

A microscopic view of several COVID-19 virus particles. The particles are spherical with a greyish core and a red, spiky outer layer. They are set against a dark, reddish-brown background with some blurred particles in the foreground and background.

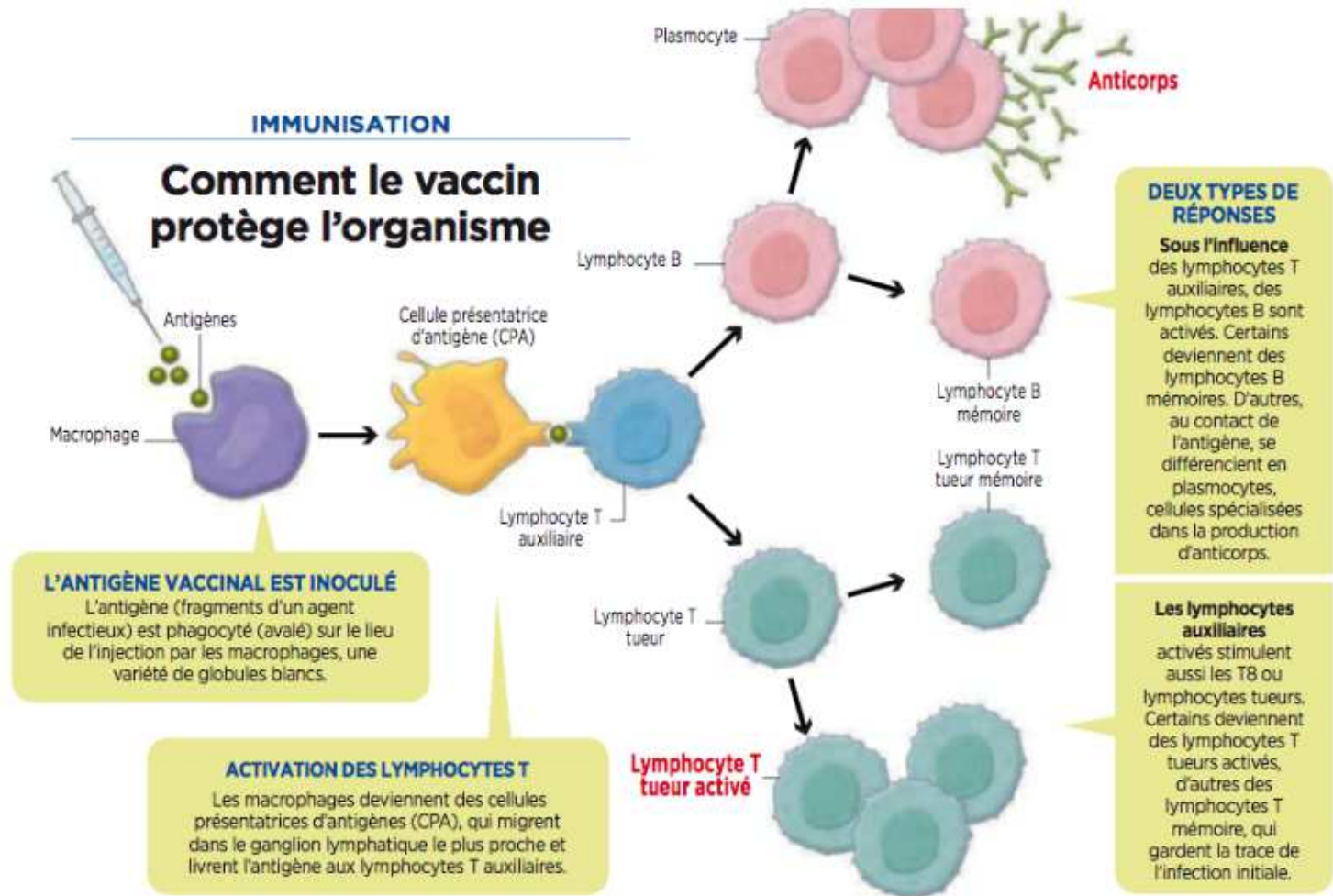
Point sur la vaccination anti COVID-19

Formation des correspondants en hygiène hospitalière
inter-établissement et GHT Loire

17 juin 2021

GÉNÉRALITÉS SUR LA VACCINATION

Infection virale versus réponse immunitaire



Vaccin = apprendre au système immunitaire à reconnaître, mémoriser et bloquer en toute sécurité un micro-organisme à l'origine de la maladie visée

Différents types de vaccins

- Vaccins vivants atténués
 - Vaccins inertes
 - Nouvelles technologies vaccinales
 - Vaccins à acide nucléique (ARNm, ADN)
 - Vaccins utilisant un vecteur viral
- ➔ Immunoprophylaxie active et prévention primaire

Vaccins vivants atténués

- Composés d'agents infectieux **vivants** dont la **virulence** a été **atténuée**
 - Protection rapide et prolongée
 - Rappel souvent non nécessaire
 - Induction d'une « infection » a-ou paucisymptomatique
 - Risque de maladie vaccinale, surtout si immunodépression
- Vaccins à cible virale
 - Rougeole
 - Oreillons
 - Rubéole
 - Fièvre jaune
 - Varicelle Zona
 - Rotavirus
 - Vaccin à cible bactérienne :
BCG
- CI** : immunodéprimés et femmes enceintes → immunoprophylaxie passive

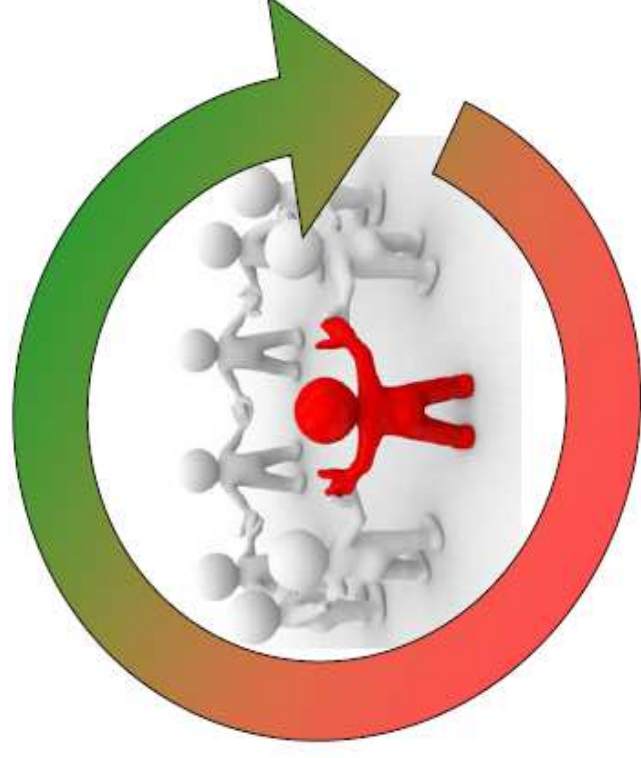
Vaccins inertes

- Composés d'agents infectieux **inactivés** ou de **composants isolés** de ces agents infectieux (protéine ou polysaccharide)
- **Immunogénicité + faible** d'où nécessité d'un adjuvant de l'immunité
- Protection pouvant être de plus courte durée = rappels
- Aucun pouvoir infectant

- Vaccins à cible virale
 - Entiers : grippe, polio, Hép A, encéphalite à tiques, encéphalite japonaise, rage
 - Sous-unitaires (protéines recombinantes) : Hép B, HPV
- Vaccins à cible bactérienne
 - Entiers : leptospirose
 - Sous-unitaires
 - Toxine inactivée : diphtérie, tétanos
 - Protéines : coqueluche, méningo B
 - Polysaccharides capsulaires non conjugués : Pneumo 23, méningo A-C, A-C-Y-W135,
 - PC conjugués : Pneumo 13, méningo C, A-C-Y-W135, *Haemophilus* type b

Le vaccin agit au delà de la protection individuelle

- **La protection individuelle:** dépend de la réponse immunitaire, de l'exposition au risque, de la nature du vaccin. Indication: **relation Médecin/Malade.**
- **La protection collective:** dépend de la réduction ou arrêt de la circulation de l'agent infectieux, réduction de la transmission. Nécessite une couverture vaccinale dont le seuil peut être très élevé pour certains agents infectieux (Rougeole). Indication : **relation Santé Publique/Population**



Objectif de couverture vaccinale?

