

Abécédaire des questions-réponses les plus fréquentes sur la vaccination COVID-19

La pandémie Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 a stimulé le développement de vaccins très efficaces qui ont été produits à une vitesse sans précédent grâce à l'utilisation de nouvelles technologies. Aucune alerte de sécurité majeure, hormis de rares cas d'anaphylaxie, n'avait été signalée lors des premiers essais qui ont concerné des dizaines de milliers d'adultes et le risque d'effets indésirables graves est resté remarquablement faible après la vaccination de près d'1 milliard et cinq cents millions de personnes dans le monde. Il n'est pas surprenant que des rapports de réactions exceptionnelles soient maintenant décrits à mesure que le nombre d'individus vaccinés augmente.

Des enquêtes montrent qu'une proportion non négligeable de Français (dont une partie du personnel de santé : infirmières, aides-soignantes) hésitent encore à se faire vacciner contre la COVID-19. Certes, l'hésitation vaccinale était depuis longtemps largement répandue en France, mais l'absence initiale d'enthousiasme des autorités, les positions de certaines sociétés savantes amplifiées par les réseaux sociaux et les médias n'avaient rien amélioré. Ces derniers jours, la proportion de Français désirant se faire vacciner a augmenté de façon significative traduisant, les vacances approchant, le besoin de retour à une vie normale ou presque, comme en Israël, aux États-Unis ou en Angleterre. Le manque de vaccins en Europe, lié aux retards de développement de certains vaccins voire à leur arrêt, aux difficultés de fabrication d'autres, auxquels s'ajoutent les problèmes logistiques habituels, constituaient les raisons essentielles du retard des programmes de vaccination en France. Depuis quelques jours, des quantités importantes de vaccins sont disponibles, les cadences de vaccination s'accélèrent et à partir du 1^{er} Juin 2021 tous les adultes désirant se faire vacciner pourront s'inscrire. De plus, la vaccination des adolescents entre 12 et 16 ans commence à être envisagée.

Aux maladresses et incidents initiaux autour du vaccin AstraZeneca (cafouillage de la demi-dose plus « efficace » que la dose pleine, réputation initiale d'une moins grande efficacité, fréquence des épisodes fébriles au décours de la vaccination chez les sujets jeunes, modification d'intervalle entre les doses, retards successifs de livraisons), est venu s'ajouter un signal sérieux de pharmacovigilance. En effet, des événements rares mais graves de thromboses veineuses « atypiques » cérébrales, splanchniques associées à des thrombopénies et des épisodes de CIVD ont été rapportés. Ceci n'a fait qu'accentuer l'hésitation vaccinale en Europe en général et en France en particulier. Pourtant, nous observons l'émergence de nouveaux variants plus contagieux. Outre le variant anglais (B.1.1.7), déjà largement prédominant en France comme dans toute l'Europe et en Israël, circulent aujourd'hui d'autres variants, suspectés d'échapper à l'immunité spécifique, acquise par une infection précédente due à un virus historique ou par la vaccination. Il s'agit des variants sud-africain, brésilien, indien et maintenant centre-africain. Les dernières vagues épidémiques observées dans différents pays (Angleterre, Europe, Israël, Brésil, Inde) sont toujours liées à l'émergence d'un ou plusieurs variants plus transmissibles associée à un relâchement des mesures d'hygiène, phénomène bien compréhensible du fait de la durée de la pandémie.

Sans programme de vaccination extensif, cette situation sanitaire risque de durer des années. Nous sommes dans une course pour enrayer la diffusion des variants, course que nous ne pourrons gagner que grâce à une vaccination intensive : nous devons vacciner, en fonction de la disponibilité des vaccins, le plus de gens possible, le plus rapidement possible.

Mais la vaccination seule ne suffira pas lors de son installation : il faut prévoir de

- maintenir des mesures barrière en prévoyant avec prudence leur levée progressive,
- limiter une réPLICATION extensive des virus qui favorise l'émergence des mutants,
- utiliser de façon judicieuse les auto-tests
- et contrôler rigoureusement les frontières avec les pays où l'épidémie flambe et où des mutants préoccupants circulent.

Plusieurs pays ont déjà pu, grâce à la combinaison de ces outils et des campagnes de vaccination à grande échelle obtenir des résultats « *d'effectiveness* » (efficacité en vie réelle) impressionnantes leur permettant une sortie rapide des effets de la pandémie.

25/05/21

Au 25 Mai 2021

- Dans le monde, plus de 1 milliard 400 millions de personnes (près de 20 % de la population globale) ont déjà reçu au moins une dose de vaccin contre la COVID-19.
- En France, près de 22 millions ont reçu au moins une dose c'est-à-dire plus d'un quart de l'ensemble de la population et plus d'un tiers des adultes.

A comme « Adénovirus »

Plusieurs vaccins contre la COVID-19 ayant obtenu l'AMM (AstraZeneca, Johnson&Johnson) ou en cours d'évaluation Européenne (Sputnik V, Cansino) utilisent des adénovirus (simiens ou humains modifiés) comme vecteurs. S'agit-il de vaccins vivants et ont-ils les mêmes contre-indications que les vaccins vivants (immunodépression, grossesse...) ? Non !!! La souche modifiée d'adénovirus de ces vaccins est incapable de se répliquer. Ces vaccins ne peuvent pas être considérés comme des vaccins vivants. Ils induisent une immunité contre le SARS-CoV-2 en pénétrant dans les cellules où ils délivrent la séquence nécessaire à la production de la protéine S qui sera exprimée à la surface de la cellule (comme les vaccins à ARNm), sans risque de modification des gènes. Cependant, une immunité contre les autres antigènes de l'adénovirus vecteur est aussi déclenchée soit par les antigènes présents à la surface des virions injectés, soit par l'expression des gènes de ces protéines dans les cellules (comme pour le spike). Ceci pourrait limiter le nombre de virus capables de rentrer dans les cellules lors de la deuxième dose et diminuer la production de l'antigène du spike. Ceci pourrait expliquer en partie pourquoi lorsqu'elle est faite trop tôt (...avant 10 semaines) la deuxième dose a moins d'efficacité et que c'est le seul vaccin contre le COVID pour lequel la deuxième dose est mieux tolérée que la première. C'est pour éviter ce type de phénomène - que l'on peut rapprocher de l'effet « blunting » pour la vaccination coqueluche ou la grippe - que le vaccin Sputnik V comporte un adénovirus différent pour chacune des deux doses. Un effet indésirable de groupe rare mais grave a été rapporté. Il s'agit de **thromboses atypiques** (cérébrales, splanchniques, diffuses) **avec thrombopénie**, de coagulation intra-vasculaire disséminée, liées très probablement à un mécanisme auto immun proche de celui des thrombopénies à l'héparine.

A comme « Adjuvant »

Les vaccins contre la COVID-19 contiennent-ils des adjuvants ? Non !!! Les vaccins à ARNm et les vaccins vectorisés viraux n'en ont pas besoin pour stimuler l'immunité. Parmi les vaccins en fin de développement et bientôt disponibles, celui de Novavax, vaccin sous-unitaire recombinant à nanoparticules en contenu (Matrix M, dérivé de la saponine). C'est également l'approche développée par Sanofi Pasteur et GSK (AS03).

25/05/21

A comme « Adolescent »

Dispose-t-on de données d'immunogénicité, de tolérance et d'efficacité chez les adolescents ? Oui !!! Pfizer-BioNTech a réalisé une étude chez des adolescents de 12 à 15 ans. Cette étude vaccin versus placebo, comportant 2 260 adolescents, outre une bonne tolérance, n'a retrouvé aucun cas de COVID-19 chez les vaccinés vs 18 cas dans le groupe contrôle avec une immunogénicité supérieure à celle des sujets de 16 à 25 ans...Ceci n'est pas étonnant, une meilleure immunogénicité chez l'adolescent est déjà connue pour de nombreux vaccins : Hépatite B, Papillomavirus, Hépatite A...permettant des schémas vaccinaux comportant moins de doses chez l'adolescent. Dans un contexte où l'on sait que les adolescents sont aussi souvent contaminés et contaminants que les adultes jeunes, et que les données sur la sécurité de ces vaccins sont de plus en plus nombreuses, leur vaccination permettrait d'envisager plus sereinement la rentrée 2021/2022 dans les collèges et lycées. Bien que rares, les cas de Covid-19 chez les enfants ont entraîné une morbidité non négligeable. Santé publique France estime qu'environ 4 000 enfants ont été hospitalisés (dont 500 PIMS) en un an. Aux USA, le CDC estime que chez les 5 à 17 ans, la COVID a été responsable de 22,2 millions de cas, dont 127 décès. Davantage d'enfants de 12 à 17 ans ont été hospitalisés pour Covid-19 que pour grippe A H1N1 lors de la pandémie en 2009, ou que pour grippe saisonnière dans les trois dernières saisons. Les Canadiens ont débuté la vaccination dès le 5 mai 2021, la Food and

Drug Administration a donné une autorisation temporaire pour cette tranche d'âge pour le Cominarty® le 10 mai, et l'ACIP (CDC) l'a recommandé le 12 mai. La campagne de vaccination des adolescents a débuté aux USA et au Canada, ces pays ayant suffisamment de doses de vaccins à ARNm. L'Agence Européenne devrait bientôt se prononcer. Nous devrions avoir connaissance des données de l'étude « adolescent » du vaccin Moderna rapidement. Les adolescents ne constituent pas pour l'instant une priorité dans les pays où la disponibilité des vaccins à ARNm n'est pas optimale. Le début de la vaccination à large échelle en Amérique du Nord et en Israël et la pharmacovigilance qu'elle implique va renforcer les connaissances sur la sécurité.

25/05/2021

A comme « Aiguille »

Quelle(s) aiguille(s) faut-il utiliser pour la vaccination contre la COVID-19 ? Ces vaccins bien que quasiment indolores à l'injection entraînent assez fréquemment des réactions locales. La meilleure façon de les prévenir est de bien injecter en intramusculaire. Pour cela l'injection doit se faire à 90°, sans pincer la peau mais au contraire en la tendant, et le choix de l'aiguille repose sur son diamètre et sur sa longueur. Le diamètre le plus fin est en principe le moins douloureux. La longueur pour une injection en IM dans le deltoid doit au moins être de 25 mm pour un sujet de corpulence moyenne. Toutefois, cette longueur doit être adaptée à chaque individu et il ne faut pas hésiter à utiliser des aiguilles plus longues si nécessaire.

A comme « Allaitement »

Peut-on vacciner une femme qui allait ? Oui !!! Comme les femmes enceintes, les femmes allaitantes bien que les **vaccins anti-Covid ne soient pas des vaccins vivants** et les risques théoriques apparaissaient comme peu plausibles, elles avaient été exclues des études cliniques initiales et de ce fait il n'existe pas de données spécifiques les concernant au moment de la mise sur le marché des vaccins. Depuis, des données ont été publiées chez la femme enceinte et allaitante, démontrant la bonne tolérance, l'immunogénicité, et le passage des anticorps dans le sang du cordon et le lait. Des anticorps apparaissent dans le lait de mère dès le 7^e jour. Ceci laisse augurer d'un certain degré de protection des nouveau-nés et des petits nourrissons. Le CRAT n'identifie aucun risque particulier et l'OMS recommande de ne pas interrompre l'allaitement. Une femme allaitante et faisant partie d'un groupe ciblé par la vaccination doit être vaccinée : professionnelles de santé par exemple et/ou des facteurs de risque de Covid-19 grave.

