

Vaccins contre la Covid-19 : questions et réponses



*Un texte de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
à destination des soignants
11 janvier 2021*

A – GENERALITES

p3

1. Quel est le principe des vaccins contre la Covid-19 ?
2. Qu'est-ce qu'une « plateforme vaccinale ? » ?
3. Quels sont les différents types de vaccins contre la Covid-19 ?
4. Les vaccins anti-Covid-19 contiennent-ils des adjuvants ?
5. L'élaboration des vaccins contre la Covid-19 est particulièrement rapide. Des étapes normales dans l'élaboration des vaccins ont-elles été contournées ?
6. Pourquoi les essais cliniques de certains vaccins ont-ils été interrompus ?
7. Les vaccins Covid-19 peuvent-ils rendre les femmes stériles ?
8. Quelle est la durée de surveillance nécessaire pour établir la sécurité d'un vaccin ?
9. Une fois le vaccin approuvé par l'Agence européenne du médicament, la surveillance des événements indésirables va-t-elle s'arrêter ?
10. Y a-t-il un danger et faut-il vacciner quelqu'un qui déjà eu la COVID-19 ou qui a été infecté par le SARS-CoV-2 sans le savoir ?
11. L'immunité acquise par l'infection naturelle est-elle plus solide que l'immunité post-vaccinale ?
12. Les vaccins peuvent-ils augmenter le risque de forme grave de Covid-19 ?
13. En atteignant un certain seuil de couverture vaccinale, limiterait-on la circulation de la maladie ?
14. Les mutations impactent-elles l'efficacité des vaccins ?
15. Devra-t-on se faire vacciner tous les ans comme pour la grippe ?
16. La vaccination peut-elle être utilisée en post-exposition ?

B – GENERALITES SUR LES VACCINS A ACIDE NUCLEIQUE (ARN, ADN)

p8

17. Qu'est-ce qu'un vaccin « à acide nucléique » ?
18. Comment fonctionnent les vaccins à ARN ?
19. Les vaccins à ARN peuvent-ils modifier nos gènes ?
20. L'ARN viral peut-il être transcrit par des rétrovirus endogènes ?
21. Et les vaccins à ADN : peuvent-ils modifier nos gènes ?
22. Pourquoi utiliser des « nanoparticules » pour véhiculer les ARN vaccinaux ?
23. Quels sont les vaccins à ARN qui ont atteint la phase 3 du développement clinique ?
24. Le polyéthylène glycol (PEG) contenu dans les nanoparticules lipidiques des vaccins à ARN peut-il être toxique ?
25. Quel recul a-t-on sur la technologie des vaccins à acide nucléique ?
26. Quels sont les avantages des vaccins à acide nucléique ?

C – GENERALITES SUR LES VACCINS UTILISANT UN VECTEUR VIRAL **p10**

- 27. Que sont les vaccins à vecteurs viraux ?
- 28. Quel recul a-t-on avec les vaccins vectorisés viraux ?

D – DONNEES D'EFFICACITE ET DE TOLERANCE DES VACCINS A ARN ET DES VACCINS VECTORISES VIRAUX A PARTIR DES ESSAIS CLINIQUES **p11**