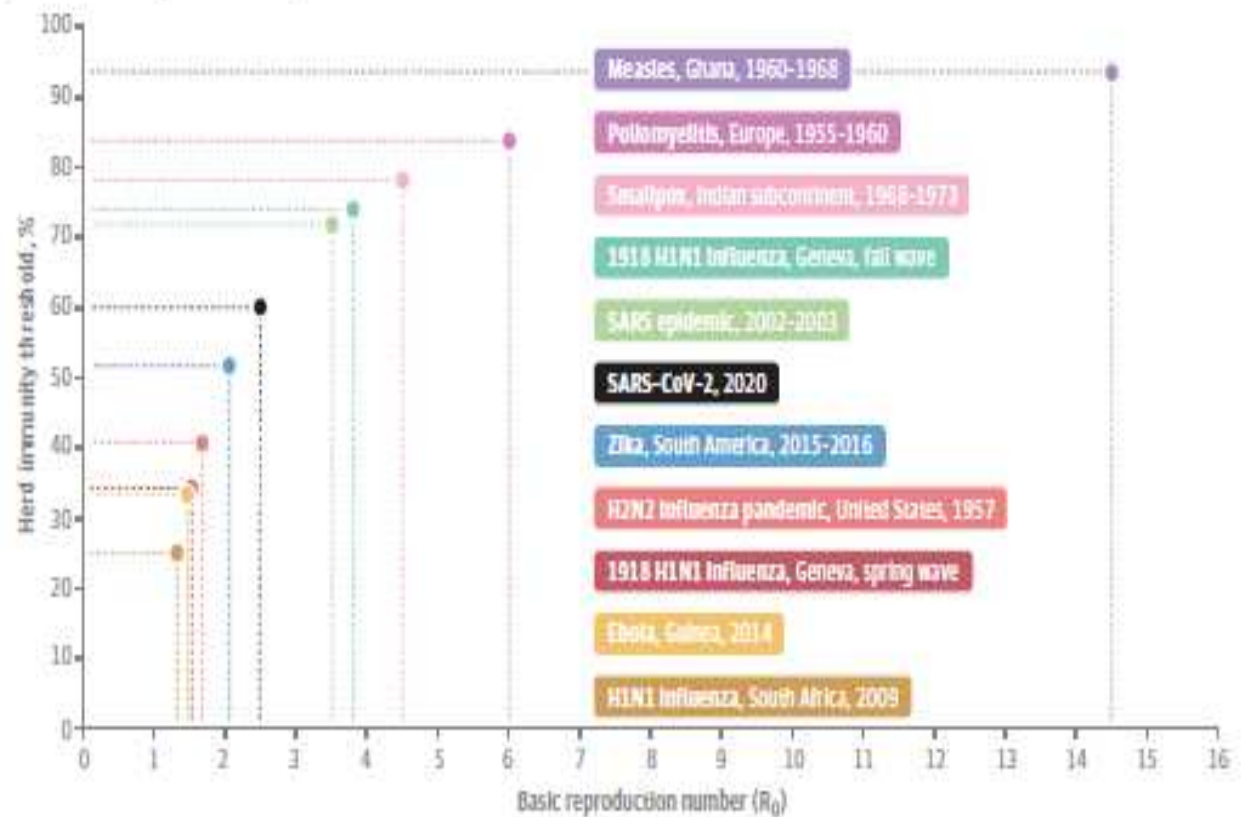
Clinical Review & Education

JAMA Insights

Herd Immunity and Implications for SARS-CoV-2 Control

Saad B. Omer, MBBS, MPH, PhD; Inci Yildirim, MD, PhD, MSc; Howard P. Forman, MD, MBA

Figure. Herd Immunity Thresholds by Disease





VACCINATION ANTI-COVID-19

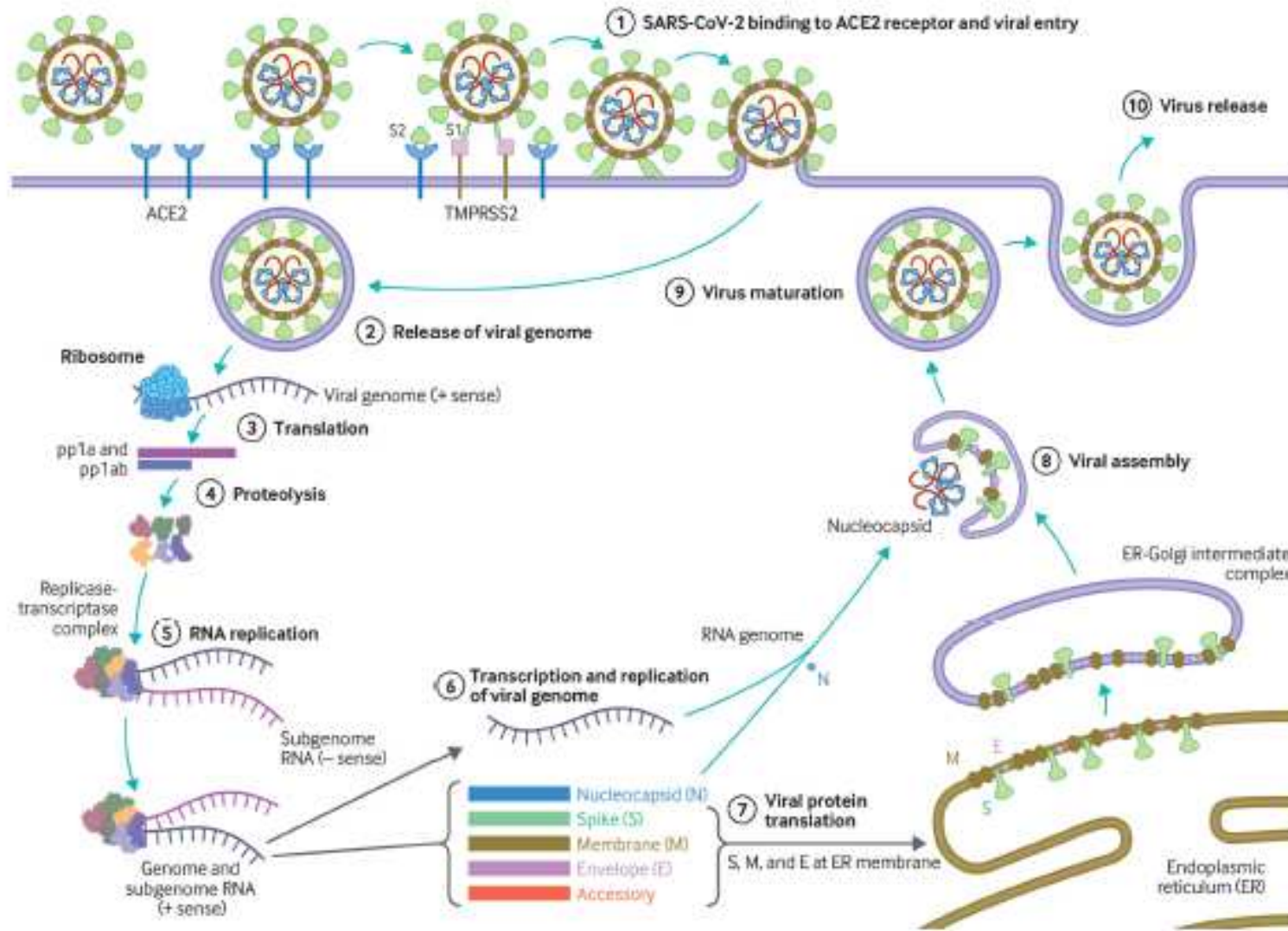
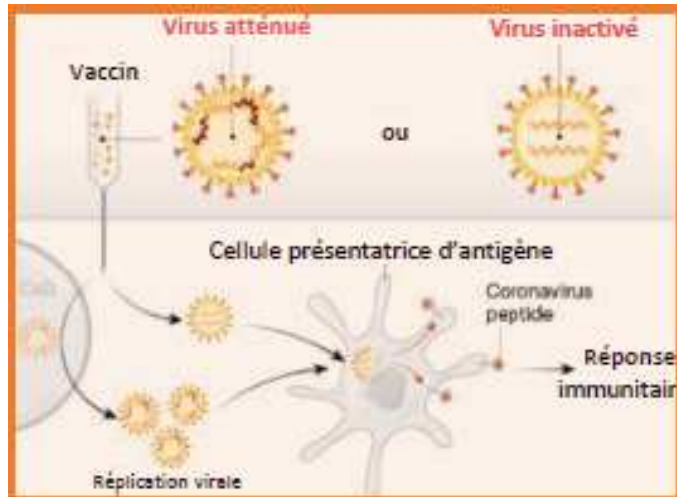
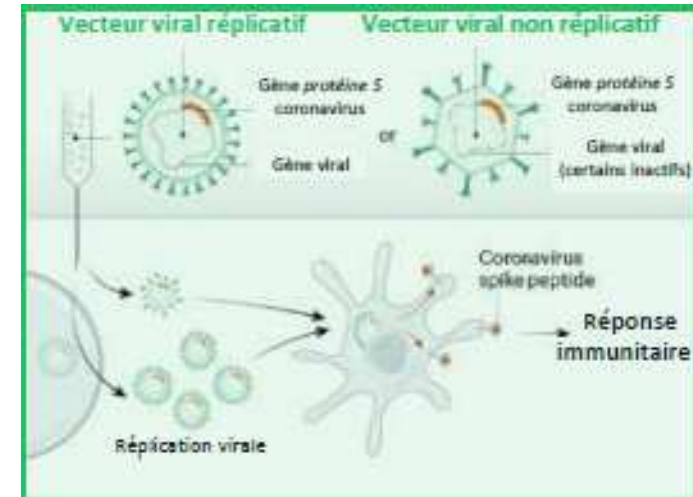


