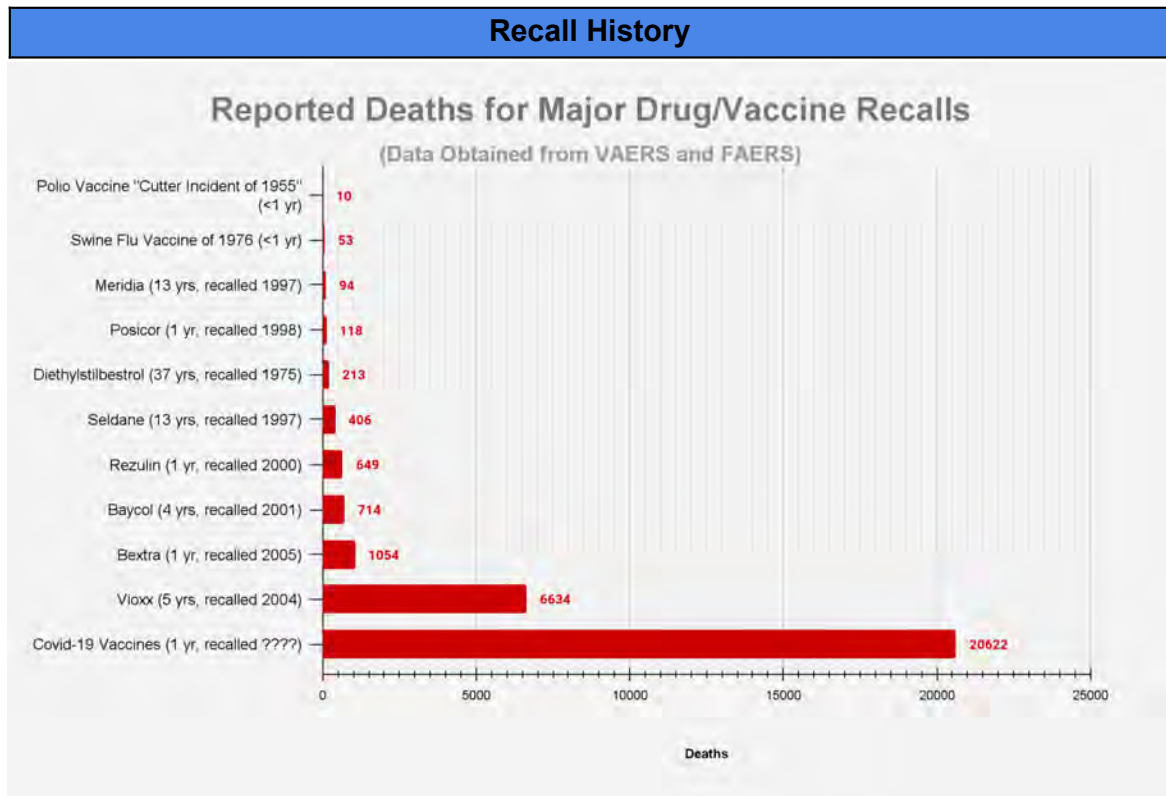
[3] Persons vaccinated with at least one dose.



2.4. Sur le nombre de décès qui avaient conduit à l'arrêt de certains médicaments ou vaccins dans le passé

Il est particulièrement notable que, dans le passé, aux Etats-Unis :

- Concernant le Vioxx, antidouleur développé par les laboratoires Merck, celui-ci a été retiré de la circulation en 2004 alors que le nombre de décès associé ait été de 6 634.
- Quant au Bextra des laboratoires Pfizer, il a du être retiré du marché en 2005 pour avoir un nombre de décès associé de 1 054.



<https://vaersanalysis.info/2021/12/31/vaers-summary-for-covid-19-vaccines-through-12-24-2021/>

Par conséquent, les vaccins contre le COVID-19 devraient être retirés du marché français et européen sans délai.

Au regard de l'absence de bénéfices liés à la vaccination aussi bien au niveau épidémiologique qu'individuel, et des risques y associés à ce jour, il ne peut être reconnu comme légitime et constitutionnellement protégé le but d'étendre encore davantage la couverture vaccinale d'une part et de pousser d'autre part les personnes vaccinées à se faire injecter un *booster*. Rappelons qu'en tout état de cause, les effets à long terme de la vaccination demeurent à ce jour inconnus.

Enfin, permettez-moi de croire qu'il eut été préférable que vous vous déportiez de tout vote ainsi que de toute présidence du Conseil du fait que votre fils, monsieur Victor Fabius, soit *directeur associé* de la société Mc Kinsey & Company chargée de la politique vaccinale pour le compte du gouvernement français,.

Votre juridiction se doit en effet d'être plus que jamais hors de tout soupçon de conflit d'intérêt car c'est l'Histoire qui à son tour la jugera.

Je vous demande ainsi de considérer le présent courrier comme une contribution extérieure au soutien de la saisine tendant à faire déclarer inconstitutionnelle la loi du 16 janvier 2022 et notamment son article premier et les dispositions qui n'en seraient pas détachables.

Vous souhaitant bonne réception de la présente, je vous prie de croire, Monsieur le Président, en l'assurance de mes salutations respectueuses et dévouées.

Stéphanie Chrétien