- 29. Quelle est l'efficacité des vaccins à ARN de Pfizer-BioNTech (Comirnaty®) et de Moderna ?
- 30. Quelle est l'efficacité des vaccins vectorisés viraux développés contre la Covid-19 ?
- 31. Comment se fait-il que le schéma à moindres doses du vaccin d'AstraZeneca-Université d'Oxford soit plus efficace que le schéma à doses pleines ?
- 32. Les vaccins sont-ils efficaces contre les infections asymptomatiques ?
- 33. Quels sont les effets secondaires les plus fréquents des vaccins à ARN ?
- 34. Les vaccins à ARN sont-ils responsables de paralysie faciale ?
- 35. Peut-il y avoir des effets indésirables graves avec les vaccins à ARN ?
- 36. Petit rappel des termes « hypersensibilité », « allergie » et « anaphylaxie »
- 37. Les personnes avec des antécédents d'allergie peuvent-elles se faire vacciner avec un vaccin à ARN ?
- 38. Les femmes enceintes pourront-elles se faire vacciner ?
- 39. Les femmes qui allaitent pourront-elles se faire vacciner ?
- 40. Les vaccins à acides nucléiques peuvent-ils induire des poussées de maladies auto-immunes ?
- 41. Les personnes atteintes d'une maladie auto-immune ou dysimmunitaire peuvent-elles recevoir un vaccin à ARN ?
- 42. Un antécédent de syndrome de Guillain-Barré (SGB) est-il une contre-indication aux vaccins à ARN ?
- 43. Les traitements immunosuppresseurs risquent-ils d'avoir un impact négatif sur l'efficacité des vaccins Covid-19 ?
- 44. Quelles sont les autres populations pour lesquelles on peut attendre des données de tolérance ou d'efficacité différentes (hors allergies) ?

E – ADMINISTRATION DES VACCINS APPROUVEES EN EUROPE **p16**

- 45. Quel délai respecter entre un antécédent de Covid-19 et la vaccination ?
- 46. Quel délai respecter entre les 2 injections des vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna ?
- 47. Quel délai respecter entre les vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna et un autre vaccin ?
- 48. Quel délai respecter entre un traitement contre la Covid-19 par anticorps passifs ou plasma de convalescent et la vaccination ?
- 49. Quel délai respecter entre un traitement par immunoglobulines polyvalentes et la vaccination ?
- 50. Les vaccins à ARN se font en deux injections. Que se passe-t-il si l'on est exposé au virus après la première injection, et avant la deuxième ?
- 51. Peut-on administrer les vaccins à ARN par voie sous-cutanée ?
- 52. Est-il possible de prélever 6 doses du vaccin Comirnaty® une fois reconstitué au lieu de 5 ?
- 53. Rappels sur l'administration d'un vaccin par voie intramusculaire

Ce texte a été élaboré sur la base des connaissances disponibles au 11 janvier 2021 ; il est susceptible d'évoluer en fonction de nouvelles données. Les ajouts depuis la version du 29/12/2020 sont en couleur.

A – GENERALITES

1. Quel est le principe des vaccins contre la Covid-19 ?

Leur principe est de permettre au système immunitaire d'acquérir une mémoire immunitaire spécifique contre le SARS-CoV-2, afin qu'en cas de d'exposition à ce virus, il puisse le neutraliser avant qu'il n'ait le temps de provoquer la maladie Covid-19 (ou afin d'en atténuer les conséquences). La majorité des vaccins en développement ciblent la protéine *spike* du virus (aussi appelée « protéine spicule » ou « protéine S »). Cette protéine est située à la surface de l'enveloppe du SARS-CoV-2 et lui permet de se fixer à un récepteur cellulaire (ACE-2) puis de pénétrer dans les cellules : son rôle dans l'infection est donc central. Diverses études ont montré que déclencher des anticorps contre cette protéine permettait de protéger contre l'infection : elle est donc la cible de la plupart des vaccins développés en 2020.

2. Qu'est-ce qu'une « plateforme vaccinale ? » ?

« Plateforme vaccinale » signifie « technologie vaccinale », c'est-à-dire le type de vaccin. Il y a en effet plusieurs types de vaccins et plusieurs moyens de déclencher une réponse immunitaire protectrice.

3. Quels sont les différents types de vaccins contre la Covid-19 ?

Différentes technologies vaccinales sont utilisées contre la Covid-19. On peut les répartir en 2 classes :

- Les technologies classiques, basées soit sur l'utilisation d'un virus entier et inactivé, ici le SARS-CoV-2 (plusieurs vaccins développés par des consortiums chinois et indien utilisent cette stratégie), soit sur l'utilisation d'une partie seulement du virus (le plus souvent une protéine, ici la protéine S ou une partie de la protéine S) (ex : vaccins de Novavax et de Sanofi-GSK). Ces derniers sont appelés les vaccins sous-unitaires ou protéiques. L'antigène est alors associé à un adjuvant de l'immunité.