Fig 1 | (1) The virus binds to ACE 2 as the host target cell receptor in synergy with the host's transmembrane serine protease 2 (cell surface protein), which is principally expressed in the airway epithelial cells and vascular endothelial cells. This leads to membrane fusion and releases the viral genome into the host cytoplasm (2). Stages (3-7) show the remaining steps of viral replication, leading to viral assembly, maturation, and virus release

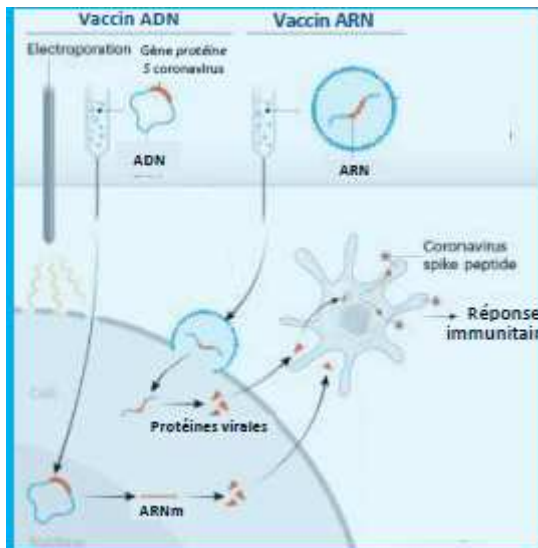
8 types de vaccins



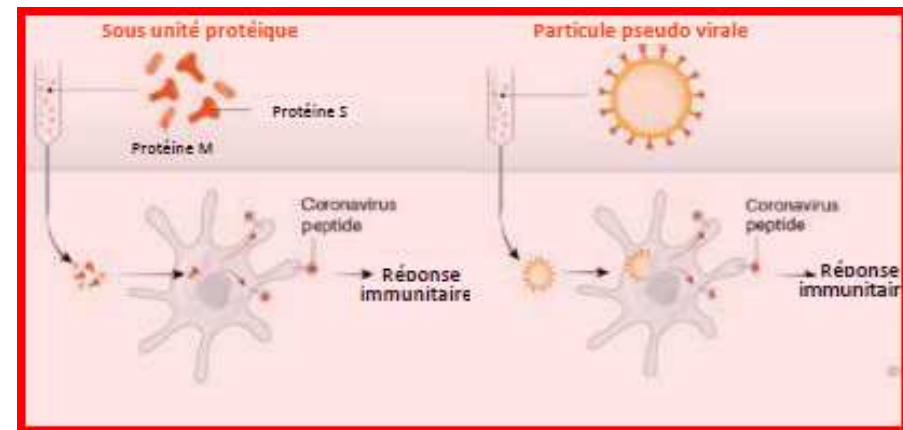
Virus (inactivité, atténué)



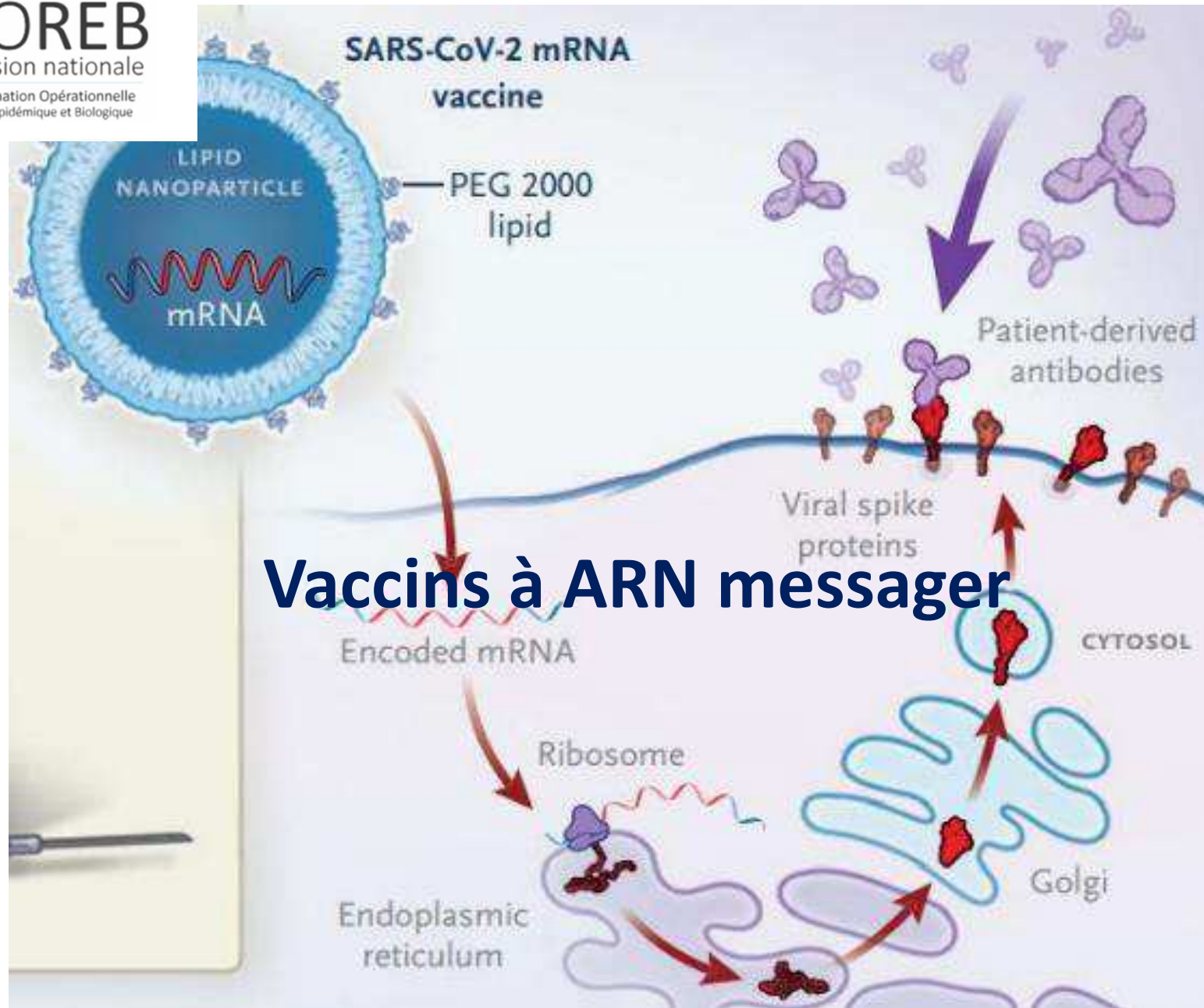
Vecteur viral (répliquatif, non répliquatif)



Acide nucléique (ADN, ARN)



Protéines recombinantes (sous unité protéique, pseudo particule virale)



Vaccins à ARN messager



Vaccins à ARNm



Comirnaty - Pfizer

- > 12 ans
- Flacon 5-6 doses
- Voie IM
- Efficacité vaccinale : 95% à J14 après 2^{nde} injection (93,2 à J14 après 1^{ère})
- Point négatif :
conservation à -80°C, 31j après décongélation, 2h à température ambiante et 6h après reconstitution.