A comme « Allergie »

Les personnes allergiques peuvent-elles se faire vacciner avec ces vaccins contre la COVID-19 et notamment avec ceux à ARNm ? Dans l'immense majorité des cas OUI !!! Comme pour tous les vaccins, ceux à ARNm sont contre-indiqués chez les personnes ayant des antécédents d'**allergie sévère à l'un des composants du vaccin ou en** cas de réaction anaphylactique après la 1^{ère} dose. Du fait de quelques réactions allergiques graves largement médiatisées, la HAS recommande d'éviter le vaccin chez les personnes présentant des antécédents d'allergie graves de type anaphylactique, dans l'attente de données complémentaires. Les réactions allergiques qui ne relèvent pas de l'anaphylaxie ne constituent pas une contre-indication à la vaccination. La Fédération française d'allergologie a précisé que « les antécédents d'allergie ou d'anaphylaxie ne constituent en aucun cas une contre-indication systématique à cette vaccination ». En pratique, l'administration de ces vaccins (comme pour tout autre vaccin) doit être réalisée dans des conditions permettant de gérer une réaction d'hypersensibilité immédiate grave : adrénaline injectable (stylo auto-injecteur ou flacon + seringue) à disposition et observation des personnes vaccinées pendant au moins 15 minutes pour tous les patients et 30 minutes pour les patients à risque.

A comme « Anaphylaxie »

Les vaccins à ARNm semblent provoquer des réactions anaphylactiques (ou anaphylactoïdes) plus fréquentes qu'avec les autres vaccins. En connaît-on les raisons ? Dans la littérature

l'incidence des réactions anaphylactiques au décours d'une vaccination est estimée de 1/500.000 à 1/1.000.000. Aux USA, pour les vaccins Pfizer-BioNTech (Comirnaty®) et Moderna, l'incidence estimée par les CDC est de 1/200.000 à 1/400.000 doses. Comme il n'est pas envisageable que ces réactions immédiates soient dues directement aux ARNm, d'autres composants du vaccin sont suspectés, sans preuve pour l'instant. En effet, dans ces vaccins, l'ARNm très fragile est protégé dans une enveloppe de nanoparticules lipidiques qui lui permettent d'entrer sans être détruit dans les cellules. Ces lipides sont « stabilisés » par des molécules de PEG (polyéthylène glycol) qui recouvrent l'extérieur des nanoparticules. Ces PEG sont déjà présents dans de très nombreux produits cosmétiques et médicaments. Les mécanismes d'anaphylaxie dus au PEG sont peu connus et ne font pas intervenir systématiquement les IgE, mais d'autres immunoglobulines et le complément (c'est pourquoi on parle parfois de réactions "anaphylactoïdes"). Une étude très récente aux USA montre que dans plus de 71% des cas, les réactions anaphylactiques surviennent dans les 15 minutes après l'injection et 86% des cas dans la demi-heure : 80% avaient des antécédents allergiques, un tiers avait déjà fait un choc anaphylactique, Tous ont eu une évolution favorable après traitement adapté (dont il est impératif de disposer).

A comme « Antécédents »

Les patients ayant déjà présenté une COVID-19 doivent-ils être vaccinés ? La réponse est, en période de pénurie de vaccin, NON... dans les 6 mois qui suivent, OUI après ce délai. On savait déjà que la majorité (pas tous) des patients infectés gardait des anticorps au moins 6 mois. Plusieurs études récentes réalisées dans différents pays montrent qu'ils seraient protégés à environ 80-90% au moins sur une période de 6 à 8 mois. De plus, différentes études ont montré qu'une dose de vaccin à ARNm donnait des titres d'anticorps très supérieurs à ceux des sujets naïfs et comparables à ceux des personnes ayant reçu 2 doses. La HAS précise qu'il n'y avait pas lieu de vacciner systématiquement les personnes ayant déjà développé une forme symptomatique de la Covid-19. Aucun risque grave n'étant identifié, elles pouvaient être vaccinées si elles le souhaitaient. Il était recommandé de respecter un délai minimal de 3 mois à compter du début des symptômes et de ne pas vacciner en présence de symptômes persistants. La pénurie de vaccin et les données sur la durée de protection après infection naturelle ont fait allonger ce délai à 6 mois. Une dose de vaccin, quel que soit l'âge ou la pathologie sous-jacente à l'exception des personnes sévèrement immunodéprimées, suffit.

A comme « AstraZeneca »

Le vaccin AstraZeneca (Vaxzevria®) est-il aussi efficace que les vaccins à ARNm ? Oui sur les formes graves et la mortalité ! Dans plusieurs études versus comparateur, ce vaccin comportant la protéine spike vectorisée sur un adénovirus simien non répliquant a montré une efficacité comprise entre 60 % et 90% ainsi qu'une bonne tolérance. Cette efficacité en apparence moindre que celle des vaccins à ARNm est compensée par des conditions de conservation classique à +2°C - + 8°C permettant son utilisation dans des cabinets médicaux voire dans des pharmacies. De plus, son coût était nettement moindre et il était espéré une plus grande disponibilité ...à terme. Depuis, la large utilisation de ce vaccin en Angleterre et des données d'efficacité en vie réelle en Ecosse, ont montré plusieurs éléments très prometteurs :

- Dès la première dose, l'efficacité sur les hospitalisations pour COVID-19 est similaire à celle du vaccin à ARNm et avoisine les 90%,
- L'efficacité d'une dose du vaccin d'AstraZeneca est similaire à celle d'une dose du vaccin à ARNm de Pfizer-BioNtech à partir de J14 post dose 1.
- Un espacement des deux doses de vaccins à 12 semaines au lieu de 4, augmente l'efficacité, Par contre chez les sujets jeunes, la réactogénicité générale (syndromes pseudo-grippaux) du vaccin, assez forte, invite à prévenir les patients, à accompagner la vaccination d'administration de paracétamol mais ne contre-indique pas la seconde dose. **L'Agence européenne du médicament (EMA) et l'ANSM** ont établi un **lien** entre les **accidents thromboemboliques atypiques graves (thrombose veineuse, thrombose splanchnique, CIVD)** et l'administration du vaccin AstraZeneca.

(voire plus loin à Thrombose). L'OMS comme l'EMA ne remettent cependant pas en cause le rapport bénéfice risque de ce vaccin. La France limite son usage aux plus de 55 ans, le Royaume Uni aux > 30 ans, d'autres pays aux > 60 ans ; rares sont ceux qui ont interrompu la vaccination par ce vaccin à ce jour. Nous vous conseillons la lecture du document de l'université de Cambridge qui donne une approche visuelle du **rapport bénéfice/risque du vaccin AZ en fonction de l'âge**, dans les 4 mois qui suivent l'administration du vaccin. Pour les personnes de < 55 ans ayant reçu une 1^{ère} dose d'AZ, la HAS recommande une 2^e dose **par vaccin à ARNm**, 12 semaines après la 1^{ère}. Bien qu'utilisant des technologies différentes, ces deux types de vaccin conduisent à la production de la protéine S du SARS-CoV-2, contre laquelle est dirigée la réponse immunitaire. Cette technique, qui consiste à administrer un vaccin différent à la 2^{ème} injection de celui utilisé pour la 1^{ère}, porte le nom de « *Prime-Boost* » hétérologue et est susceptible de donner des résultats d'immunogénicité au moins égaux au «Prime-Boost» homologue. Cela semble être le cas pour la séquence vaccination AstraZeneca puis vaccin à ARNm 2 mois après.

25/05/21

A comme « Auto-immunité »

Pour la vaccination COVID, que conseiller à nos patients avec maladies auto-immunes (SEP, Lupus...) avec ou sans immunosuppression, ou qui ont eu un Guillain Barré ? A ce jour, aucun signal d'induction ni d'exacerbation plus fréquente de maladie auto-immune n'a été identifié après vaccination. Ainsi, la vaccination pour ces patients vulnérables (sous réserve d'une immunosuppression permettant d'espérer une protection au moins partielle) est recommandée.

B

B comme « Bras Covid »

Une de mes patientes a présenté, un peu plus d'une semaine après l'administration d'un vaccin à ARNm, une rougeur et une inflammation marquée au niveau du site de l'injection. Peut-on lui administrer la deuxième dose ? Oui, depuis quelques jours ont été rapportés des « gros bras » apparaissant une semaine après l'injection d'un vaccin à ARNm. Il s'agit d'une réaction d'immunité cellulaire retardée survenant en moyenne 10 jours après la vaccination, confirmée par des biopsies et disparaissant en moins d'une semaine. Ces patients ont été revaccinés sans aucune réaction lors de la deuxième dose ou une réaction pas plus importante. Ce n'est donc pas une contre-indication à la deuxième dose.

C

C comme « Coagulation »

De nombreux patients âgés ou ayant des facteurs de risque pour les formes graves de la COVID-19, premiers candidats à la vaccination, sont sous anticoagulants. Doit-on les vacciner contre le SARS-CoV-2 comme cela est indiqué, par voie intramusculaire (IM) ou par voie sous cutanée (SC) ? Classiquement, on ne fait pas d'IM aux patients sous anticoagulants ou présentant des troubles de l'hémostase du fait du risque d'hématome et d'hémorragie. Cela ne doit pas s'appliquer aux vaccins. En effet, les volumes à injecter sont faibles (0,5 ml généralement, 0,3 ml pour le vaccin PFIZER-BioNTech) et plusieurs études ont montré que la vaccination IM dans le deltoïde associée à une compression prolongée, est bien tolérée chez les patients sous anticoagulants. Par contre, la voie sous cutanée expose à une moins bonne immunogénicité (en particulier chez les sujets âgés) et à une augmentation de la réactogénicité locale. (*Evans DI BMJ. 1990;300:1694-5. Raj G Arch Intern Med. 1995;155:1529-31. Delafuente JC Pharmacotherapy. 1998;18:631-6. Casajuana J BMC Blood Disord. 2008;8:...biblio non exhaustive*). Enfin, les études cliniques d'immunogénicité et d'efficacité ayant conduit aux AMM ont été réalisées par voie IM. Donc en pratique : ne pas renoncer à une vaccination IM en raison d'une anticoagulation, **les vaccins inactivés peuvent et doivent être administrés par voie IM, seuls** les vaccins viraux vivants (ROR, Fièvre Jaune, Varicelle, Zostavax®) peuvent continuer à être injectés par voie SC.

Pour les vaccins COVID-19, bien qu'il n'existe aucune donnée pour ce type de patients, les réactions locales relativement marquées (pouvant inquiéter certains...) risquent d'être fortement augmentées, **la voie IM paraît donc particulièrement adaptée**. Les précautions sont simples :

- toujours vacciner dans le deltoïde (c'est plus facile à surveiller et à comprimer)
- utiliser une aiguille longue et fine (les aiguilles oranges et d'une longueur de 40 mm sont parfaites)
- comprimer plusieurs minutes (>2') sans masser ni frotter
- surveiller la zone au décours.

C comme « Conservation »

Peut-on savoir la durée de conservation des vaccins contre la COVID-19 ainsi que les volumes à injecter et leur présentation ? Le tableau résume les principales caractéristiques.