- Les « nouvelles » technologies¹, basées sur :

- l'utilisation d'acide nucléique « pur » (ADN ou ARN), c'est à dire la séquence génétique d'une protéine-cible : ici la protéine S (ex : vaccins à ARN développés par Moderna et par Pfizer-BioNTech, et vaccins à ADN) ; ou

- l'utilisation d'un vecteur viral dans le génome duquel on a inséré le gène de la protéine-cible, ici la protéine S du SARS-CoV-2 (ex : vaccins développés par l'Université d'Oxford-AstraZeneca, par Johnson & Johnson et Janssen, par Merck, le vaccin Sputnik V de Gamaleya développé en Russie, le vaccin de CanSinoBIO développé en Chine...).

4. Les vaccins anti-Covid-19 contiennent-ils des adjuvants ?

Les vaccins à ARN et les vaccins reposant sur des vecteurs viraux ne contiennent pas d'adjuvant, leur structure même permettant de stimuler le système immunitaire inné. Les vaccins qui nécessitent l'utilisation d'adjuvant sont les vaccins inactivés et les vaccins protéiques (aussi appelé sous-unitaires).

5. L'élaboration des vaccins contre la Covid-19 est particulièrement rapide. Des étapes normales dans l'élaboration des vaccins ont-elles été contournées ?

- *L'immunité anti-coronavirus*

L'immunité contre les coronavirus avait beaucoup été étudiée à l'occasion des alertes précédentes (l'émergence du SARS-CoV en Asie en 2003, et l'émergence du MERS-CoV en Arabie Saoudite en 2012). On savait donc qu'il était généralement suffisant de déclencher une réponse contre la protéine S pour obtenir une protection.

¹ Bien qu'appelées nouvelles, ces plateformes sont en fait déjà anciennes car développées depuis plus de 20 ans, même si ces vaccins en développement n'avaient pas encore atteint le stade de l'autorisation de mise sur le marché

Pour le SARS-CoV-2, la séquence de la protéine S a été rendue publique par les scientifiques chinois dès janvier 2020. La production d'ARN correspondant à cette séquence a pu se faire quasiment immédiatement, et beaucoup plus rapidement que la production de protéines ou la culture de virus.

Les essais rapidement menés chez l'animal ont confirmé qu'il était assez simple de déclencher une réponse immunitaire efficace contre le SARS-CoV-2. Cela contraste avec le fait que, par exemple, il est très difficile d'obtenir une réponse efficace contre l'agent du paludisme, et qu'on ne parvient toujours pas à élaborer un vaccin contre le VIH, malgré des décennies de recherche.

- *Les plates-formes vaccinales*

Avant l'arrivée de la pandémie de Covid-19, les plateformes de vaccination de type acide nucléique (ADN, ARN) avaient déjà été largement étudiées contre le virus Zika, le virus de la rage et le VIH, mais aussi contre les coronavirus SARS-CoV-1 et MERS-CoV sur des modèles animaux et dans des essais cliniques de phase 1 et 2. Ce sont donc des années de travail gagnées sur l'élaboration d'un vaccin contre le SARS-CoV-2. Elles avaient été identifiées comme des approches particulièrement intéressantes en cas de maladie infectieuse émergente car elles permettent de construire très rapidement le candidat vaccin après identification de l'agent infectieux en cause.

- *Un effort scientifique et financier sans précédent*

L'existence de ces nouvelles plateformes ne permet pas de gagner de temps sur les essais cliniques eux-mêmes, qui évaluent l'innocuité et l'efficacité des candidats vaccins ; mais dans le cadre de la pandémie, les différentes étapes se sont très rapidement succédées dès que les premiers résultats ont été obtenus.