Moderna

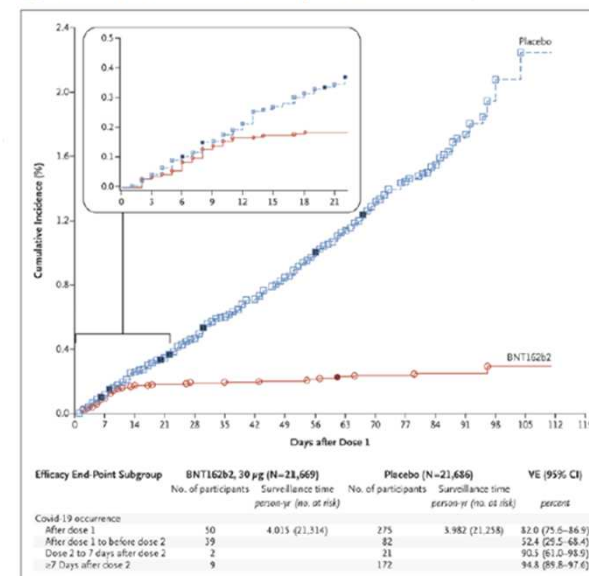
- > 18 ans
- Flacon 10 doses
- Voie IM
- Efficacité vaccinale : 94% à J7 après 2^{nde} injection
- Point négatif : conservation à -20°C, 30j après décongélation entre 2 et 8°C (et 6h après percussion du flacon)

Comirnaty® Pfizer-BioNTech



- Vaccin à ARNm
- > 12 ans
- Schéma vaccinal : 1 dose 0,3 mL à J0 + J42 en IM
- Flacon 5-6 doses à reconstituer
- Efficacité vaccinale : 95% à J14 après 2nde injection (93,2 à J14 après 1^{ère})
- Point négatif :
conservation à -80°C, 31j après décongélation ambiante et 6h après reconstitution.

Figure 1 : Courbes d'incidence cumulée du 1er cas de Covid-19 confirmé après l'administration de la première dose – population d'efficacité totale
(figure extraite du dossier CTV transmis par le laboratoire Pfizer)



Vaccin ARNm COVID-19 Moderna



- Vaccin à ARNm
- > 18 ans
- Schéma vaccinal : 1 dose 0,5 mL à J0 et J42 en IM
- Flacon 10 doses
- Efficacité vaccinale : 94% à J7 après 2nde injection (95% j14 après la 1^{ère})
- Point négatif :
conservation à -20°C, 30j après décongélation entre 2 et 8°C (et 6h après percussion du flacon)

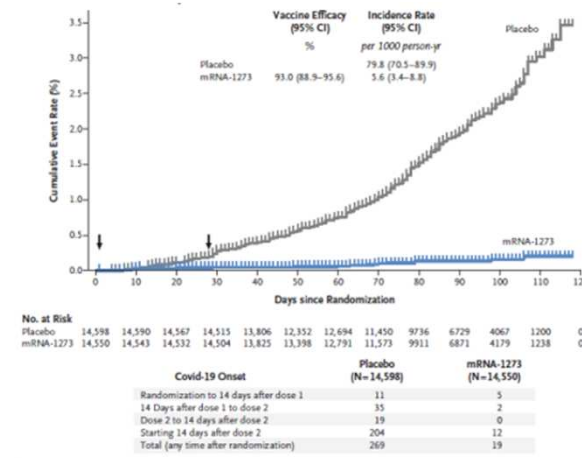


Figure 1 : Les courbes d'incidence cumulative des premiers cas de Covid-19 après la randomisation (population ITTm) d'après Baden et al., 2020 (7)

Antécédents allergiques

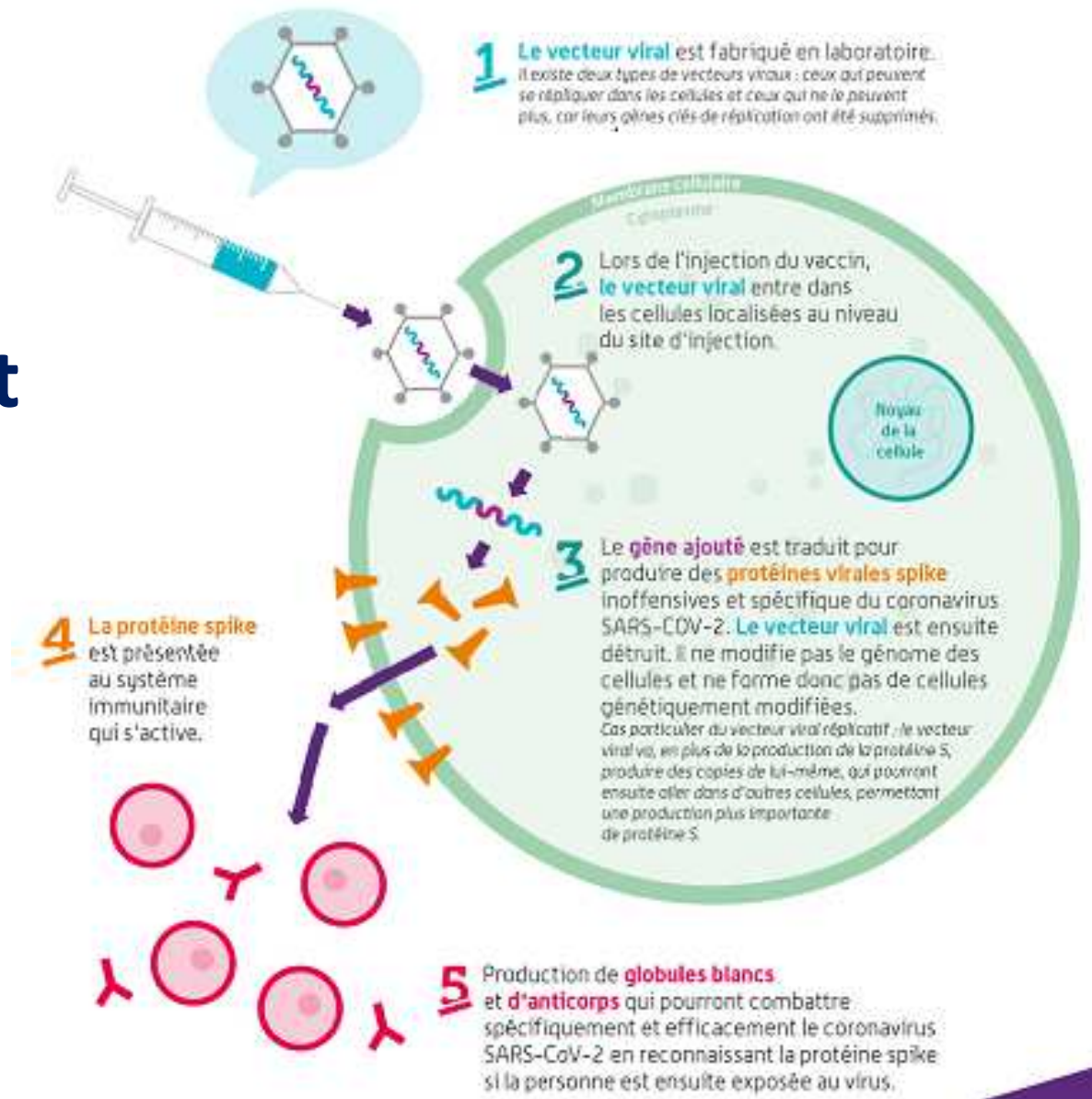
Je suis allergique (quel que soit le niveau de sévérité) <ul style="list-style-type: none">- Alimentaire- Respiratoire- à un traitement médicamenteux par voie orale	Vaccination possible
J'ai déjà fait une réaction allergique sévère à un autre vaccin, à un traitement injectable ou à un médicament non identifié	Consultation d'un allergologue avant vaccination
J'ai fait une réaction allergique sévère après la première injection du vaccin anti-COVID	Pas de vaccination

Recommandations de la Fédération Française d'Allergologie – 19 janvier 2021

<https://asthme-allergies.org/images/FFAL-Communique-Vous-faites-partie-des-30-de-personnes-allergiques-en-France-VF.pdf>

Vaccins utilisant un vecteur viral

Vecteur viral : virus rendu inoffensif pour l'humain, auquel le gène de la protéine "spike" du SARS-CoV-2 a été ajouté.





