

Recommandations du GETAID pour la vaccination contre le SARS-CoV-2

INTRODUCTION

A ce jour (10 Janvier 2021), 87 589 206 personnes ont été touchées par la COVID-19 occasionnant 1 906 606 décès dans le monde¹. La COVID-19 est une maladie liée à l'infection par le coronavirus SARS-CoV-2, initialement rapporté dans la province de Hubei en république populaire de Chine et désormais responsable d'une pandémie mondiale^{2,3}.

La forme la plus fréquente de la COVID-19 se présente comme un syndrome grippal (fièvre, courbatures, maux de tête, fatigue intense, toux et gêne respiratoire) et parfois par des symptômes spécifiques comme la perte du goût et de l'odorat. Chez certains patients, la COVID-19 peut être responsable d'une gêne respiratoire nécessitant une administration d'oxygène voire une admission en réanimation dans le cadre d'un syndrome de détresse respiratoire pouvant mener au décès.

COVID-19 ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

A ce jour, de nombreux patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ont été atteints par la COVID-19⁴. Le taux de contamination ne semble pas différent de celui de la population générale bien qu'il n'existe pas à ce jour de données épidémiologiques solides à ce sujet^{5,6}. Les symptômes de COVID-19 ne semblent pas différents chez les patients atteints de MICI par rapport aux autres patients, notamment sur d'éventuels signes digestifs plus fréquents⁵⁻⁸. La sévérité de la COVID-19 ne semble pas être affectée par l'existence d'une MICI ni par l'existence d'un traitement immunomodulateur (immunosuppresseur, biothérapie, inhibiteur de Janus kinase). Seule la prise de corticoïdes systémiques a été associée à une sévérité plus importante de la COVID-19 chez les patients atteints de MICI par rapport à la population générale^{7,8}. Une étude récente a cependant suggéré la possibilité d'un risque accru de COVID-19 sévère chez les patients traités par thiopurines, mais le niveau de preuve est beaucoup trop faible pour être retenu à ce jour. On ne peut donc pas conseiller à un patient sous thiopurine d'interrompre ce traitement pour ce seul motif. En l'état actuel des connaissances, les traitements des MICI doivent donc être poursuivis selon le même schéma d'administration. Un traitement par immunomodulateur peut également être introduit, en respectant les schémas d'inductions recommandés, si la maladie le nécessite. En revanche, le recours aux corticoïdes systémiques, même en cures courtes, ne doit être envisagé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

LE POINT SUR LES VACCINS DEVELOPPES CONTRE LE COVID-19

Le but de la vaccination est d'apprendre à l'organisme à se défendre contre l'infection sans l'exposer aux risques de l'infection elle-même. De nombreux vaccins sont en cours de développement. Ils utilisent des technologies différentes, parfois classiques comme les vaccins à base de protéines ou les vaccins viraux inactivés, parfois plus modernes comme les vaccins à acides nucléique (ARNm ou ADN) ou les vaccins à vecteurs viraux. Pour ces derniers, les technologies ont néanmoins été déjà évaluées contre d'autres agents pathogènes comme les virus Zika, Dengue et Ebola. Tous ces vaccins seront disponibles en Europe et en France à des dates différentes. Les indications respectives de ces vaccins sont susceptibles d'évoluer ultérieurement pour privilégier certaines populations particulières. A l'heure actuelle, seuls les vaccins à ARNm sont disponibles. La majorité de ces vaccins ciblent la protéine *Spike* qui est une protéine de surface du SARS-COV-2 et qui est utilisée par le virus pour pénétrer et infecter nos cellules.