Par ailleurs, sans être dégradés, les processus de vérification des vaccins ont été considérablement accélérés. Comme la FDA, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a créé des procédures pour évaluer rapidement les vaccins en développement sans pour autant déroger à la rigueur scientifique. Par exemple, la *"rolling review"* consiste à analyser les données fournies par les laboratoires toutes les deux semaines, permettant de réduire la durée du processus. Quelle que soit l'approche vaccinale, les vaccins ne seront autorisés que lorsque les autorités indépendantes confirment leur qualité, leur sécurité et leur efficacité.

Enfin, une force de frappe jamais égalée a été déployée en réponse à la pandémie de Covid-19 : la mobilisation des équipes de recherche et des Etats et la création de partenariats public-privé ont facilité et accéléré le développement, la fabrication (anticipation du développement industriel) et la distribution des vaccins. Le programme interinstitutionnel américain *"Warp Speed"* ("la vitesse de l'éclair") a par exemple permis le financement de plusieurs entreprises pour le développement de plusieurs vaccins basés sur les nouvelles technologies. Autre exemple, « COVAX » est la partie « vaccins » d'une collaboration mondiale visant à accélérer la mise au point et la production de produits de diagnostic, de traitements et de vaccins contre la Covid-19 et à en assurer un accès équitable.

- *Une faible variation du virus*

Bien qu'il soit un virus à ARN, le SARS-CoV-2 est relativement stable (beaucoup plus que la grippe ou le VIH par exemple). De ce fait, les vaccins développés à partir de séquences de virus isolés au début de l'année 2020 sont toujours efficaces au début de l'année 2021.

6. Pourquoi les essais cliniques de certains vaccins ont-ils été interrompus ?

À chaque fois qu'un doute est survenu sur un possible effet indésirable d'un vaccin, les essais ont été mis en pause. Dans les différents cas, un comité indépendant a analysé les données et permis la reprise des essais en l'absence de preuve reliant la maladie au candidat vaccin. Ainsi, les essais sur le vaccin AZD1222, développé par AstraZeneca et l'université d'Oxford ont été mis en pause le 06/09/2020 à la suite d'une myélite apparue chez l'un des participants au Royaume Uni. Ils ont été repris après qu'un comité indépendant de neurologues a conclu qu'il s'agissait d'une myélite idiopathique et que les agences de régulation indépendantes ont donné leur accord. Le groupe J&J a quant à lui suspendu le développement clinique de son candidat vaccin AD26.COV2-S le 12/10/2020 pour cause de maladie inexplicable chez l'un des participants. Conformément au protocole clinique, l'événement indésirable a fait l'objet d'une

évaluation par le comité indépendant de surveillance des données de sécurité. La reprise des essais a été recommandée en l'absence de preuve reliant la maladie au candidat vaccin.

7. Les vaccins Covid-19 peuvent-ils rendre les femmes stériles ?

Non, les vaccins anti-infectieux ne peuvent pas rendre les femmes stériles. Il a été évoqué qu'un ARN codant pour la protéine Spike puisse entraîner la production d'anticorps contre des protéines humaines impliquées dans la gestation (comme la syncytine-1), mais aucun fait ne vient étayer cette supposition.

8. Quelle est la durée de surveillance nécessaire pour établir la sécurité d'un vaccin ?

Dans toute l'expérience accumulé en vaccinologie, les effets secondaires des vaccins surviennent dans les quelques jours, et au maximum dans les 6 semaines suivant la vaccination. Une exception : les narcolepsies après certains vaccins de la grippe H1N1 pandémique de 2009, dont les 1^{er} signes sont apparus une médiane de 10 semaine après l'injection. Par précaution, on allonge la durée de surveillance jusqu'à 6 mois, bien qu'il soit très improbable que des événements surviennent aussi tardivement.