Vaccins utilisant un vecteur viral

Vaxzevria - AstraZeneca

- Vecteur viral recombinant non répliatif
- AMM > 18 ans, IND >55 ans
- Efficacité vaccinale : 82% si administration 2nde dose à 12s à évaluer avec *nouveau schéma vaccinal*
- Point positif :
conservation entre 2 et 8°C.
Après première ouverture, se conserve 6h à température ambiante ou 48h entre 2 et 8°C.

Ad26-COV2-S - Janssen

- Vecteur viral recombinant non répliatif
- AMM > 18 ans, IND >55 ans
- Efficacité vaccinale : 67%, 82 % >65 ans
- Points positifs :
 - Conservation entre -15 et -25°C 2 ans, 3 mois après décongélation entre 2 et 8°C (et 6h après ouverture du flacon et 3h à température ambiante)
 - Schéma vaccinal simple

Vaxzevria® AstraZeneca



- Vaccin à vecteur viral recombinant : adénovirus de chimpanzé non répliatif contenant le gène de la protéine S.
- > 18 ans, indiqués chez les >55 ans
- Schéma vaccinal : 1 dose 0,5 mL à J0 puis 9-12 semaines plus tard, voie IM
- Efficacité vaccinale : 82% si administration 2nde dose à 12s à évaluer avec nouveau schéma vaccinal
- Point positif : conservation entre 2 et 8°C.
Après première ouverture, se conserve 6h à température ambiante ou 48h entre 2 et 8°C.

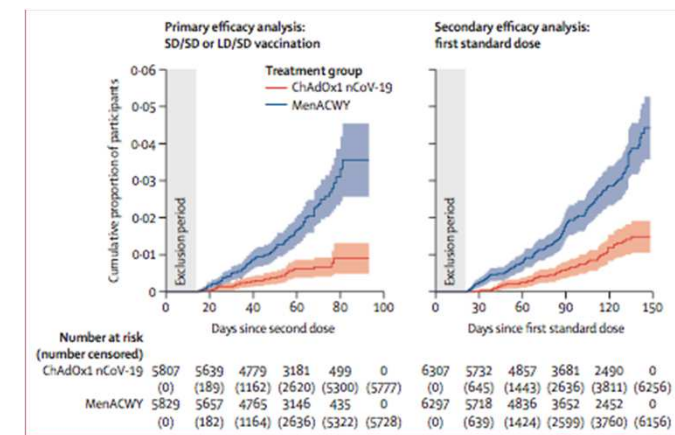


Figure: Kaplan-Meier cumulative incidence of primary symptomatic, NAAT-positive COVID-19

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Voysey M, Costa Clemens SA, Mahdi SA et al. The Lancet, 8 déc 2020.

Ad26-COV2-S - Janssen



- Vaccin à vecteur viral recombinant : adénovirus humain non répliquatif contenant le gène de la protéine S.
- > 18 ans, indiqués chez les >55 ans
- Schéma vaccinal : 1 dose 0,5 mL à J0 puis 9-12 semaines plus tard, voie IM
- Efficacité vaccinale : 67% , 82% pour les >65 ans
- Points positifs :
 - Conservation entre -15 et -25°C 2 ans, 3 mois après décongélation entre 2 et 8°C (et 6h après ouverture du flacon et 3h à température ambiante)
 - Schéma vaccinal simple

A RETENIR

Protocole vaccinal

- Vaccins à 2 doses

➔ 2 injections par voie intramusculaire IM (au niveau du deltoïde de préférence). Conformément à l'AMM des vaccins disponibles, la HAS recommande de réaliser la deuxième injection après un intervalle :

- 3 à 6 semaines pour Comirnaty[®],
- 4 à 6 semaines pour COVID-19 Vaccine Moderna[®],
- 9 à 12 semaines pour Vaxzevria[®]

Un sujet qui n'a reçu qu'1 dose n'a pas la protection maximale.

- Vaccins à 1 dose

Covid-19 Vaccine Janssen[®] : 1 injection par voie intramusculaire (de préférence au niveau du deltoïde).

Rappel des récentes recommandations de la HAS concernant l'espacement des doses des vaccins à ARNm et la stratégie de vaccination de type *prime boost hétérologue*

1. Dans le contexte d'une circulation très active du SARS-CoV-2 et de l'émergence de variants plus contagieux, la HAS a recommandé en janvier 2021, afin d'accélérer la campagne de vaccination, d'administrer la seconde dose de vaccin à ARNm 42 jours⁹ après la première dose quel que soit le vaccin. La HAS avait néanmoins rappelé que l'administration d'une seconde dose pour les deux vaccins à ARNm actuellement disponibles restait indispensable pour une protection au long cours.
2. La HAS a recommandé d'utiliser les vaccins à ARNm actuellement disponibles (COMIRNATY ou vaccin Covid-19 Moderna) pour l'administration de la deuxième dose chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin AstraZeneca (nouvellement appelé VAXZEVRIA) avec un intervalle de 12 semaines entre les doses¹⁰ avec l'accord de ces personnes.

Recommandation de la HAS concernant la possibilité de réaliser un schéma vaccinal avec deux vaccins à ARNm de spécialités différentes dans des situations exceptionnelles

la HAS estime que dans de rares situations (liées par exemple à une forte tension d'approvisionnement pour l'un ou l'autre des vaccins à ARNm) où la complétude du schéma vaccinal ne pourrait *in fine* être garantie avec le même vaccin à ARNm aux dates et lieux prévus pour la seconde dose, il est dans l'intérêt de la personne de ne pas reporter cette seconde injection au-delà des 42 jours recommandés mais de recourir à un vaccin à ARNm de spécialité différente de celle qui a été administrée pour la première injection. La HAS recommande donc que dans ce cas, et dans ce cas uniquement, une seconde dose d'un vaccin à ARNm différent de celui initialement administré en première dose puisse être administrée à la personne préalablement informée.

Contre-indications à la vaccination anti-COVID-19

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
= avis médical spécialisé
- Précautions d'emploi :
 - ATCD anaphylaxie pour les vaccins à ARNm
 - Grossesse
 - Allaitement
 - Immunodépression
 - Traitement anticoagulant ou troubles de l'hémostase

➔ cas particuliers

Cas particuliers

- ATCD COVID-19

1 seule dose au-delà de 3 mois et de préférence 6 mois après l'infection (sauf immunodéprimés)

➔ Pour les patients immunodéprimés : 2 doses de vaccin ARNm 3 mois après le début de l'infection (intervalle 3-4 semaines)

- Grossesse

A partir du second trimestre de grossesse (Vaccins ARNm)

- Sujets présentant un trouble de l'hémostase ou de la coagulation, ou bien chez les personnes sous anticoagulants

Possible dans le muscle deltoïde avec une aiguille fine (idéalement 25G), suivie d'une compression forte et prolongée (au moins 2 minutes).