	Présentation	Conservation
Pfizer-BioNTech Comirnaty®	Multidoses : (5 doses) jusqu'à 6 voire 7 doses 0,3 ml/dose	-70°C et un mois entre 2-8°C
Moderna	Multidoses : (10 doses jusqu'à 11 doses) 0,5 ml/dose	-25 -15°C et 30 jours entre 2-8°C. Il devrait être disponible chez les médecins et pharmaciens début juin
Astra Zeneca Vaxzevria®	Multidose : (10 doses), jusqu'à 12 0,5 ml/dose	2-8°C 6 mois
Johnson&Johnson Janssen Vaccine	Multidose : 5 doses 0,5ml/dose	2-8°C 3 mois

C comme « Contre-indication »

En dehors de l'anaphylaxie à une dose précédente de vaccin ou à un composant du vaccin, pour qui la vaccination COVID-19 ARNm est-elle contre-indiquée ?). Personne, ni les femmes enceintes ou allaitantes, ni aucune pathologie sous-jacente ne représente une contre-indication.

Des antécédents thromboemboliques chez des sujets de plus de 55 ans sont-ils des contre-indications aux vaccins AstraZeneca ou Johnson&Johnson ? Non ! Les thromboses atypiques (cérébrales, splanchniques, diffuses) associées à une thrombopénie et induites par ces vaccins sont dues à des phénomènes auto-immuns proches des thrombopénies à l'héparine et n'ont rien à voir avec les thromboses habituelles. Ce ne sont donc pas des contre-indications à ces vaccins. Cependant si les patients sont inquiets, il ne faut pas faire preuve de rigidité.

25/05/21

C comme « Couverture vaccinale »

Quelle couverture vaccinale faut-il atteindre pour nous permettre de vivre à nouveau « normalement » ? Les épidémiologistes de l'Institut Pasteur ont développé des modèles mathématiques pour étudier l'impact de la vaccination anti-Covid-19 sur l'épidémie. En tenant compte du fait que le variant "britannique" est 60 % plus transmissible que le virus historique et que les vaccins sont efficaces à 80 % contre l'infection (y compris asymptomatique), pour que le nombre d'hospitalisations Covid-19 ne dépasse pas 1000 admissions journalières et pour qu'un relâchement complet des mesures barrières soit envisageable à l'automne 2021, il faudra que plus de 90 % des adultes soient vaccinés. Si la couverture vaccinale chez les adultes est insuffisante, la poursuite de la circulation virale attendue chez les enfants contribuera à l'infection des adultes non protégés et à la prolongation de l'épidémie généralisée. En envisageant la vaccination des adolescents puis des

enfants, la vaccination de 60-69 % des moins de 65 ans et de 90 % des 65 ans et plus pourrait permettre de revenir à une vie normale, sans mesures barrières.

25/05/21

D

D comme « Délai »

Des patients âgés ou ayant des facteurs de risque sont susceptibles de recevoir d'autres vaccins (Grippe, Zostavax®, Prevenar13® et ou Pneumovax®). Quel délai doit-on respecter entre les vaccins COVID-19 et les autres vaccins ? En principe, tous les vaccins non-vivants peuvent être réalisés le même jour ou avec n'importe quel intervalle de temps. En l'absence de données spécifiques et pour faciliter la surveillance en pharmacovigilance des vaccins COVID-19, il avait été recommandé : 1) De ne pas administrer d'autre vaccin entre les deux doses. 2) De respecter un délai d'au moins 2 semaines après la seconde dose. En pratique, il est rare qu'il soit urgent d'administrer les vaccins cités plus haut et ils peuvent donc être décalés. Par exemple, entre le Prevenar13® et le Pneumovax®, le délai minimal de 2 mois peut être prolongé de plusieurs semaines, voire mois. En cas de nécessité de vaccination urgente imposée par une contamination récente (rage, tétanos, hépatites...) il n'y a pas de contre-indication réelle, d'autant plus qu'après plusieurs centaines de millions de doses administrées, aucun signal de pharmacovigilance (hormis pour le vaccin d'AstraZeneca) n'a été noté avec les vaccins anti-COVID-19 et aucun nouveau signal ne devrait apparaître.

D comme « Dette immunitaire »

La pandémie actuelle a imposé des mesures d'hygiènes (distancement, masques, lavages des mains, réductions du nombre de contacts...) qui ont permis de limiter la transmission du SARS-CoV2. Elles ont aussi freiné la propagation d'autres pathogènes. Ainsi le nombre de consultations pour pathologie infectieuse pédiatrique a diminué drastiquement, non seulement pendant les phases de confinement mais aussi après malgré une reprise scolaire quasi normale. Les pathologies concernées sont nombreuses. Il s'agit de pathologies courantes comme les gastro-entérites notamment à Rotavirus, les bronchiolites à VRS, les varicelles, les otites...mais aussi de pathologies plus graves comme les infections invasives à pneumocoques ou à méningocoques. Ceci n'est pas étonnant car les modes de transmission sont les mêmes (grosses gouttelettes et mains) avec pour certaines d'entre elles comme la grippe des R₀ bien inférieurs au SARS-CoV-2. Cet effet collatéral positif à court terme est très appréciable car il a évité les habituels pics épidémiques avec sa surcharge accrue des recours aux urgences hospitalières pendant la pandémie Covid. Cependant ces infections, le plus souvent virales de la petite enfance, sont quasiment obligatoires dans les premières années de vie et cette privation immunitaire pourrait avoir à distance des conséquences négatives sur le développement immunitaire des enfants avec d'une part une diminution de l'entraînement de l'immunité innée conduisant à une « dette immunitaire » constituée (risque d'épidémies plus importantes) et d'autre part un retour en grâce de la théorie hygiéniste. Certains de ces virus (rotavirus, varicelle) ou bactéries (méningocoques B et ACYW) pourraient bénéficier de la protection de vaccins non encore inclus dans le calendrier vaccinal ou qui avaient été suspendus (rotavirus). La France qui a un des calendriers vaccinaux les moins étayés d'Europe, est probablement moins bien armée pour répondre à ces rebonds épidémiques. Dans les pays en voie de développement, du fait de la baisse des couvertures vaccinales et de la surcharge des systèmes de santé, l'incidence et le poids des maladies comme la tuberculose, la rougeole ou la poliomyélite risquent d'augmenter. Même en France, le retard vaccinal créé par le premier confinement n'a pas été résorbé en 2020, et une dette de vaccination existe, notamment pour la rougeole et la coqueluche.

D comme « Différents vaccins »

Existe-t-il des différences d'efficacité et de tolérance entre les deux vaccins à ARNm ? Non !!! Ces deux vaccins « jumeaux » en termes de conception (vaccin à ARNm, nanoparticules lipidiques, PEG...), présentent tous deux après 2 doses, 95% d'efficacité sur les formes cliniques de COVID-19, et ont le même profil de tolérance. Leurs seules différences portent sur leurs conditions de conservation et leur prix.

D comme « Durée de protection après vaccination »

Combien de temps les vaccins contre la COVID-19 protègent-ils ? L'efficacité du Comirnaty® persiste à un excellent niveau déjà jusqu'à plus de 6 mois: les résultats du suivi de la cohorte de patients inclus dans l'étude pivot retrouvent 91.3% d'efficacité (CI : 89.0, 93.2) avec 850 infections symptomatiques prouvées dans le groupe placebo et 77 dans le groupe vacciné.

E

E comme « Échec de vaccination »

Que faudra-t-il proposer aux patients qui, malgré une première dose de vaccin, ont fait une COVID-19 ? Il n'y a pas de réponse fondée sur des preuves. Après une dose de vaccin, si dans les 10 premiers jours aucune protection n'est observée, après ce délai, le taux de protection estimé est supérieur à 80% (avec des intervalles de confiance étroit) : ceci signifie que dans la majorité des cas, ces patients ont été contaminés avant le 7ème jour après la vaccination. L'attitude la plus raisonnable pour eux est de les considérer comme des patients ayant fait la COVID-19. Pour les cas survenant au-delà du 10-12ème jour, il paraît prudent d'une part d'explorer les causes de l'échec (immunité et séquençage de la souche) et d'appliquer la même règle.

E comme « Efficacité »

Quel est le degré de protection conféré par une seule dose de vaccin ? Il faut distinguer les vaccins à ARNm des vaccins vectorisés avec un adénovirus. Dans les deux études de phase 3 des vaccins à ARNm, une protection > 50 % a été observée dans le mois suivant la première dose, mais il faut noter qu'à partir de 10 jours après la première dose (temps nécessaire à la réponse immunitaire primaire pour se mettre en route), le taux de protection vis-à-vis de la maladie COVID-19 est de 86,7 % (IC95% = 68,6%-95,4%). Le délai moyen entre la contamination et les signes cliniques étant en moyenne de 5 jours, on peut penser que l'immense majorité des vaccinés sont protégés d'une contamination dès le 7ème jour après la vaccination. Ces résultats ont été confirmés dans des études d'efficacité en vie réelle, en Israël, Angleterre et Ecosse. Cependant des incertitudes persistent quant à la durée de protection, les taux d'anticorps étant 10 à 100 fois moins élevés après une dose qu'après 2 doses. La vaccination complète avec 2 doses donne une protection de l'ordre de 95 % (Liens [1](#) et [2](#)). Ce qui a été confirmé aussi dans les études en vie réelle. Pour les vaccins avec un adénovirus, les données d'efficacité montrent une protection plus prolongée après la première dose. Ainsi le vaccin Johnson&Johnson est prévu pour être administré en une dose (avec une efficacité sur plusieurs mois de 66%). L'efficacité d'une dose d'AstraZeneca à 3 mois semble se maintenir.

E comme « Effectiveness » (Efficacité en vie réelle)

La vaccination à grande échelle mise en place en Israël et en Grande Bretagne permet de disposer désormais de données sur l'efficacité des vaccins en vie réelle. En Israël, à partir du 7ème jour après la deuxième dose, le vaccin de Pfizer/BioNTech se montre efficace contre la COVID-19 ainsi que pour les infections sans symptôme, des résultats d'ailleurs homogènes pour l'ensemble des classes d'âge. Ceci suggère un effet probable de la vaccination contre la transmission du virus :

- Protection des personnes vaccinées contre une infection asymptomatique : 90% (IC à 95%, 83-94)
- Protection des personnes vaccinées contre une infection symptomatique : 94% (IC à 95%, 87-98)
- Protection des personnes vaccinées vis-à-vis d'une hospitalisation : 87% (IC à 95%, 55-100)
- Protection des personnes vaccinées vis-à-vis d'une maladie sévère : 92% (IC à 95%, 75-100)

Les études réalisées au Royaume-Uni ont par ailleurs évalué l'efficacité des vaccins d'AstraZeneca et de Pfizer chez les personnes âgées de plus de 65-70 ans, vis-à-vis des hospitalisations^{3,4}. Un mois après la première dose, elle est de l'ordre de 73 à 85 % selon ces études et s'avère comparable pour les 2 vaccins. Cette donnée est d'autant plus précieuse qu'elle renseigne sur la persistance du même

degré d'efficacité contre le variant dit « anglais », qui était majoritaire dans ces deux études et l'est désormais aussi sur le territoire français.