Un plan de gestion des événements graves existe pour les vaccins contre la Covid-19, et tout effet indésirable peut faire l'objet d'une indemnisation par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM) même s'il n'est pas directement lié au vaccin.

Comme cela a déjà été mentionné, au 11 janvier 2021, plus de 10 millions de personnes ont reçu au moins une dose de vaccin à ARN au Royaume-Uni, aux États-Unis d'Amérique, en Israël, et dans d'autres pays ; dans la limite de l'analyse des données disponibles, aucun effet précoce plus rare, non vu en phase 3, n'a été rapporté, à l'exception de quelques cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes mais qui restent exceptionnelles (voir plus haut).

9. Une fois le vaccin approuvé par l'Agence européenne du médicament, la surveillance des événements indésirables va-t-elle s'arrêter ?

Non, au contraire elle va s'intensifier sur la base de l'observation des personnes vaccinées.

La surveillance des effets indésirables est en place dans les pays qui ont déjà commencé à vacciner comme les États-Unis d'Amérique et le Royaume-Uni (plus de 9 millions et plus de 2.7 millions de personnes vaccinées au 11 janvier 2021, respectivement). La surveillance a aussi lieu en Europe et en France grâce au système d'information et de suivi de la vaccination qui a été mis en place et qui permet aussi de tracer qui a été vacciné et avec quel lot de vaccin.

A l'heure actuelle, il existe un risque théorique que des effets indésirables très rares, inférieur à 1 sur 10 000, non observés au cours des essais cliniques, puissent être observés pendant la campagne de vaccination. Tous les événements suspects après vaccination sont donc recensés par un suivi en pharmacovigilance renforcée, comme pour n'importe quel médicament, et font l'objet d'analyses indépendantes et de rapports réguliers.

Il faut bien sûr s'attendre à ce que des maladies habituelles (infarctus, accident vasculaire cérébral, etc.) surviennent après la vaccination comme elles seraient survenues sans vaccination. C'est le système de pharmacovigilance qui permettra de déterminer si de tels événements doivent être attribués au vaccin ou au hasard.

10. Y a-t-il un danger et faut-il vacciner quelqu'un qui déjà eu la COVID-19 ou qui a été infecté par le SARS-CoV-2 sans le savoir ?

Les essais cliniques de phase 3 de Pfizer-BioNTech et Moderna comportent peu de données à ce sujet en ce qui concerne le risque d'une vaccination d'une personne ayant déjà eu une infection par le SARS-CoV-2 (des personnes dont la sérologie témoignait d'une infection antérieure ont été incluses, mais elles étaient peu nombreuses). Le risque même théorique chez ces personnes apparaît cependant extrêmement faible.

En ce qui concerne l'intérêt ou non de la vaccination de ces personnes, on dispose actuellement de trop peu de recul sur l'infection et la durée de la protection qu'elle confère. Les durées de protection après l'infection *versus* par le vaccin sont des paramètres que l'on ne peut qu'extrapoler.

La HAS n'a pas prévu la vaccination systématique des personnes ayant un antécédent de Covid-19 symptomatique (**parce qu'elles semblent moins à risque d'être à nouveau exposées à une forme grave de Covid et elles ne sont donc pas prioritaires**) mais les personnes ayant un tel antécédent pourront être vaccinées si elles le souhaitent. La vaccination peut être réalisée sans tenir compte des antécédents d'infection asymptomatique par le SARS-CoV-2, et il n'est pas recommandé d'effectuer un test viral ou une sérologie à la recherche d'une infection en cours ou antérieure par le SARS-CoV-2.

11. L'immunité acquise par l'infection naturelle est-elle plus solide que l'immunité post-vaccinale ?

La protection qu'une personne obtient en cas d'infection varie d'une personne à l'autre et en fonction de l'infection. Plusieurs études ont montré que de nombreuses personnes (environ 30%) n'ont plus d'anticorps détectables quelques mois après une infection bénigne ou asymptomatique. On ne sait pas si ces personnes peuvent ou non se réinfecter. En revanche, les personnes qui ont fait une infection plus grave ont presque toutes des anticorps détectables au moins 6 mois plus tard. C'est pourquoi la HAS a laissé la possibilité de décider au cas par cas si une personne préalablement infectée devrait ou non se vacciner.