Cas particuliers : personnes immunodéprimées

- 3 doses selon avis du Conseil d'Orientation de la Stratégie vaccinal du 6 avril 2021, MAJ 22 avril 2021
- ATCD COVID : 2 doses

Les personnes immunodéprimées de moins de 55 ans devront bénéficier d'un des schémas de vaccination suivants :

	1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose	3 ^{ème} dose
Personnes immunodéprimées ayant reçu une première dose de vaccin AstraZeneca avant le 19 mars mais n'ayant pas encore reçu une seconde dose de vaccin	AstraZeneca	Pfizer-BioNTech ou Moderna 12 semaines après la 1 ^{ère} injection	Pfizer-BioNTech ou Moderna 4 semaines après la 2 ^{ème} injection
Personnes immunodéprimées ayant reçu une première dose de vaccin à ARNm	Pfizer-BioNTech ou Moderna	Pfizer-BioNTech ou Moderna 4 semaine après la 1 ^{ère} injection	Pfizer-BioNTech ou Moderna 4 semaines après la 2 ^{ème} injection ou le plus rapidement possible si ce délai est dépassé

Les personnes immunodéprimées de 55 ans et plus devront bénéficier d'un des schémas vaccinaux suivants :

	1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose	3 ^{ème} dose
Schéma vaccinal avec AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca 12 semaines après la 1 ^{ère} injection	AstraZeneca 4 semaines après la 2 ^{ème} injection
Schéma vaccinal avec vaccins à ARNm	Pfizer-BioNTech ou Moderna	Pfizer-BioNTech ou Moderna 4 semaines après la 1 ^{ère} injection	Pfizer-BioNTech ou Moderna 4 semaines après la 2 ^{ème} injection ou le plus rapidement possible si ce délai est dépassé

NB. Vaccination entourage (adultes et enfants) : recommandée = « cocooning »

Co-administration de vaccins

- À ce jour et en l'absence de donnée sur l'administration concomitante des vaccins anti-COVID avec d'autres vaccins → il est recommandé de ne pas coadministrer un autre vaccin.
- Intervalle de 14 jours minimum nécessaire, avant ou après l'administration d'un autre vaccin (pour chacune des doses).
- Pour les vaccins Comirnaty[®] et COVID-19 Vaccine Moderna[®], il est conseillé de ne pas faire un autre vaccin dans l'intervalle entre les deux doses de l'un ou l'autre des vaccins.

Efficacité en vie réelle (1)

— Vacciné — Non vacciné

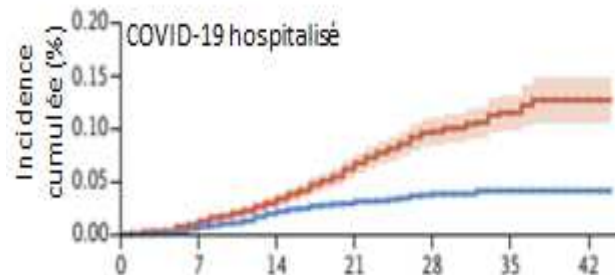
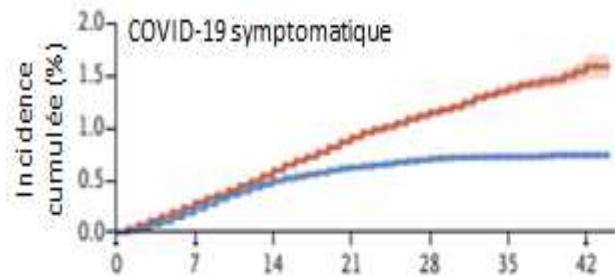
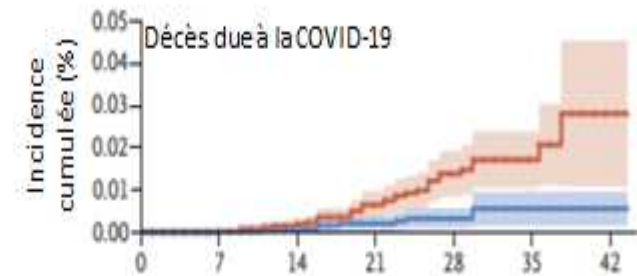
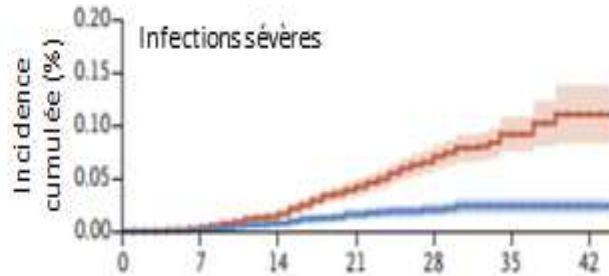
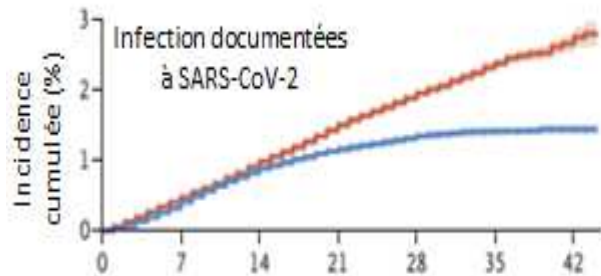
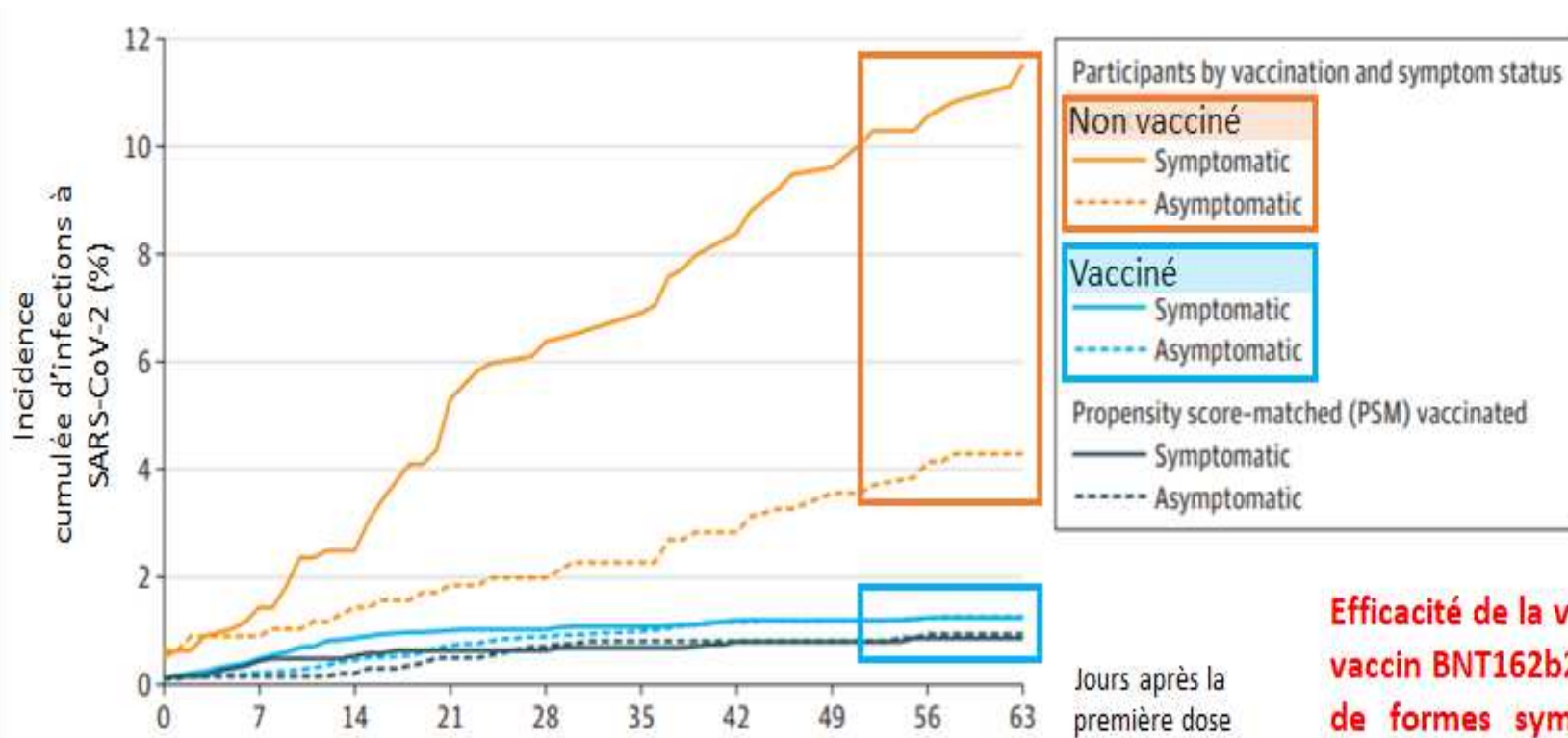


Table 2. Estimated Vaccine Effectiveness against Covid-19 Outcomes during Three Time Periods.*