E comme « Enfant »

Pourquoi les enfants n'ont-ils pas été inclus dans les études et dans les recommandations vaccinales contre le SARS-CoV-2 ? Pour de deux raisons :

1) Ils présentent beaucoup moins souvent de symptômes que les adultes et encore moins souvent de formes graves ;
2) Ils sont moins contaminés et moins contaminants ; à l'évidence, ils jouent un rôle mineur dans la dynamique de la pandémie. Cependant des syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques (MIS-C ou **PIMS**) proches de la maladie de Kawasaki et des COVID longs ont été rapportés. La preuve de l'effet sur la transmission donc sur l'immunité de groupe étant maintenant apportée et que les données de sécurité seront mieux établies, ils feront aussi partie des cibles de la vaccination. Des données récentes chez les adolescents de 12-15 ans vaccinés avec le vaccin Pfizer-BioNTech sont encourageantes. Cependant, dès maintenant, la vaccination peut être discutée pour de très rares enfants à très haut risque de formes graves (déficit en interféron, greffés...). Dans le monde, déjà des milliers d'enfants porteurs de facteurs de risque, ont reçu à ce jour, le vaccin de Pfizer-BioNTech sans effet indésirable notable. Pfizer-BioNTech et Moderna ont annoncé qu'ils commençaient des études cliniques chez l'enfant (dès l'âge de 6 mois).

E comme « Erreur d'administration »

Un professionnel de santé s'est aperçu en fin de séance de vaccination qu'il avait administré à 10 patients, 0,1 ml au lieu de 0,5 ml du vaccin AstraZeneca. Quelle doit être la conduite à tenir ? 1) D'abord et avant tout : **déclarer ce cas en pharmacovigilance**. 2) D'une façon générale pour les autres vaccins, lorsqu'une dose incomplète a été administrée, la règle est de **refaire une injection** d'une dose complète le plus tôt possible sans tenir compte de la fraction injectée. 3) Pour les vaccins d'AstraZeneca, plusieurs arguments sont à prendre en compte :

- Dans le dossier déposé à l'EMA et dans la publication du Lancet, la dose de 0,25 ml semblait être aussi efficace (voire plus, chez les sujets jeunes) que la dose de 0,5 ml, mais il n'y a pas de donnée avec 0,1 ml.
- L'effet rappel de la deuxième dose de ce vaccin paraît plus efficace à la fois immunologiquement et cliniquement lorsque l'espacement entre les deux doses est de 11-12 semaines au lieu de 4-6 semaines. Une des hypothèses soulevées est que des taux d'anticorps élevés contre les autres antigènes de l'adénovirus induits après la 1ere dose vaccinale diminuent la quantité de virions disponibles pour rentrer dans les cellules et exprimer l'antigène du spike.
- **En pratique, si l'erreur a été constatée immédiatement, il faut convoquer les patients le plus tôt possible et leur administrer une dose entière.** Si au contraire, on est à plus de 7 jours de l'injection (quand les anticorps commencent à apparaître) ils pourraient diminuer l'effet de cette deuxième dose. Dans ce cas, il nous semble raisonnable de proposer une autre vaccination dans un mois avec un vaccin ARNm pour ne pas créer de phénomène d'interférence. Exceptionnellement, une sérologie quantitative spécifique dosant les anti-spikes post vaccinaux (avant et un mois après la première dose de vaccin à ARNm) pourrait contribuer à comprendre.

F

F comme « Fait d'être Vacciné »

Le fait d'être vacciné diminue-t-il le risque de transmission en cas d'échec vaccinal ? OUI !!!

Plusieurs études avaient montré qu'être vacciné réduisait le risque d'être infecté mais ne l'éliminait pas. Peu d'études avaient évalué l'impact direct de la vaccination sur le risque de transmission si la personne vaccinée développait malgré-tout la Covid-19. Une étude anglaise a évalué ce risque en comparant plus de 57 000 contacts de 24 000 ménages dans lesquels un cas confirmé en laboratoire avait été identifié chez une personne vaccinée, avec près d'un million de contacts de cas positifs chez

des personnes non vaccinées. Les individus qui sont infectés 3 semaines après avoir reçu une dose du vaccin de Pfizer-BioNTech ou du vaccin d'AstraZeneca étaient entre 38 % et 49 % moins susceptibles de transmettre le virus à leurs contacts vivant sous le même toit que ceux qui n'étaient pas vaccinés. La protection a été observée à partir de 14 jours après la vaccination, avec des niveaux de protection similaires quel que soit l'âge des cas ou celui des contacts. Le domicile est un lieu à haut risque de transmission ; cette étude fournit des preuves de l'impact des vaccins sur la prévention de la transmission. Des résultats similaires peuvent être attendus dans d'autres contextes présentant des risques de transmission similaires, tels que les logements partagés, les ehpad ou les prisons.

25/05/2021

G

G comme « Grossesse »

Peut-on vacciner avec les vaccins à ARNm pendant la grossesse ? Oui !!! La grossesse est même devenue une indication. Les femmes enceintes avaient été exclues de principe, comme pour tous les nouveaux médicaments des études cliniques initiales et de ce fait il n'existe pas de données spécifiques les concernant. Depuis, des données ont été publiées, démontrant d'une part le risque accru de complications, de passages en soins intensifs, de décès dans le troisième trimestre de grossesse et d'autre part, la bonne tolérance, l'immunogénicité, et le passage des anticorps dans le sang du cordon et le lait de mère. Ceci laisse augurer d'un certain degré de protection des nouveau-nés et des petits nourrissons. Le mécanisme des vaccins à ARNm rend peu probable qu'ils présentent un risque particulier pour les femmes enceintes : il ne s'agit pas de vaccins vivants et ils sont rapidement dégradés par les processus cellulaires normaux, sans entrer dans les noyaux. Dans différents pays plus avancés que l'Europe en termes de vaccination contre la COVID (Israël, Angleterre, USA), aucun signal de pharmacovigilance n'a été détecté.

Il est désormais démontré que les femmes enceintes présentant une Covid-19 symptomatique sont plus à risque d'être admises en soins intensifs (x3) et de décéder (x1,7) (<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6944e3-H.pdf>). Dans cette étude, les risques étaient majorés par l'âge (plus de 35 ans) ou l'existence d'une maladie cardiovasculaire.

Le CNGOF et le GRIG plaident pour un élargissement aux femmes enceintes en privilégiant les vaccins ARNm à partir du 2^e trimestre de la grossesse. En effet, ces vaccins étant assez réactogènes, il est probablement inutile de déclencher ce type de phénomène en début de grossesse sans étude clinique spécifique chez la femme enceinte. Le comité d'orientation de la vaccination vient de recommander de vacciner toutes les femmes enceintes à partir du 2^{ème} trimestre. Si une femme enceinte a mal toléré sa 1^{ère} dose de vaccin, il est conseillé de différer la 2^{ème} après la fin de la grossesse. Si une 1^{ère} dose a été administrée alors que la grossesse était méconnue, il n'existe aucun élément inquiétant à ce jour pour la mère et pour l'enfant à naître. Enfin, il n'y a aucun délai à respecter entre une vaccination contre la Covid-19 et le début d'une grossesse.

H

H comme « Hygiène »

Le fait d'être vacciné permet-il de ne plus respecter les mesures barrières ? Non, pas tant que le taux de couverture vaccinale reste faible ! De plus, il existe encore des incertitudes quant à l'effet protecteur des vaccins vectorisés avec un adénovirus contre les formes asymptomatiques, et l'émergence des variants doit au contraire faire renforcer les mesures d'hygiène. Le CDC précise déjà cependant que les gens ayant reçu 2 doses de vaccins à ARNm peuvent dès maintenant se rencontrer en petit comité de personnes vaccinées, reprendre des activités sportives en salle...

I

I comme « Immunité post-vaccinale ou post infectieuse »

Pourquoi l'immunité post-vaccinale serait-elle meilleure que l'immunité post-infectieuse d'un COVID fait en 2020 ? L'infection COVID-19 induit une immunité très variable, dépendant des organes touchés et de la sévérité. Par exemple, une infection essentiellement ORL peut n'induire que peu ou pas d'IgG (la présence des IgA sur les muqueuses ne dépassant pas quelques mois), l'immunité étant généralement plus forte après COVID grave/prolongé. L'immunité induite par les vaccins ARN messager est bien plus **homogène** : les dernières nouvelles d'Israël ([ICI](#)) montrent ainsi, ≥ 14 jours après la 2^e dose, des taux d'**efficacité très élevés avec des intervalles de confiance très étroits** contre les décès (96.6% (95.1-97.6), les cas sévères ou critiques (97.9% (97.5-98.3), les hospitalisations (97.5% (97.1-97.9), les cas symptomatiques (97.6% (97.4-97.9) et même les infections asymptomatiques (94.1% (93.5-94.6).

I comme « Immunodéprimés »

Les patients greffés ou insuffisants rénaux ont-ils une réponse immunitaire suffisante ?

Non !!! Deux études ont été réalisées chez 242 greffés rénaux et 436 greffés d'organe solide, 20 à 28 jours après la première dose d'un vaccin ARN (Moderna ou Pfizer) : les anticorps anti spike n'étaient détectables que chez 10.8% et 17% des [patients](#). Les éléments impactant positivement la réponse étaient une plus faible dose d'immunosuppresseurs, l'ancienneté de la greffe et l'absence d'utilisation d'anti-métabolite. Ces données soulignent l'importance de ne pas espacer chez les patients sévèrement immunodéprimés la deuxième injection de vaccin à ARNm au-delà de 28 jours, compte tenu du faible taux de réponse après la première dose chez les patients greffés. De plus, les **dernières recommandations officielles** précisent que l'injection d'une 3^{ème} dose de vaccin à ARNm est nécessaire pour les personnes sévèrement immunodéprimées (transplantés d'organes solides, transplantés récents de moelle osseuse, patients dialysés, patients atteints de maladies auto-immunes sous traitement immunosuppresseur fort de type anti-CD20 ou anti-métabolites). Cette 3^{ème} injection doit intervenir 4 semaines au moins après la deuxième dose, et dès que possible pour les personnes qui auraient déjà dépassé ce délai.

I comme « Immunosuppresseurs »

Les traitements immunosuppresseurs contre-indiquent-ils les vaccins à ARNm ou vectorisés par un adénovirus ? Non ! Il ne s'agit pas de vaccins vivants. On peut craindre cependant une moindre immunogénicité-efficacité chez les patients recevant ce type de traitement mais le vaccin sera toujours probablement plus efficace que l'absence de vaccination. Des données montrant une très faible immunogénicité chez les transplantés d'organes et les dialysés sont maintenant disponibles, nécessitant de vacciner l'entourage et des stratégies renforcées (une 3^e dose devrait être recommandée très prochainement).