La vaccination entraîne une immunité qui semble initialement comparable à celles des personnes qui ont fait une forme grave mais on ne sait pas dans quelle mesure cette immunité persiste plus au-delà de 6 mois.

12. Les vaccins peuvent-ils augmenter le risque de forme grave de Covid-19 ?

Il n'y a pas de risque avéré en ce sens.

Lors de certaines infections, la présence d'une immunité préexistante à l'infection (d'origine vaccinale ou non) peut favoriser des formes graves de cette infection : soit parce que les anticorps préexistants facilitent l'infection de cellules de l'immunité (macrophages en particulier), soit parce que ces anticorps favorisent une réaction inflammatoire délétère.

Un phénomène d'anticorps dits facilitants existe, par exemple, avec la dengue. **En effet, si des personnes sont vaccinées alors qu'elles n'ont jamais été infectées par un des 4 sérotypes du virus de la dengue, elles ont un risque accru de faire une forme grave de dengue (ce risque n'est pas décrit chez les personnes vaccinées et qui ont par ailleurs un antécédent de dengue)**. Ce risque existe d'ailleurs hors vaccination, une infection par l'un des 4 sérotypes de la dengue exposant à un risque plus élevé de dengue grave en cas d'infection ultérieure par l'un des 3 autres.

Un phénomène légèrement différent, d'augmentation délétère de la réaction inflammatoire a été observé dans plusieurs modèles animaux d'infection par le SARS-CoV-1, et après un vaccin MERS-CoV chez l'animal ; à l'inverse, pour le SARS-CoV-2, aucune donnée in vitro ou in vivo dans les modèles animaux d'infection par ou dans les essais cliniques vaccinaux ne corrobore cette hypothèse. Ce risque a fait l'objet d'une attention particulière au cours du développement des vaccins contre le SARS-CoV-2. Comme d'autres effets hypothétiquement possibles, cela est surveillé dans le cadre de la pharmacovigilance en vie réelle (phase 4).

13. En atteignant un certain seuil de couverture vaccinale, limiterait-on la circulation de la maladie ?

Au cours des premières phases de la campagne de vaccination, l'objectif est de protéger les personnes à risque de complications pour éviter les décès et les hospitalisations. Si l'on démontre que la vaccination Covid-19 est efficace contre l'infection virale (et pas seulement la maladie), et donc contre la transmissibilité du virus, il sera alors intéressant d'atteindre un certain seuil de couverture vaccinale afin de favoriser l'immunité de groupe, et ainsi protéger indirectement les personnes qui ne peuvent pas être vaccinées, voire permettre l'interruption de l'épidémie.

14. Les mutations impactent-elles l'efficacité des vaccins ?

Ce n'est pas le cas avec une année de recul.

La protéine S (spicule) qui permet l'entrée du virus dans les cellules humaines peut comme les autres protéines virales être affectée par des mutations. Si les mutations touchent sa capacité à être reconnue par le système immunitaire, l'efficacité des vaccins actuellement développés pourrait être touchée. Des systèmes de surveillance internationaux sont en place pour repérer si de telles mutations se produisaient ; **jusqu'à récemment, les différentes mutations qui ont émergé n'étaient pas associées à une moindre efficacité du vaccin.**

Le variant récemment détecté au Royaume-Uni (B1.1.7) comprend 8 mutations dans la séquence de la protéine Spike par rapport à la souche de référence. Il est actuellement considéré que les anticorps déclenchés par le vaccin seront aussi efficaces contre cette souche. Il vient d'être montré que les souches virales porteuses de la mutation la plus significative du mutant B1.1.7, N501Y, étaient sensibles à ces anticorps.