Period	Documented Infection		Symptomatic Illness		Hospitalization		Severe Disease		Death	
	1-RR	Risk Difference no./1000 persons (95% CI)	1-RR	Risk Difference no./1000 persons (95% CI)	1-RR	Risk Difference no./1000 persons (95% CI)	1-RR	Risk Difference no./1000 persons (95% CI)	1-RR	Risk Difference no./1000 persons (95% CI)
14 to 20 days after first dose	46 (40-51)	2.06 (1.70-2.40)	57 (50-63)	1.54 (1.28-1.80)	74 (56-86)	0.21 (0.13-0.29)	62 (39-80)	0.14 (0.07-0.21)	72 (19-100)	0.03 (0.01-0.07)
21 to 27 days after first dose	60 (53-66)	2.31 (1.96-2.69)	66 (57-73)	1.34 (1.09-1.62)	78 (61-91)	0.22 (0.13-0.31)	80 (59-94)	0.18 (0.10-0.27)	84 (44-100)	0.06 (0.02-0.11)
7 days after second dose to end of follow-up	92 (88-95)	8.58 (6.22-11.18)	94 (87-98)	4.61 (3.29-6.53)	87 (55-100)	0.22 (0.08-0.39)	92 (75-100)	0.32 (0.13-0.52)	NA	NA

- Vaccin BNT162b2 (Comirnaty®) - 596 618 patients dans chaque bras
- Etude cas (vacciné) / témoin (non vacciné) conduite en Israël, base de donnée regroupant 4,7 millions de personnes
- **L'étude conclut à l'efficacité de la vaccination tant sur le plan de la survenue d'infection sévère que sur l'hospitalisation**

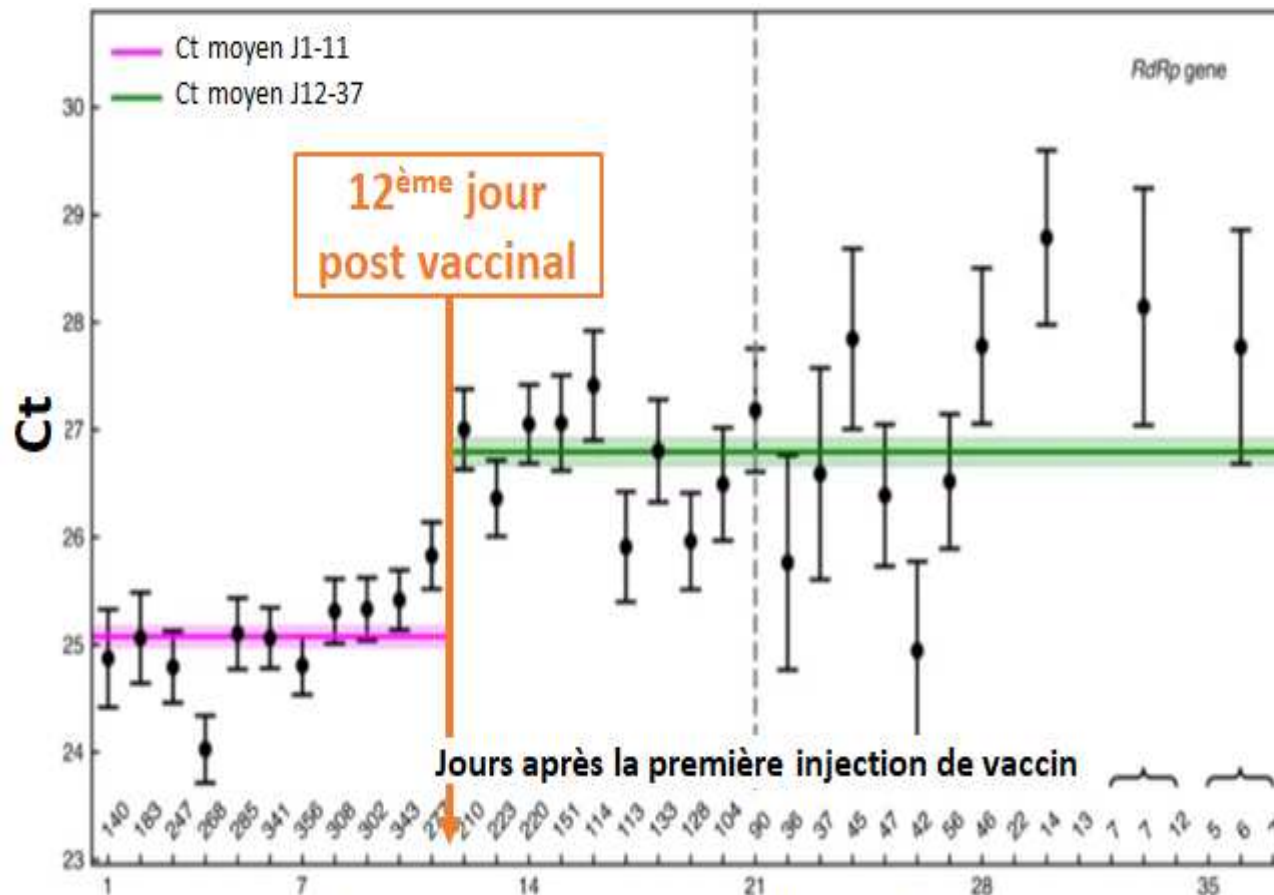
Efficacité en vie réelle (2)



Efficacité de la vaccination par le vaccin BNT162b2; sur l'incidence de formes symptomatiques et asymptomatiques

- Vaccin BNT162b2 (Comirnaty®)
- Etude de cohorte monocentrique rétrospective, centre médical tertiaire, Tel-Aviv, suivi médian 63 jours
- 6170 professionnels de santé
 - 5963 ayant reçu au moins une dose, 5517 ayant reçu deux doses
 - 757 non vaccinés

Diminution de la charge virale après la vaccination



- Charge virale réduite pour les infections survenant dès le 12^{ème} jours après la dose de vaccin
- La vaccination induit une réduction de la charge virale entraînant une infectiosité plus faible, contribuant à la diminution de la propagation du virus

Ct = Cycle Threshold : nombre de cycles d'amplification nécessaires afin d'atteindre une valeur seuil définie. Lorsque le **Ct augmente** cela correspond à une **diminution de la charge virale**

Efficacité clinique sur les variants

Table 2. Vaccine Efficacy against Mild-to-Moderate Symptomatic Covid-19 Confirmed by Nucleic Acid Amplification Test.*

End Point	Baseline Serologic Status†	Total No. of Cases	Placebo no./total no. (%)	Incidence Risk per 1000 person-yr (person-days)	Vaccine no./total no. (%)	Incidence Risk per 1000 person-yr (person-days)	Vaccine Efficacy‡
							% (95% CI)
Mild-to-moderate illness with onset >14 days after second injection	Seronegative	42	23/717 (3.2)	93.6 (89.714)	19/750 (2.5)	73.1 (94.881)	21.3 (-49.9 to 59.8)
Mild-to-moderate illness associated with B.1.351 variant with onset >14 days after second injection	Seronegative	19	20/714 (2.8)	81.6 (83.448)	19/750 (2.5)	73.1 (94.881)	10.4 (-76.8 to 34.8)
Mild-to-moderate illness with onset >14 days after second injection, regardless of baseline serostatus	Any	46	24/865 (2.8)	81.9 (106.898)	22/884 (2.5)	73.2 (109.659)	10.6 (-46.4 to 32.2)
Mild-to-moderate illness with onset >14 days after one dose until October 11, 2020, a proxy for non-B.1.351 variant infection	Overall	15	12/938 (1.3)	31.1 (140.774)	3/944 (0.3)	7.6 (143.140)	73.4 (8.9 to 95.5)

Vaccin ChAdOx1

- L'administration de deux doses du vaccin ChAdOx1 (Vaxzevria®) n'a pas montré de protection contre la survenue de forme légère ou modérée de COVID-19 dues au variant β (B.1.351)
- Efficacité plus faible du vaccin ChAdOx1 contre le variant α (B.1.1.7)
- Efficacité du vaccin BNT162b2 (Cominarty®) après administration de deux doses, contre le variant α (B.1.1.7) et β (B.1.351)