I comme « Indien »

Faut-il s'inquiéter des variants indiens ? La réponse est OUI et non. [Les variants dits "indiens"](#) font désormais partie des « variants préoccupants » ou « VOC » pour l'OMS, [Santé publique France](#) et le [CNR virus des infections respiratoires](#). Plusieurs variants ont émergé en Inde à partir d'octobre 2020. Appartenant au lignage B.1.617 (divisé en 3 sous-lignages B.1.617.1/2/3 et autrement désigné 20A/452R.V3), ils représentent maintenant la majorité des souches circulantes dans ce pays et se sont répandus dans plus de 40 pays du globe. Le variant B.1.617.2 a particulièrement été identifié au Royaume-Uni, d'abord chez des voyageurs en provenance du sous-continent indien, mais maintenant dans le cadre d'une diffusion communautaire de ce variant à Londres et dans le nord-ouest du pays ; et dans une moindre mesure aux USA, en Europe... Au 11/05/21, une vingtaine de clusters étaient identifiés en France, presque toujours en lien avec des voyageurs revenant d'Inde. Ces variants dits « indiens » ont en commun les mutations D614G, L452R et P681R dans la protéine S, les 2 premières augmentant l'affinité du virus pour le récepteur des cellules hôtes, ACE2, et la 3^{ème} semblant faciliter la fusion entre le virus et la cellule hôte. Ces mutations expliquent ainsi la transmissibilité augmentée de ces variants. Les variants B.1.617.1 et .3 portent en outre la mutation E484Q, proche de la mutation E484K responsable de l'échappement immunitaire des variants dits « sud-africain » et « brésilien ».

Pour autant, plusieurs études disponibles en préprint montrent que l'impact de ces mutations sur le pouvoir neutralisant des anticorps générés par une ancienne infection ou par les vaccins ARN est moindre que ce qui est observé avec les variants dits « sud-africain » et « brésilien ». On peut donc espérer que l'impact de ces variants sera limité en termes d'échappement immunitaire post-infection ou post-vaccinal. Les modèles animaux montrent que les lésions pulmonaires induites par ces variants sont plus sévères, mais ce n'est pas directement extrapolable à l'homme et des études sur la sévérité de la maladie chez l'homme sont en attente. Enfin, les mutations de ces variants n'impactent pas les résultats des tests de diagnostic.

25/05/21

I comme « Interchangeabilité »

Les vaccins disponibles sont-ils interchangeables ? Au départ NON, car aucune donnée n'était disponible pour cette interchangeabilité et tout schéma vaccinal commencé avec un vaccin devait (si les vaccins sont disponibles) être continué avec le même : c'est ce schéma qui a été validé par les études cliniques et l'AMM. Cependant les vaccins à ARNm étant très proches, ils sont considérés maintenant comme interchangeables. Enfin des études d'interchangeabilité, plutôt des études de combinaisons de vaccins ou de stratégie de vaccination hétérologue entre les vaccins à ARNm et vectorisés ont été réalisées au Royaume Uni et dans différents pays. En Allemagne comme en France, on propose aux sujets de moins de 55 ans vaccinés par une dose de vaccin AZ de recevoir la 2^e dose avec un vaccin ARNm 12 semaines plus tard. Cette technique, qui consiste à administrer en rappel un vaccin différent de celui utilisé pour la primovaccination a été utilisée pour d'autres vaccins en pathologie expérimentale porte le nom de « Prime-Boost » hétérologue et donne des résultats d'immunogénicité dans certaines circonstances, au moins égaux au Prime-Boost homologue qui correspond. Une étude espagnole récente confirme pour le SARS-CoV-2 que la succession vaccin AstraZeneca puis Pfizer-BioNTech deux mois après, confère une excellente immunogénicité. Cependant, il faut noter que l'administration d'un autre vaccin contre la COVID en deuxième dose peut s'accompagner d'une augmentation de la réactogénicité immédiate à ce deuxième vaccin.

Que faire comme rappel a des patients vaccinés à l'étranger par le vaccin Sputnik. Les vaccins Sputnik sont des vaccins vectorisés sur deux adénovirus humains modifiés non-répliquant : adénovirus 26 pour la première dose (comme le vaccin Johnson&Johnson) et adénovirus 5 pour la deuxième, pour éviter un éventuel effet « blunting ». Les données d'efficacité publiées dans le Lancet sont excellentes. Il n'y a pas de donnée spécifique pour une interchangeabilité de ce vaccin avec les autres. Mais les données dont nous disposons pour le vaccin AstraZeneca (lui aussi vectorisé sur un adénovirus) suivi d'un vaccin à ARNm deux mois après laissent penser qu'une seule dose de vaccin à ARNm sera suffisante.

Que faire comme rappel a des patients vaccinés à l'étranger par le vaccin Sinofarm ? Le vaccin chinois Sinofarm est un vaccin inactivé entier. Aucune donnée d'efficacité ou d'effectiveness n'a été publiée dans une revue internationale. Il n'y a pas de donnée spécifique pour une interchangeabilité de ce vaccin avec les autres. Il semble plus prudent de ne pas tenir compte de cette dose est de pratiquer dans les délais habituels deux doses de vaccin à ARNm.

25/05/2021

I comme « Intervalles entre les doses »

Quel délai doit-on respecter entre 2 doses de vaccins ? Quand l'approvisionnement des vaccins sera suffisant, il faudra respecter les délais recommandés par l'AMM car ce sont ces schémas qui ont été validés par des études cliniques : 3 à 4 semaines pour les vaccins à ARNm. Une souplesse de quelques jours sera acceptable, toujours en reculant la date de la deuxième dose et jamais en l'avancant. En période d'approvisionnement difficile, le délai entre deux doses peut, d'après l'ANSM et la HAS, être porté jusqu'à 6 semaines. Retarder (un peu) la deuxième dose pourrait permettre de vacciner un peu plus de gens car l'approvisionnement en vaccins devrait être croissant dans les

prochaines semaines ou mois. De plus, 10 j après la première dose, le taux de protection est estimé pour le vaccin Pfizer-BioNTech à plus de 80%. Néanmoins, l'administration de la deuxième dose dans un délai raisonnable est nécessaire car les taux d'anticorps après 2 doses sont 10 à 100 fois plus élevés et des incertitudes sur la durée de protection persistent. Pour le vaccin AstraZeneca, un délai de 12 semaines entre les deux doses semble augmenter l'efficacité par rapport à un délai de moins de 6 semaines.

I comme « Israël »

Existe-t-il déjà des données confirmant l'efficacité sur le terrain (effectiveness) des vaccins contre la COVID-19 ? Oui, en Israël où plus des 2/3 de la population « adulte » est déjà vaccinée, les résultats d'effectiveness (efficacité en vie réelle) du vaccin de Pfizer-BioNTech confirment totalement les résultats des études ayant conduit à l'AMM. les dernières nouvelles d'Israël ([ICI](#)) montrent ainsi, ≥ 14 jours après la 2^e dose, des taux d'**efficacité très élevés avec des intervalles de confiance très étroits** contre les décès (96.6% (95.1-97.6), les cas sévères ou critiques (97.9% (97.5-98.3), les hospitalisations (97.5% (97.1-97.9), les cas symptomatiques (97.6% (97.4-97.9) et même les infections asymptomatiques (94.1% (93.5-94.6).

J

J comme « Janssen » (ou Johnson&Johnson)

J'ai entendu dire qu'un vaccin contre la COVID-19 avait démontré une bonne efficacité en une seule dose ? Oui, Janssen vaccins (ou Johnson&Johnson) a obtenu l'AMM aux Etats Unis et en Europe, pour un vaccin vectorisé sur un adénovirus (ad26) humain peu répandu et sans pouvoir pathogène connu non répliquant. Il est disponible en France depuis quelques jours et recommandé chez les sujets de 55 ans et plus. Dans une étude [comparative versus placebo](#) comportant près de 40.000 patients, l'efficacité à 28 jours après une seule dose était de 66.9% (IC95% = 59.0-73.4) pour toutes les formes de COVID et de 85.4% (IC 95% = 54.2-96.9) pour les formes graves, le tout avec une tolérance acceptable. L'efficacité contre les infections asymptomatiques a été estimée à 65,5% (IC95% = 39.9-81.1). Ce vaccin administrable **en 1 seule dose** autorise une **conservation** de plusieurs mois entre 2°C et 8°C **comme les vaccins habituels**. Une partie de l'étude ayant été réalisée en Afrique du Sud, une efficacité clinique a été démontrée pour les variants sud-africains : 64% pour les formes cliniques habituelles, et 81,7% pour les formes graves. Le risque de syndrome thrombose-thrombopénie induite par la vaccination (TTIV) a été particulièrement surveillé et a justifié une pause dans son utilisation aux Etats-Unis, le premier pays occidental à l'administrer. Le C.D.C. a retrouvé 28 cas sur près de 0 millions de vaccinés : l'immense majorité des cas (22/28) concernent des femmes, 18 d'entre elles avaient moins de 50 ans. Le risque global de développer un TTIV est extrêmement faible paraissant inférieur au vaccin AZ : 1/300.000 au global, environ 1 cas/100.000 chez les femmes âgées de 18 à 49 ans. Depuis le 24 Avril 2021, ce vaccin est de nouveau autorisé aux [Etats-Unis](#).

K

K comme « Kawasaki » (PIMS, MIS_C)

Doit-on s'inquiéter d'une augmentation des syndromes de Kawasaki « like » PIMS ou MIS-C (Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome **ou Multisystem inflammatory syndrome in children) chez les enfants recevant le vaccin COVID-19 ?** L'une des raisons pour lesquelles on effectue des essais de vaccins chez les enfants est de s'assurer qu'ils n'ont pas d'effets secondaires spécifiques à la pédiatrie. Des cas de PIMS survenant également chez les jeunes adultes, le renforcement actuel de la pharmacovigilance (plus d'un milliard de personnes ont été vaccinées) aurait permis de repérer une problématique si elle existait. Il n'y a pas de biomarqueur connu pour prédire une réponse immunitaire qui mène au PIMS. L'hypothèse la plus probable est que la protection contre la COVID-19 protègera également contre ces syndromes.

25/05/2021

M

M comme « Mutation »

Les mutations du virus (en particulier les variants) peuvent-elles affecter l'efficacité des vaccins SARS CoV-2 ? Il est hautement probable que des mutations puissent à un moment ou à un autre toucher des régions de la spike qui compromettent aussi l'immunité vaccinale. Les données fournies par les firmes sur la capacité des sérum de sujets vaccinés à inhiber les variants anglais et sud-africain sont très rassurantes pour le premier, discordantes pour le second et modestes pour le variant brésilien. De plus, les premiers résultats communiqués pour le vaccin Janssen, confirment une efficacité clinique sur différents variants dont le sud-africain. Les études de phase 2/3 de Novavax et Janssen, qui ont été en partie réalisées en Afrique du Sud et au Brésil alors que les variants y étaient déjà présents, montrent une perte d'efficacité clinique relativement limitée. Novavax rapporte une efficacité vaccinale de 89 % (IC95% 75-95) dans un essai de phase 3 incluant 15 000 participants au Royaume-Uni, le variant 20I/501Y.V1 représentant alors plus de 50 % des souches individualisées ; et une efficacité de 60 % (IC95% 20-80) dans un essai de phase 2b mené en République d'Afrique du Sud où le variant 20H/501Y.V2 était très majoritaire (<https://ir.novavax.com/node/15506/pdf>). Leurs données suggèrent en outre qu'un antécédent d'infection protège incomplètement contre une réinfection symptomatique par ce variant.

Janssen rapporte une efficacité en [Afrique du Sud \(ou le variant sud-africain prédominait\)](#). Les laboratoires développant les vaccins à ARNm ont précisé qu'ils avaient la possibilité de modifier, en quelques semaines seulement, les ARNm de leurs vaccins pour y inclure les variants. Les essais ont démarré avec ces vaccins spécifiquement adaptés aux variants.