Les nouvelles plateformes vaccinales

Les vaccins à ARN messenger

L'ARNm (ou ARN messenger) est naturellement présent au sein de nos cellules. Il s'agit d'un message écrit à partir de l'ADN situé au cœur du noyau des cellules, et qui permet d'ordonner la fabrication d'une protéine spécifique, apte à remplir différentes fonctions au sein de l'organisme. Une fois injecté par voie intramusculaire, le vaccin à ARNm pénètre au sein des cellules musculaires et va permettre à ces cellules de produire la protéine *Spike* avant d'être détruit en quelques heures, sans interagir l'ADN des cellules. Le système immunitaire va ainsi pouvoir s'entraîner à reconnaître et à détruire la protéine *Spike* et inscrire cette capacité dans la mémoire immunitaire de l'organisme. Ainsi, l'organisme sera ainsi prêt à bloquer le SARS-CoV-2 grâce à cette immunité vaccinale s'il est amené à le rencontrer ultérieurement de façon immédiate et efficace. A la différence des vaccins « classiques » qui contiennent des « adjuvants » pour stimuler la réponse immunitaire tels que des produits animaux (protéine de l'œuf, par exemple) ou des conservateurs, les vaccins à ARNm ne contiennent aucun adjuvant. C'est la raison pour laquelle ils doivent être conservés à -80 °C. Les ARNm pénètrent dans nos cellules à l'aide de nanoparticules qui sont des gouttelettes de lipides de taille microscopique. Ces lipides ont la capacité de rentrer dans la cellule qui est naturellement imperméable. Il s'agit d'une technique ancienne et bien éprouvée.

Les vaccins viraux vectorisés

Il est possible d'utiliser des virus banaux pour transférer la réponse vaccinale. Le mécanisme de construction de ces vaccins consiste à utiliser un virus peu pathogène (par exemple, un Adénovirus) ou un virus inactivé (par exemple, MVA ou VSV) et d'y intégrer une séquence d'ADN codant pour la protéine *Spike* du SARS-CoV-2. Ces vaccins permettent de développer une réponse vaccinale large et donc a priori plus efficaces. Néanmoins, le vecteur viral peut être également être ciblé par le système immunitaire et être rejeté par l'organisme. L'utilisation de vecteurs viraux implique également une conservation à très basse température.

Les plateformes vaccinales « classiques »

Les vaccins vivants inactivés

Ils reposent sur l'utilisation d'une souche de virus rendu inactif par voie physique ou chimique. Les virus inactivés entraînent une réponse vaccinale sans exposer l'hôte au risque de l'infection elle-même. Ces vaccins n'entraînent néanmoins qu'une réponse vaccinale partielle dite humorale (production d'anticorps) mais pas de réponse cellulaire (action sur les lymphocytes T CD8+). Leur action nécessite souvent l'adjonction d'adjuvant pour amplifier la réponse immunitaire notamment des sels d'aluminium. Ces vaccins vivants inactivés sont contre-indiqués chez les patients recevant des traitements immunomodulateurs comme les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les biothérapies et les inhibiteurs de Janus kinase.

Les vaccins protéiques

Ils reposent sur l'utilisation d'une protéine virale pour induire une réponse vaccinale. Ils ont un profil de tolérance supérieur mais parfois une réponse vaccinale moindre. Leur conception nécessite la production de protéines virales purifiées et en grande quantité. Encore plus que les vaccins vivants inactivés, la réponse vaccinale est essentiellement humorale, c'est-à-dire basée sur la production d'anticorps, et nécessite l'adjonction d'adjuvant. Ces données expliquent un processus de production long malgré le développement de nouvelles techniques de production.

TYPE	Laboratoire	Mécanisme	Viabilité	Utilisable chez l'immunodéprimé
Acides nucléiques	Pfizer/BioNtech	ARNm	Inerte	Oui
	Moderna/NIH*	ARNm	Inerte	Oui
	Sanofi/translateBio	ARNm	Inerte	Oui
	CUREVAC	ARNm	Inerte	Oui
	Inovio	ADN	Inerte	Oui



Le GETAID est
 membre de l'European
 Crohn's and Colitis
 Organisation (ECCO)