	Cases*	ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (n=4244)	Control vaccine (n=4290)	ChAdOx1 nCoV-19 vaccine efficacy (95% CI)
Primary symptomatic COVID-19				
B.1.1.7	52 (19%)	12	40	70.4% (43.6 to 84.5)
Other variants	95 (35%)	15	80	81.5% (67.9 to 89.4)
No sequence result†	30 (11%)	5	25	80.2% (48.3 to 92.4)
Not sequenced‡	92 (34%)	27	65	59.1% (36.0 to 73.9)
Total cases	269	59	210	72.3% (63.1 to 79.3)

Emery K et al. Lancet Mar 2021

Madhisa MA et al. NEJM May 2021

Abu-Raddad LJ et al. NEJM May 2021

Type of Infection or Disease	PCR-Positive Persons		PCR-Negative Persons		Effectiveness (95% CI)*
	Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated	
Vaccin BNT162b2	number of persons				percent
Infection					
PCR-confirmed infection with the B.1.1.7 variant‡					
After one dose	892	18,075	1241	17,726	29.5 (22.9-35.5)
≥14 days after second dose	50	16,354	465	15,939	89.3 (85.9-92.3)
PCR-confirmed infection with the B.1.351 variant‡					
After one dose	1329	20,177	1580	19,926	16.9 (10.4-23.0)
≥14 days after second dose	179	19,396	698	18,877	75.0 (70.5-78.9)

Innocuité des vaccins anti-COVID-19

- Réactogénicité locale et générale
- Cas rare d'anaphylaxie (<1/100 000), vaccin à ARN
- Principalement chez les patients ayant un antécédant d'allergie sévère



Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK



Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19

- Thrombose secondaire à la vaccination COVID-19 : Evénement rare
- Observé après une vaccination avec les vaccins à adénovirus vectorisé
- Présentation clinique similaire au thrombopénie induite par l'héparine
- Thrombocytopénie prothrombotique induite par le vaccin

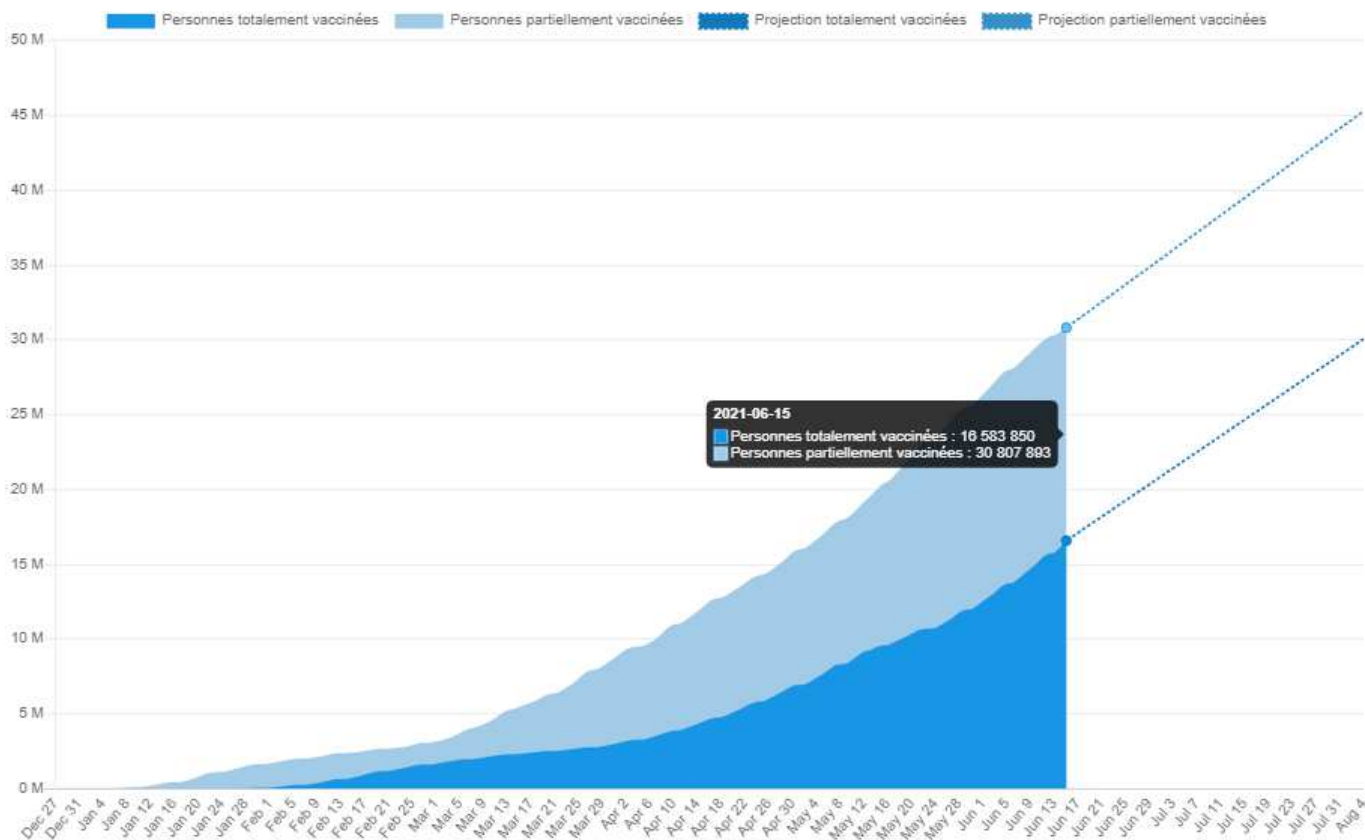


Polack FP *et al.* NEJM Dec 2020
 Voysey M *et al.* Lancet Dec 2020

Hunter PR *BMJ* Apr 2021
 Sadoff J *et al.* NEJM Apr 2021

Nombre cumulé de personnes vaccinées

Au 15 juin
2021

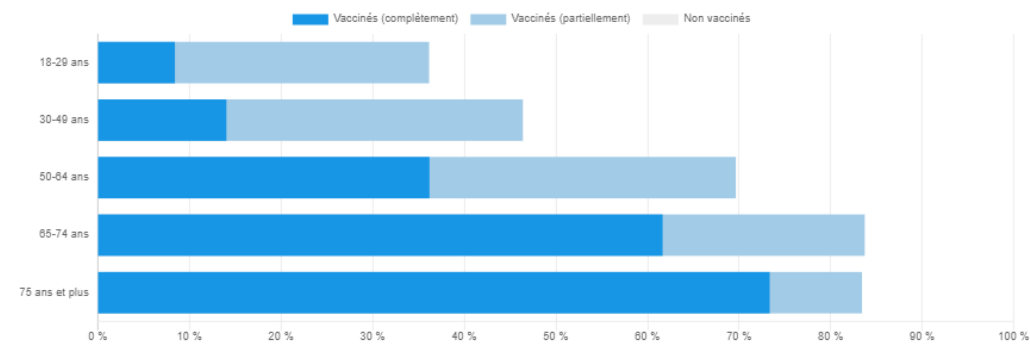


Source : Covidtracker

Vaccinations par âge

Mise à jour : 15/06

Proportion de la population ▼



En conclusion

Vaccination anti-COVID



- ↘ nombre de cas symptomatiques
- ↘ fréquence des infections asymptomatiques

Durée de protection \pm au moins 6 mois (en l'absence de recul)

Ne permet pas de s'affranchir des mesures barrières

Pour en savoir plus

- Haute Autorité de Santé, vaccination : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168585/fr/tous-les-travaux-de-la-has-covid-19#toc_1_3_2
- ANSM, dossier COVID-19 vaccins : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/L-ANSM-mobilisee-dans-la-mise-a-disposition-des-vaccins-COVID-19/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/L-ANSM-mobilisee-dans-la-mise-a-disposition-des-vaccins-COVID-19/(offset)/0)
- Ministère de la Santé, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/portfolio_vaccination_anticovid_professionnels_de_sante.pdf
- OMEDIT Ile de France : <http://www.omedit-idf.fr/vaccination-covid-19/>
- OMEDIT Auvergne Rhone Alpes : <https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/vaccination-contre-la-covid-19>
- Vidéo CHU de Nantes, <https://youtu.be/UnS95I345uk>
- Préventstuff, Vaccins COVID à ARN : faut-il se faire vacciner ? <https://www.youtube.com/watch?v=TGhhUfwgl&feature=youtu.be> :
- Preventstuff, Allergies et vaccins à ARN contre la COVID-19 <https://youtu.be/GpIIVsxpaPs>