M comme « Myocardite »

Les vaccins à ARNm augmentent - ils le risque de myocardite ? Plusieurs cas de myocardite ont été rapportés dans différents pays (Israël, USA, France) au décours de la vaccination contre le SARS-CoV-2. Le comité de surveillance sur la sécurité des vaccins du CDC dans sa session du 17 Mai 2021 a étudié plusieurs dizaines de cas. Le comité a conclu qu'il y a, à ce jour, relativement peu de cas et que l'incidence ne semble pas sensiblement différente de ce qui était attendu. Cependant, ces cas semblent se produire : principalement chez les adolescents et les jeunes adultes, plus souvent chez les hommes que chez les femmes, plus souvent après la dose 2 que la dose 1, et généralement dans les 4 jours suivant la vaccination. La plupart des cas semblent être bénins, et le suivi des cas est en cours.

25/05/21

O

O comme « Orage »

La réaction immunitaire induite par cet ARNm peut-elle aller jusqu'à l'orage cytokinique chez certains vaccinés ? Non !!! La réaction immunitaire à une infection virale ou bactérienne concerne le plus souvent, non un antigène (comme pour la réponse contre la « spike » induite par les vaccins ARN) mais plusieurs antigènes et elle est bien plus complexe, incluant aussi d'autres mécanismes immunitaires. De plus, la réaction cytokinique induite par l'infection à SARS-CoV-2 survient 2 à 4 semaines après l'infection, or sur les 35.000 vaccinés avec les vaccins Pfizer ou Moderna, aucun n'a présenté dans les 2 mois ce type de réaction...On peut donc être rassuré sur ce point.

P

P comme « Post-exposition »

La vaccination est-elle efficace en post-exposition ? Très probablement non, compte tenu de la période d'incubation courte de la Covid-19 (5 jours en médiane) et du délai entre la 1^{ère} dose vaccinale et la protection conférée par les vaccins (2 à 3 semaines).

P comme « Protection collective »

Les vaccins COVID-19 confèrent-ils une protection collective ? Oui !!! on peut maintenant l'affirmer et l'effet de groupe sera probablement marqué pour les vaccins les plus efficaces. On dispose d'arguments indirects et directs. Pour les arguments indirects : on ne connaît aucun vaccin dirigé contre des virus respiratoires ayant ce niveau d'efficacité qui n'exerce pas d'effet de groupe ; après une maladie COVID, les PCR sont majoritairement négatives et lorsqu'elles sont positives, les charges virales sont souvent très faibles et non contagieuses. Pour les arguments directs :

- Quelques données préliminaires sont issues de l'étude de phase 3 du vaccin à ARNm de Moderna : une PCR a été systématiquement réalisée au moment de la deuxième dose : 39 ont été positives dans le groupe Placebo et 15 dans le groupe qui a reçu une dose de vaccin (efficacité 62%). Ce résultat est rassurant car il a été obtenu après une seule dose (la réponse immunitaire est moins forte qu'après 2 doses). Des données similaires ont été rapportées en vie réelle pour les vaccins à ARNm et pour les autres vaccins.
- 2 semaines après une dose de vaccin à ARNm, la charge virale est, chez la minorité des sujets vaccinés mais encore positifs en PCR (asymptomatique), significativement moins importante que chez des sujets non vaccinés, suggérant une moindre contagiosité.
- En Israël, les données en vie réelle montrent une protection de plus de 90% pour les formes asymptomatiques.
- Enfin une étude anglaise montre que la vaccination des professionnels de santé non seulement les protège, mais aussi de façon significative, protège leur famille.

L'existence de variants dont la contagiosité est plus élevée a pour conséquence la nécessité d'une couverture vaccinale plus élevée pour l'obtention d'une immunité de groupe. Plus une maladie est contagieuse, plus la couverture vaccinale nécessaire à l'arrêt de la circulation du virus est élevée. Pour les variants, il est estimé qu'une proportion de sujets immunisés > 80% sera nécessaire pour obtenir un effet de groupe optimal.

Q

Q comme « Quarantaine »

Si j'ai déjà été entièrement vacciné avec le vaccin COVID-19, dois-je être mis en quarantaine si je suis sujet-contact avec une personne infectée par le SARS-CoV-2 ? Pour le CDC américain Non !!! si vous avez reçu 2 doses. En plus de prévenir la maladie, des données de plus en plus nombreuses montrent que les personnes entièrement vaccinées sont moins susceptibles de présenter une infection asymptomatique et de transmettre le virus. Pour le CDC, la quarantaine n'est pas nécessaire pour les personnes cas-contact asymptomatiques ayant bénéficié d'une vaccination complète lorsque l'exposition au virus survient au moins 2 semaines après la seconde dose. Cependant en cas de contagion intra-familial, le risque de contracter la maladie est plus important et une attitude plus prudente peut être adoptée.

25/05/21

R

R comme « Rappel »

J'ai reçu en consultation une patiente de 60 ans qui a reçu une première injection de vaccin AstraZeneca (AZ) mi-mars. Elle a ensuite présenté des céphalées intenses pendant 3 semaines, ayant motivées deux consultations chez son médecin traitant avec des examens normaux. Elle m'interroge sur le rappel vaccinal, ne souhaitant pas refaire le même vaccin.

Que lui conseiller ? Ces symptômes font partie des effets indésirables attendus, ce qui est particulier pour votre patiente, c'est leur durée : déclarez-le en pharmacovigilance. Ces symptômes ne contre-indiquent pas une deuxième dose, qui est indispensable pour obtenir une protection efficace et durable. Une étude publiée très récemment dans le Lancet comparant la tolérance des schémas hétérologues (mixte), d'une part, confirme que la deuxième dose d'AZ est nettement mieux tolérée que la première et d'autre part, montre que la deuxième dose avec un autre vaccin notamment à ARNm est moins bien toléré que le vaccin AZ quand la première dose a été faite par ce vaccin.

Une patiente de 85 ans a reçu sa première dose de Comirnaty® (vaccin à ARNm de Pfizer BioNTech) en Janvier 2021. Elle a refusé de recevoir sa deuxième dose à la date prévue.

Maintenant, 4 mois après elle accepte de se vacciner. Faut-il lui proposer une ou deux doses ? Une seule dose !!!.

L'ensemble des données en vaccinologie montre que l'espacement des doses ne diminue jamais l'immunogénicité et souvent l'augmente. C'est le cas de ce vaccin : une étude récente montre qu'en Angleterre, chez des sujets de plus de 80 ans, l'espacement à 3 mois des deux doses au lieu de 3 à 4 semaines multiplie par trois le taux d'anticorps. Ceci ne veut pas dire qu'il faut espacer pour tous les patients à 3 mois les deux doses : entre les deux doses les patients sont moins bien protégés quand les doses sont espacées.

Il existe des contradictions entre l'AMM qui précisent que la deuxième dose doit se faire avec le même vaccin et les recommandations de l HAS qui recommande pour les moins de 55 ans de faire un rappel avec un vaccin à ARNm ? Quel rappel faire à un soignant de 32 ans ayant eu une injection de AstraZeneca (AZ et qui avait eu des courbatures et asthénie intense pendant 24 heures ?

Vous avez raison, il y a encore peu de médecine « fondée sur les preuves » pour cette nouvelle maladie pouvant impliquer des schémas alternatifs de vaccination. Cependant, dans un contexte de circulation encore forte du SARS-CoV2 et de variants, on ne peut laisser ce patient avec une seule dose : trop de risques d'efficacité partielle et /ou de courte durée. Le fait de suivre les recommandations officielles de l'HAS protège médico-légalement encore plus que les AMM. D'une façon générale et pour tous les vaccins, il faut éviter l'interchangeabilité car les seules preuves cliniques dont nous disposons dans les premiers mois ou année, ce sont celle des études qui ont conduit à l'AMM et qui ont retrouvé une efficacité globale > 90% pour les vaccins à ARNm et aux environs de 70% pour les vaccins vectorisés avec adénovirus. La question de l'interchangeabilité ne se pose qu'en cas d'effets indésirables ou de rupture d'approvisionnement. Dans ces cas il faut s'appuyer sur quelques principes : d'une part « *Primum non nocere* » et rapport bénéfices/ risques et d'autre part extrapolation à partir d'autres données (notamment d'immunogénicité) connue pour cette maladie ou pour d'autres vaccins.

Pour le premier point (rapport bénéfices/risques). Les accidents thromboemboliques « atypiques » sont reconnus maintenant comme « liés » aux vaccins vectorisés. Ils touchent plus fréquemment les populations les plus jeunes, notamment les femmes les moins à risque de complications de la COVID19. Mêmes si ces événements sont rapportés essentiellement après la première dose, la majorité des pays Européens (qui ont d'autres alternatives vaccinales avec des vaccins à ARNm) ont limité les indications de ces vaccins aux plus de 55 ou 60 ans et décidé de ne pas poursuivre avec le même vaccin pour les plus jeunes. Ce n'est pas le choix de l'OMS (qui doit donner un avis pour le monde entier : les vaccins vectorisés sont moins chers et n'ont pas besoin de congélateur) ou de l'Angleterre (qui a commandé majoritairement de l'AZ et qui continue à faire la seconde dose avec le même vaccin). Il est vrai qu'il y a encore peu de données sur le risque de thrombose et la deuxième dose d'AZ chez des sujets jeunes. Il faut noter qu'une étude Anglaise récente montre que le taux de réactions immédiate locales ou générales bénignes sont plus fréquentes en cas de schémas mixtes lors de la deuxième dose pratiquée avec un autre vaccin...mais c'est très logique. En effet, les vaccins « adénovirus » induisent une immunité contre le SARS-CoV-2 en pénétrant dans le cytoplasme cellulaire où ils délivrent la séquence nécessaire à la production de la protéine S – celle exprimée à la surface de la cellule, clé qui permet au virus d'ouvrir la serrure d'entrée dans les cellules - (comme les vaccins à ARNm). Cependant, une immunité contre les autres antigènes de l'adénovirus vecteur est aussi déclenchée soit par les antigènes des virions inactivés injectés, soit par l'expression des gènes de ces protéines dans les cellules comme pour la protéine S. Les anticorps suscités réduisent le nombre de virus capables de rentrer dans les cellules lors de la deuxième dose et diminuer la production de l'antigène de la protéine S (dose effective moindre).

Ceci pourrait en partie expliquer pourquoi :

- a) lorsqu'elle est faite trop tôt (...avant 10 semaines) la deuxième dose a moins d'efficacité,
- b) La deuxième dose d'AstraZeneca semble mieux tolérée que la première,
- c) c'est pour éviter ce type de phénomène - que l'on peut rapprocher de l'effet « blunting » pour la vaccination coqueluche ou la grippe - que le vaccin Sputnik V comporte un adénovirus différent pour chacune des deux doses.