	Arcturus/Duke	ADN	Inerte	Oui
	Entos	ADN	Inerte	Oui
Protéine recombinante	NovaVax	Nanoparticules antigéniques	Inerte	Oui
	GSK/Sanofi	Pseudocapside avec adjuvant	Inerte	Oui
	Medicago	Pseudocapside	Inerte	Oui
Vaccins viraux vectorisés	AZ/Oxford	vecteur Adenovirus ChAd	Non répliatif	Oui
	J&J/Harvard	Vecteur Adenovirus AdV26	Non répliatif	Oui
	Russie MH/GRI	Vecteur Adenovirus Atténué AdV5/26	Non répliatif	Oui
	CanSinoBio	Vecteur Adenovirus AdVS	Non répliatif	oui
	Merck/Pasteur*	Atténué HMeasV	Répliatif	Non
	Merck*	Atténué VSV	Répliatif	Non
Vaccins viraux inactivés	SinoPharm/WIBP	SARS-CoV-2 inactivé	Inerte	Oui
	SinoVac	SARS-CoV-2 inactivé	Inerte	Oui

QUELLE EST L'EFFICACITE ET LA SECURITE DES DIFFERENTS VACCINS CONTRE LE COVID-19 ?

A ce jour, seuls trois vaccins ont pu présenter des résultats préliminaires évaluant l'efficacité clinique et la sécurité des vaccins. Il s'agit des vaccins à ARNm de Pfizer-BioNTech et de Moderna et du vaccin viral vectorisé d'Astra-Zeneca. Les deux vaccins à ARNm de Pfizer-BioNTech et de Moderna ont reçu une autorisation de mise sur le marché des agences régulatrices européennes (Agence Européenne du Médicament, EMA) et américaines (Food and Drug Administration, FDA)^{9,10}. Pour les autres vaccins, les résultats des études de phase 3 sont toujours attendus.

Les données concernant le vaccin à ARNm de Pfizer/bioNTech (BNT162b2, COMIRNATY®) sont librement accessibles. Il consiste en deux injections intramusculaires successives, à 3 semaines d'intervalle. Le vaccin a été testé dans la population générale (18 556 ont reçus 2 injections de vaccin et 18 530 2 injections de placebo)¹⁰. Le bénéfice de la vaccination était évalué 1 semaine après avoir reçu la deuxième injection. Le vaccin BNT162b2 diminue le risque d'infection COVID-19 de 95 % par rapport au placebo. Au total, 170 individus ont développé un COVID-19 (162 dans le groupe placebo et 8 dans le groupe vacciné) dont 10 une forme sévère de COVID-19 (9 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe vacciné). Son efficacité n'était pas impactée par l'âge, le sexe, la présence d'une obésité ou l'appartenance à un groupe à risque. En termes de tolérance, la proportion d'effet secondaire sévère était comparable dans les deux groupes (111 dans le groupe placebo et 126 dans le groupe vacciné) et évaluée à environ 0,5 % des cas. Les effets secondaires les plus fréquents étaient la survenue d'une réaction locale au point d'injection dans 83% des cas (<10 % dans le groupe placebo), le plus souvent légère à modérée et des signes généraux comme fièvre, fatigue, maux de tête, chez environ 1 patient sur 2 (moins d'un tiers dans le groupe placebo). Des cas de réaction sévère aux injections ont été rapportés. Ce vaccin est donc contre-indiqué chez les patients avec un antécédent d'allergie sévère.



Les données concernant le vaccin à ARNm de Moderna (mRNA-1273) sont également librement accessibles. Il consiste en deux injections intramusculaires successives, à 4 semaines d'intervalle. Le vaccin a été testé dans la population générale (14 550 ont reçus 2 injections de vaccin et 14 598 2 injections de placebo)⁹. Le bénéfice de la vaccination était évalué 2 semaines après avoir reçu la deuxième injection. Le vaccin mRNA-1273 diminue le risque d'infection COVID-19 de 94,1 % par rapport au placebo. Au total, 196 individus ont développé un COVID-19 (185 dans le groupe placebo et 11 dans le groupe vacciné) dont 30 une forme sévère de COVID-19 (30 dans le groupe placebo et aucun dans le groupe vacciné). La plupart des infections sont survenues dans les 21 premiers jours soit le temps nécessaire à la réponse vaccinale. Son efficacité n'était pas impactée par l'âge, le sexe, ou l'appartenance à un groupe à risque. En termes de tolérance, la proportion d'effet secondaire sévère était plus fréquente dans le groupe vacciné [71 cas (0,5 %) dans le groupe vacciné par rapport au groupe placebo avec 28 cas (0,2 %)]. Les effets secondaires les plus fréquents étaient la survenue d'une réaction locale au point d'injection dans plus de 80% des cas (<20 % dans le groupe placebo), le plus souvent léger à modéré et des signes généraux comme maux de tête, fatigue, douleurs musculaire et/ou articulaires chez environ 3 patients sur 4 (moins d'un tiers dans le groupe placebo). De rares cas de réaction sévère aux injections ont été également rapportés. Ce vaccin est donc contre-indiqué chez les patients avec un antécédent d'allergie sévère à un vaccin.