Pour le second point (extrapolation à partir de données connues)

- 1) Il y a une corrélation entre les taux **d'anticorps neutralisants** et la protection bien que le seuil de protection ne soit pas clairement défini
- 2) Après la maladie naturelle de multiples études montrent qu'une seule dose de vaccin à ARN, faite à distance (3 à 6 mois) suscite la production d'anticorps neutralisants et de tous les autres marqueurs de protection identique voire supérieure à celle de deux doses. Ceci suggère que l'effet rappel survient même si la primo-immunisation n'est pas une première dose du même vaccin.
- 3) les schémas hétérologues de vaccination ne sont pas des inconnus. Cette technique, qui consiste à administrer un vaccin différent à la 2^{ème} injection de celui utilisé pour la 1^{ère}, porte le nom de « *Prime-Boost* » hétérologue et donne des résultats d'immunogénicité dans certaines circonstances, au moins égaux au [«Prime-Boost » homologue/RC1](#).

S

S comme « Sérologie »

Faut-il faire une sérologie Covid-19 pré-vaccinale ? Non le plus souvent, car en population générale le taux de positivité de la sérologie reste faible et donc, en dépistage, sans s'aider de l'anamnèse, il pourrait s'agir d'un faux positif et il est difficile de savoir si le patient est protégé et pendant combien de temps. Par contre, si le patient a présenté, plus de 2 semaines avant, des symptômes suggérant la COVID-19 ou s'il a été en contact étroit avec un cas avéré positif (probabilité pré-test élevée) la sérologie peut être utile : si elle est positive, appliquer les mêmes consignes que si le patient avait présenté la COVID-19 avec une PCR + est logique.

La vaccination positive-t-elle la sérologie ? Oui, si les anticorps recherchés par ELISA ou immuno-chromatographie (test de diagnostic rapide) comprennent ceux de la zone de la « spike » (RDB ou S2) induits par l'injection vaccinale et si l'on est suffisamment à distance de la vaccination (2 à 3 semaines). Les laboratoires ne précisent pas toujours le type d'anticorps détectés et ce n'est généralement pas écrit dans les notices des tests de diagnostic sérologique rapide. Il semble que certains tests détectent spécifiquement les anticorps anti RDB. Il faut souligner que les méthodes de dosages ne permettent pas d'évaluer correctement la protection (anticorps neutralisants) et ne sont donc pas conseillés au décours de la vaccination. Il n'y a pas à ce jour de corrélats de protection connus entre le niveau des anticorps dosés par les sérologies COVID et la protection réelle vis à vis de la maladie. La sérologie quand elle est positive traduit le contact avec le virus.

Les sérologies après vaccin COVID pour déterminer si la réponse vaccinale est suffisante sont-elles utiles ? Non !!! Une sérologie post-vaccinale n'a (encore) pas d'utilité en routine. Les anticorps neutralisants sont essentiels pour éviter l'infection, mais les techniques de dosage ne sont pas standardisées et les taux protecteurs ne sont pas encore connus. La sérologie pourrait être utile si les techniques sont standardisées, pour vérifier si un sujet est immunisé. Israël impose maintenant à tous les non-résidents, une sérologie faite localement pour pouvoir rompre l'isolement. Cependant, même en l'absence d'anticorps, les lymphocytes T semblent jouer un rôle protecteur à eux seuls contre les complications.

S comme « Sujet Contact »

Puis-je me faire vacciner si je suis « sujet contact » ? Si un sujet est « contact », la vaccination doit être repoussée : un (ou plusieurs) test virologique doit être réalisé selon les recommandations pour confirmer une infection active. Nous ne disposons pas à ce jour d'étude d'efficacité de cette vaccination en post-exposition immédiate mais on n'attend pas d'effet bénéfique compte tenu de la durée d'incubation virale (5 jours en médiane) et du délai d'obtention d'une protection vaccinale (12 jours au minimum). La vaccination pourra être réalisée si le ou les tests s'avèrent négatifs. Généralement cela décale la vaccination de 7 à 14 jours.

25/05/21

T

T comme « Test »

La vaccination peut-elle rendre la PCR ou les tests antigéniques positifs ? Non !! En aucun cas. L'ARNm entre immédiatement dans les cellules et a une demi-vie très courte comme la protéine « spike ». Si ces tests sont positifs, c'est que le patient a été contaminé juste avant ou juste après la vaccination.

Le variant anglais positive-t-il les PCR ou les tests antigéniques utilisés habituellement pour le diagnostic de COVID-19 ? Oui le plus souvent, il faut juste vérifier que le test antigénique dépiste les nucléoprotéines et que la PCR comporte plusieurs gènes.

T comme Thrombose

Les vaccin AstraZeneca ou Johnson et Johnson augmentent-ils le risque de thrombose ?

Ces vaccins ne sont pas associés à une augmentation globale du risque d'événements thromboemboliques notamment des phlébites et embolies pulmonaires qui en sont les deux manifestations les plus fréquentes, mais à un risque d'accidents thrombo-emboliques atypiques mais graves. En effet, plusieurs descriptions de malades présentant un syndrome caractérisé par des thromboses atypiques et une thrombopénie ont été rapportées une à trois semaines après la première dose du vaccin AstraZeneca (AZ) puis Johnson&Johnson (JJ). L'immense majorité des patients étaient en bonne santé et ne présentaient pas de facteur de risque connu. La plupart des patients étaient des femmes de moins de 50 ans, dont certaines recevaient des contraceptifs oraux. Ces thromboses atypiques touchaient des sites inhabituels, notamment les sinus veineux cérébraux (TVC), les veines splanchniques (TVS) hépatiques ou porte. Au moment du diagnostic, une thrombopénie nette (10 000 à 110 000/mm³) était retrouvée. De plus, des taux élevés de d-dimères et de faibles taux de fibrinogène étaient fréquents suggérant une consommation. L'association de thrombose et de thrombopénie a fait penser au tableau de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) mais aucun des patients n'en avait reçu. Bien que la pathogénie de ce syndrome de thrombose-thrombopénie induite par la vaccination (TTIV) ne soit pas encore élucidée, certains résultats plaident pour un mécanisme proche du TIH. En effet, chez presque tous les patients, des taux élevés d'anticorps contre les complexes facteurs 4 (FP4) ont été retrouvés par ELISA et par des tests d'activation plaquettaire. Contrairement au TIH, la liaison des anticorps au FP4 s'est produite en l'absence d'héparine et la distribution des thromboses diffère clairement. Aucun signal n'avait été détecté lors des essais cliniques (comportant plusieurs dizaines de milliers de patients) et ayant conduit à l'approbation des vaccins AZ et JJ. L'Agence européenne des médicaments (l'Europe, qui a le plus utilisé le vaccin AZ et disposant d'un système de pharmacovigilance efficace) a répertorié 231 cas possibles (169 cas de TVC et 53 cas TVS) chez 34 millions de personnes ayant reçu le vaccin AZ soit une incidence < 1 cas pour 100 000 vaccinés. Ce chiffre doit être considéré dans le contexte de l'incidence annuelle de la TVC dans la population générale (environ 1 cas pour 100 000 par an). Pour le vaccin JJ principalement utilisé aux Etats-Unis, le C.D.C. a retrouvé 28 cas sur près de 10 millions de vaccinés : l'immense majorité des cas (22/28) concernent des femmes, 18 d'entre elles avaient moins de 50 ans. Le risque global de développer un TTIV est extrêmement faible paraissant inférieur au vaccin AZ : 1/300.000 au global, environ 1 cas/100.000 chez les femmes âgées de 18 à 49 ans. Les informations disponibles suggèrent que les immunoglobulines IV et les glucocorticoïdes à fortes doses peuvent améliorer la thrombopénie en quelques jours et que l'utilisation d'autres anticoagulants que l'héparine est conseillée.

Ces observations soulèvent des questions importantes ayant des implications cliniques.

1) Quel(s) composant(s) du vaccin (séquences de l'adénovirus exprimées, spike ou autre composant) suscitent une réponse à une protéine hôte apparemment sans rapport, la PF4 ?

2) Quel est le risque après une re-vaccination ?

4) Les anticorps anti-VITT ressemblent t'ils aux anticorps anti-PF4 présents après une infection par le SRAS-CoV-2, qui ont été décrits chez des patients présentant une TIH ?

6) La distribution atypique des thromboses est-elle liée à la localisation de l'antigène ou à la réponse vasculaire ?

Il faut rappeler la très faible prévalence (1/100.000 à 1/1.000.000 en fonction de l'âge, du sexe et des vaccins) de cette complication de la vaccination, aussi sévère soit-elle, par rapport aux bénéfices de prévention de la Covid-19 (mortalité de 0,5 à 2 %) qui peut laisser des séquelles à long terme. Néanmoins, ces TTIV justifient d'être vigilant lorsque des patients présentent des symptômes neurologiques ou des abdominaux après l'administration d'un vaccin contre le SRAS-CoV-2.

Un algorithme de prise en charge (sous l'égide de SFNV, SFMV et GFHT) est disponible. Les signes qui doivent faire consulter : maux de tête, douleurs abdominales, nausées ou vomissements persistant plus de 3 jours ou s'intensifiant, troubles visuels, signes respiratoires ou purpura (<https://ansm.sante.fr>). L'OMS comme l'EMA ne remettent cependant pas en cause le rapport bénéfice/risque de ce vaccin. La France comme de nombreux pays européens maintenant, réserve l'utilisation du vaccin AZ ou J&J chez les personnes de 55 ans et plus. Il est recommandé aux personnes de moins de 55 ans ayant reçu une 1^{ère} dose de vaccin AZ, de recevoir en rappel, un vaccin à ARNm. Bien qu'utilisant des technologies différentes, ces deux types de vaccin conduisent à la production de la même protéine, la protéine S, contre laquelle est dirigée la réponse immunitaire protégeant contre la Covid-19.

T comme « Tolérance »

Que sait-on de la tolérance des vaccins chez les personnes préalablement infectées par le SARS-CoV-2 ? Aussi bien dans les études cliniques précédent l'AMM que sur données de pharmacovigilance il n'y a aucun d'incident grave décrit, mais une réactogénicité plus importante a été rapportée.

T comme « Tolérance à long terme »

Que savons-nous de la sécurité à long terme des vaccins contre la COVID-19 ? Le suivi de la sécurité de ces vaccins est le même que pour tous les autres. Les essais de phase 3 chez l'adulte prévoient un suivi de deux ans de leur cohorte de sujets inclus, ce qui est plus long que pour la plupart des vaccins en cours de développement. Certes, il est impossible de connaître le profil de sécurité à très long terme de vaccins qui n'ont été administrés à l'homme que depuis environ 6 mois. Cela dit, à ce jour, aucun vaccin ne s'est avéré présenter un problème de sécurité inattendu à long terme qui n'ait été découvert que des années ou des décennies après son introduction. La durée de surveillance des essais cliniques au-delà de 6 mois sert autant à permettre d'infirmer qu'à démontrer la responsabilité du vaccin étudié dans la survenue de tel événement indésirable.

25/05/21

V

V comme « Variant »

Doit-on s'inquiéter de l'émergence de nouvelles souches ou variants ? Oui !!! Mais il ne faut pas céder à la panique « médiatique » concernant les variants. La situation épidémiologique est marquée dans le monde par l'émergence de nombreux variants préoccupants (VOC ou Variant of Concern). Comme de nombreux virus respiratoires, le SARS-CoV-2 mute en permanence. Il s'agit d'erreurs de lecture de l'acide nucléique, le plus souvent sans conséquence, mais qui parfois peuvent apporter un avantage écologique au virus. Une mutation déjà ancienne sur la protéine « spike » (G-614 au lieu de D-614) avait déjà conféré une plus grande transmissibilité aux souches circulantes en Occident comparativement à la souche originelle chinoise. Un variant est un sous-type de virus dont le génome diffère par plusieurs mutations par rapport au virus de référence, modifiant ses propriétés biologiques. Les VOC sont ceux qui entraînent une plus grande transmissibilité et/ou une plus grande gravité et/ou une résistance au vaccin et/ou une modification des performances des tests permettant le diagnostic. Une lignée est un ensemble de virus descendant d'une même souche ancestrale. Ce qu'il faut bien comprendre c'est que les mutations se produisent d'autant plus que la circulation virale est intense (à l'échelle individuelle et collective), prolongée et probablement que les populations affectées ont une immunité altérée. Ces variants comportent tous de multiples mutations mais les plus marquantes concernent la protéine de pointe ou spike modifiant sa conformation et lui conférant une plus forte affinité sur le récepteur ACE2 (**la clé rentre mieux dans la serrure**) ou favorisant la fusion du virus avec la cellule hôte par exemple, avec pour conséquence plus de cellules infectées et des charges virales plus élevées responsables :

- d'une plus grande transmissibilité : c'est la règle pour tous ces variants et c'est l'avantage écologique principal en l'absence de vaccination. Les sujets infectés sont plus infectants et sur des périodes plus prolongées, d'où l'allongement des périodes d'isolement imposées.

- d'une plus grande gravité : les études donnent des résultats contradictoires, mais il est logique de le penser en présence de charges virales plus élevées.
- d'un échappement à l'immunité acquise soit par la maladie naturelle liée à un virus initial, soit par la vaccination, mais les données sont très parcellaires. Il est cependant logique de penser que la conjonction d'une réPLICATION virale intense du fait d'un pic épidémique et d'une immunité de groupe partielle risque de sélectionner des variants plus ou moins résistants à l'immunité.

De très nombreux variants ont été rapportés dans le monde, mais ils convergent, en termes de mutations de la protéine S, vers quelques lignées se ressemblant beaucoup et 4 d'entre eux sont sous surveillance renforcée. Après le variant anglais devenu prédominant en Europe, et les variants sud-africain, brésiliens et indien, un variant centre-africain (B.1.620) est venu s'ajouter ces derniers jours,. Chacun d'eux est impliqué dans les grandes vagues épidémiques. Certes, le non-respect des gestes barrières sur la durée, l'utilisation pour le moins non optimale des tests diagnostiques et surtout les conclusions et attitudes à adopter en cas de positivité, des campagnes de vaccination trop lentes, ont sans nul doute un rôle important dans l'émergence de ces rebonds successifs. A l'heure actuelle, la lutte contre la pandémie ne peut se dispenser d'aucune de ces mesures.

En France, alors que les variants sud-africain et brésiliens ont été isolés depuis plusieurs mois, leurs proportions parmi les souches isolées n'ont pas augmenté de façon significative et le variant anglais est resté prédominant, témoignant probablement d'une plus grande transmissibilité. La pression de sélection vaccinale pourrait changer la situation. Cependant, une vision cataclysmique des variants qui viendraient empêcher un contrôle de l'épidémie est inutile, contre-productive et n'est pas le scénario le plus probable. En effet, le SARS-CoV-2 a un répertoire de mutations relativement limité. Le répertoire des mutations montre que de mêmes mutations concernant la protéine S apparaissent partout dans le monde mais dans des ordres différents.

Une étude cas-témoins récente au Qatar, où le vaccin Pfizer-BioNTech a été largement utilisé et où prédominaient les variants britannique et sud-africain, a permis d'évaluer de façon fine l'efficacité sur ces souches : 89,5 % (IC95% 85,9–92,3) sur les infections à variant dit « britannique », 75 % (IC95% 70,5–78,9) sur les infections à variant dit « sud-africain » et 100 % (IC95% 81,7–100 ou 73,7–100) sur les Covid-19 graves (sévères, critiques ou fatales) pour ces deux variants.

Enfin, la technologie des vaccins à ARN messager peut permettre de les adapter très rapidement. L'idée est de surveiller les nouveaux variants, d'identifier les mutations préoccupantes afin de les introduire dans ces vaccins pour fabriquer une dose de rappel. Moderna par exemple, a annoncé qu'une 3ème dose de son vaccin spécifiquement dirigée contre le variant sud-africain permettait l'obtention de taux d'anticorps élevés dirigés contre les variants brésilien et sud-africain alors qu'il était craint qu'un rappel par un « vaccin de 2^{ème} génération » induise une montée du taux des anticorps dirigés contre l'antigène du 1^{er} vaccin (hypothèse dite du « pécher originel »). Cette firme s'oriente aussi vers la mise au point de vaccins comportant 2 ARNm différents pour élargir le spectre de protection.

Nom du variant	Premier cas	Mutations caractéristiques	Préoccupations	Résistance aux vaccins existants
B.1.1.7 (23 mutations, 17 changements d'acides aminés)	Angleterre Septembre 2020	Délétion 69-70 N501Y DG614G	Transmissibilité-contagiosité Virulence Difficultés de diagnostic par PCR	Non ou très faible
B.1.351 (23 mutations, 17 changements d'acides aminés)	Afrique du Sud Octobre 2020	K417N E484K N501Y	Transmissibilité-contagiosité Évasion immunitaire après maladie	Oui pour Astra-Zeneca pour les formes non graves Diminution modérée probable pour les

		DG614		autres J&J, Novavax, Pfizer- BioNTech
P.1 (35 mutations, 17 changements d'acides aminés)	Brésil/Japon Janvier 2021	K417T E484K N501Y DG614	Transmissibilité-contagiosité Virulence Évasion immunitaire après maladie	Données très parcellaires
B.1.617 (Mosaïque des précédents variants induisant 8 mutations au niveau du spike)	Inde	E484Q L452R P681R	Transmissibilité-contagiosité	Données très parcellaires Probable réduction modérée de l'efficacité des vaccins

La conséquence majeure de variants plus transmissibles est l'augmentation du R0 → La proportion de gens immunisés, nécessaire pour obtenir un effet de groupe (1-1/R0), passe de 60-70% à > 80%.

Il faut bien intégrer plusieurs données en apparence contradictoires :

- La vaccination associée aux autres mesures, en empêchant l'infection ou en réduisant le nombre de cas est la meilleure façon de limiter la réPLICATION virale donc les mutations et l'émergence de variants.
- Certains variants sont sur-représentés dans les échecs de vaccination, alors que les vaccins gardent une activité très significative contre ces variants : ceci témoigne d'un échappement partiel à l'immunité vaccinale.
- Même si des clusters surviennent, la gravité des cas cliniques semble moindre ? A corrélérer avec le paragraphe au-dessus qui dit presque le contraire
- Il n'est pas exclu que la vaccination puisse exercer une pression de sélection permettant aux variants résistants aux vaccins de prospérer.

L'immunité de groupe obtenue uniquement par l'acquisition de la maladie par une proportion importante de la population est peu probable du fait de l'émergence de variants et d'une durée relativement brève de l'immunité chez une proportion des infectés. La vaccination avec des vaccins adaptés aux variants sera très probablement nécessaire. Les fabricants de vaccins ont annoncé qu'ils étaient capables d'adapter leurs produits aux souches circulantes en quelques semaines, voire de produire des vaccins couvrant l'ensemble des variants existants.

25/05/21

V comme « Variant anglais »

Le variant anglais est-il plus dangereux que les souches circulantes antérieurement ? Oui
Le variant anglais présente en plus une mutation dans le domaine de liaison au récepteur de la protéine S en position 501 (acide aminé « asparagine » remplacé par la « tyrosine »), ainsi que plusieurs autres mutations et délétions (8 sur la Spike et une dizaine sur d'autres protéines). Ce variant comme le variant sud-africain est clairement, à tout âge, plus transmissible ($\geq 1,4$ à 1,8 fois plus que les premiers SARS-CoV-2) et il a progressivement supplanté les autres en Europe, Israël...du fait de cet avantage écologique. En France il est prédominant et de loin depuis Février 2021. Les données concernant une augmentation de la proportion de formes plus sévères sont

discordantes mais plaident pour une plus grande gravité. De toute façon, étant plus transmissible, on peut s'attendre à plus de cas symptomatiques et plus de formes graves. Il ne semble pas, qu'ils échappent à l'immunité induite par une précédente infection ou aux anticorps monoclonaux ou à la vaccination. En pratique, ce variant doit imposer le renforcement des mesures d'hygiène et l'accélération des programmes de vaccination.

V comme « Variant brésilien »

Doit-on s'inquiéter de l'émergence du variant brésilien ? Oui !!! Ce variant (P.1) est aussi plus transmissible et semble plus virulent. Mais les données sur la transmission, la sévérité des manifestations cliniques, les réinfections, l'efficacité des vaccins et des anticorps monoclonaux sont limitées. En raison de mutations partagées avec le variant sud-africain, une diminution de l'efficacité des vaccins est anticipée mais non démontrée.

V comme « Variant sud-africain»

Doit-on s'inquiéter de l'émergence du variant sud-africain? Oui !!! Ce variant B.1.351 est 1,5 fois plus transmissible que les souches circulantes auparavant et associé à une augmentation de la létalité. Les études sur la transmission et les impacts de ce variant sur les manifestations cliniques, les hospitalisations, les décès et les réinfections sont limitées. Les vaccins et traitements par anticorps monoclonaux approuvés par les agences réglementaires seraient moins efficaces contre ce variant que contre les variants communs, notamment le vaccin d'Oxford-AstraZeneca. De plus, ce variant serait moins sensible aux anticorps neutralisants du plasma de convalescents pour la COVID-19 (événement qualifié d'évasion immunitaire), ce qui soulève des inquiétudes quant aux risques accrus de réinfection. Il semble cependant que l'immunité cellulaire soit moins touchée. Concernant les vaccins,

- Pour l'AZ, les résultats semblent discordants : pas efficace en Afrique du Sud, plus efficace en Angleterre.
- Pour le Pfizer-BioNTech, une partie de l'étude pivot a été faite en Afrique du Sud avec un résultat satisfaisant, comme au Qatar.
- Pour les vaccins Johnson et Johnson et Novavax, une baisse de l'efficacité clinique a été notée mais n'atteint pas la significativité.

Des essais cliniques visant à tester l'efficacité d'une troisième dose ou de vaccins développés spécifiquement contre ces variants ont été annoncés par les fabricants Pfizer-BioNTech et Moderna.

V comme « Variant et enfants »

Les variants comme le variant anglais sont-ils plus transmissibles chez l'enfant que chez l'adulte ? Non !!! Les variants sont plus contagieux à tout âge et les enfants infectés avec les variants sont donc plus contagieux que ceux qui l'étaient avec les souches initiales, mais restent tout de même moins contagieux que les adultes.

Robert Cohen, Maeva Lefebvre, Odile Launay, Didier Pinquier, Isabelle Hau, Catherine Weil-Olivier, Pierre Bégué, Pierre Bakhache, Marie-Aliette Dommergues, Véronique Dufour, Joël Gaudelus, Hervé Haas, Odile Launay, Olivier Romain, Georges Thiebault, François Vie le Sage, Claire-Anne Siegrist.