RECOMMANDATIONS GENERALES DE VACCINATION

Concernant la stratégie vaccinale, arrêtée par le ministre des solidarités et de la santé, elle sera déclinée en campagnes vaccinales en fonction de critères de priorité d'accès à la vaccination, des enjeux de santé publique et de l'arrivée progressive des doses de vaccins^{11,12}. Ainsi, la stratégie vaccinale repose sur le triple objectif de **faire baisser la mortalité et les formes graves** de la maladie, de **protéger les soignants** et de **préserver le système de soins** et de garantir la sécurité des vaccins et de la vaccination tout en respectant des principes de gratuité et de consentement.

Le 30 novembre 2020, la Haute autorité de santé (HAS) a émis des recommandations en vue d'établir cette stratégie vaccinale en cinq phases de vaccination, selon les types de publics. Les 3 premières phases visent à permettre la vaccination de l'ensemble des personnes à risque de forme grave ainsi que les personnes fortement exposées au virus et les phases 4 et 5, au reste de la population de plus de 18 ans sans comorbidités. Le 14 Janvier 2021, le premier ministre a annoncé l'extension de la vaccination à tous les patients présentant un risque élevé quel que soit leur âge dès la phase 1. Ceci montre que ces prévisions sont sujettes à modification, en fonction de l'épidémie et de décisions sanitaires nouvelles.

- **Phase 1 (Janvier – Février 2021) :**
 - o Les personnes âgées résidant en établissements (par exemple EHPAD)
 - o Les professionnels de santé âgés de plus de 50 ans et/ou présentant un risque élevé*.
 - o Les personnes âgées de plus de 75 ans
 - o Les personnes présentant un risque élevé*
- **Phase 2 (Mars 2021) :**
 - o Les personnes âgées de plus de 65 ans
 - o Les professionnels de santé et du médico-social non concernés par la précédente phase
- **Phase 3 (au-delà du printemps 2021) :** les autres tranches de la population susceptibles d'être infectées et non ciblées antérieurement

* Pathologies présentant un risque élevé de développement d'une forme sévère¹²⁻¹⁴ :

- Age > 65 ans
- Bronchopathie chronique obstructive et/ou insuffisance respiratoire chronique,



Le GETAID est
membre de l'European
Crohn's and Colitis
Organisation (ECCO)

- Cancers et maladies hématologiques malignes, actifs et/ou de moins de 3 ans,
- Diabète (type 1 et type 2) mal équilibré et/ou compliqué
- Hypertension artérielle compliquée, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque,
- Insuffisance rénale chronique terminale
- Obésité (IMC > 30), particulièrement chez les jeunes,
- Transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
- Immunodépression congénitale ou acquise
- Cirrhose Child B ou C
- Syndrome drépanocytaire majeur

A ce jour et bien que les cas de récurrence symptomatique de COVID-19 soient exceptionnels, il n'existe pas de données permettant de statuer sur la durée de l'immunité obtenue après guérison du COVID-19. Il est donc recommandé de vacciner également les patients ayant présenté un COVID-19 par le passé.

RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MICI

Il n'existe pas encore de données spécifiques chez les patients atteints de MICI concernant la vaccination. Très peu de patients ont participé aux essais de phase 3 présentés ci-dessus et aucun n'était considéré comme immunodéprimé (Corticoïdes \geq 20 mg/jour, immunosuppresseur, biothérapie et/ou inhibiteur de Janus kinase). Le groupe de travail du GETAID n'a pas identifié de contre-indication particulière à l'utilisation des vaccins à ARNm de Pfizer/BioNTech et de Moderna chez les patients atteints de MICI, qu'ils soient ou non considérés comme immunodéprimés. Il est néanmoins important de noter que certains vaccins qui pourront être autorisés dans les mois à venir peuvent faire l'objet de contre-indication chez les patients immunodéprimés.

En conséquence, le GETAID, en accord avec la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE) et les recommandations internationales des autorités sanitaires, recommande aux patients atteints de MICI, qui n'ont pas d'allergie connue aux vaccins, de se faire vacciner contre le SARS-CoV-2.

Concernant la stratégie vaccinale, arrêtée par le ministre des solidarités et de la santé, les patients atteints de MICI pourront se répartir de la façon suivante :

- Phase 1 : patients atteints de MICI de plus de 65 ans et/ou traités par immunomodulateur
- Phase 3 : patients atteints de MICI de moins de 65 ans sans immunodépression

A noter qu'il n'existe pas de donnée solide chez la femme enceinte ou allaitement. Bien que les études de tératogénicité et les cas de grossesses incidentes au cours des essais cliniques ne présentent pas d'élément d'inquiétude, il n'est pas recommandé de proposer la vaccination à une femme en cas de grossesse ou d'allaitement.

Pour le GETAID : Prs Aurélien AMIOT, Guillaume BOUGUEN, Arnaud BOURREILLE, Yoram BOUHNİK, David LAHARIE, Laurent PEYRIN-BIROULET

REFERENCES

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>. Accessed January 9, 2021.
2. Zhou P., Yang X-L., Wang X-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;**579**(7798):270–3. Doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
3. Salje H., Tran Kiem C., Lefrancq N., Courtejoie N., Bosetti P., Paireau J., et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* 2020;**369**(6500):208–11. Doi: 10.1126/science.abc3517.
4. Windsor JW., Underwood FE., Brenner E., Colombel J-F., Kappelman MD., Ungaro R., et al. Data Visualization in the Era of COVID-19: An Interactive Map of the SECURE-IBD Registry. *Am J Gastroenterol* 2020;**115**(11):1923–4. Doi: 10.14309/ajg.0000000000000953.
5. Allocca M., Fiorino G., Zallot C., Furfaro F., Gilardi D., Radice S., et al. Incidence and Patterns of COVID-19 Among Inflammatory Bowel Disease Patients From the Nancy and Milan Cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;**18**(9):2134–5. Doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.071.
6. Allocca M., Chaparro M., Gonzalez HA., Bosca-Watts MM., Palmela C., D'Amico F., et al. Patients with Inflammatory Bowel Disease Are Not at Increased Risk of COVID-19: A Large Multinational Cohort Study. *J Clin Med* 2020;**9**(11). Doi: 10.3390/jcm9113533.
7. Brenner EJ., Ungaro RC., Geary RB., Kaplan GG., Kissous-Hunt M., Lewis JD., et al. Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology* 2020;**159**(2):481-491.e3. Doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.032.
8. Ungaro RC., Brenner EJ., Geary RB., Kaplan GG., Kissous-Hunt M., Lewis JD., et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut* 2020. Doi: 10.1136/gutjnl-2020-322539.
9. Baden LR., El Sahly HM., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
10. Polack FP., Thomas SJ., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;**383**(27):2603–15. Doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
11. A D., A D. La stratégie vaccinale. Ministère des Solidarités et de la Santé. Available at: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/la-vaccination-contre-la-covid-19/article/la-strategie-vaccinale>. Accessed January 9, 2021.
12. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Haute Autorité de Santé. Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner. Accessed January 9, 2021.
13. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1. Accessed January 9, 2021.
14. Coronavirus et Covid-19. Inserm - La science pour la santé. Available at: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>. Accessed January 9, 2021.