Le variant 501.V2 (ou B.1.351), isolé en Afrique du Sud, est porteur de cette même mutation N501Y, ainsi que de la mutation E484K/Q/P ; cette dernière pourrait altérer la reconnaissance par les anticorps générés par la vaccination, mais cela doit être exploré.

Il faut noter qu'il serait facile pour les industriels de produire un nouveau vaccin à ARN utilisant une séquence de la protéine S comportant des mutations notables. Ces nouvelles constructions pourraient faire l'objet d'une variation d'AMM.

15. Devra-t-on se faire vacciner tous les ans comme pour la grippe ?

Il est possible que la Covid-19 devienne une maladie à recrudescence saisonnière comme la grippe, ce qui pourrait justifier l'obtention d'une immunité à long terme.

Si le vaccin ne protège pas plus d'une année ou que le virus acquiert sur plusieurs années des mutations lui permettant de ne plus être reconnu par une personne qui a déjà fait une COVID ou qui a été vaccinée (comme le virus de la grippe), **et si l'épidémie n'a pu être maîtrisée**, il sera nécessaire de se vacciner régulièrement avec un vaccin adapté aux nouveaux variants qui pourraient circuler. Cependant, aucune mutation détectée à ce jour n'a affecté la protéine S au point d'altérer la capacité du système immunitaire à reconnaître le coronavirus après vaccination.

16. La vaccination peut-elle être utilisée en post-exposition ?

Aucune étude n'a pour l'instant été réalisée à ce sujet.

Compte tenu de la période d'incubation de la Covid-19 (5 jours en médiane) et du délai entre la 1^{ère} dose vaccinale et la protection conférée par les vaccins ARN (10 à 15 jours), la vaccination ne constitue probablement pas une stratégie efficace pour prévenir la maladie de cette exposition particulière. C'est pour cette raison que les autorités de santé recommandent que les personnes ayant eu une exposition connue au SARS-CoV-2 ne devraient pas se faire vacciner avant la fin de leur période de quatorzaine. Cependant, certains pays comme l'Angleterre ont fait le choix d'utiliser le vaccin autour des cas. Il sera intéressant de suivre les éventuelles études menées sur ce point.

Pour les résidents d'EHPAD ou d'USLD, où l'exposition et la transmission du SARS-CoV-2 peuvent se produire de manière répétée pendant de longues périodes, la vaccination est recommandée quels que soient les antécédents d'exposition ; **par ailleurs, la vaccination pourrait prévenir la maladie chez les sujets contacts de sujets contacts (2^{ème} génération de cas).**

B – GENERALITES SUR LES VACCINS A ACIDE NUCLEIQUE (ARN, ADN)

17. Qu'est-ce qu'un vaccin « à acide nucléique » ?

Le composant principal des vaccins à base d'acide nucléique est de l'ADN (acide désoxyribonucléique) ou de l'ARN (acide ribonucléique). La molécule d'ADN ou d'ARN code pour une protéine virale qui va être produite par nos cellules. La séquence d'ADN ou d'ARN vaccinal est synthétisée en laboratoire (et non extraite directement d'un virus). Elle est choisie car elle code pour la protéine d'intérêt et parce qu'une réponse immunitaire déclenchée contre cette protéine permet de protéger contre l'infection. Pour le vaccin SARS-CoV-2, il s'agit de la protéine S.

18. Comment fonctionnent les vaccins à ARN ?

D'une manière générale, chez l'Homme, l'information génétique (les gènes) est codée par l'ADN de 46 chromosomes contenus dans le noyau de nos cellules. L'ADN est « transcrit » en ARN messagers (ARNm), qui quittent le noyau et rejoignent le cytoplasme, pour être « traduits » en protéines par le ribosome.

Lors de l'injection dans un muscle (en général le deltoïde, dans l'épaule) d'un vaccin à ARN, l'ARN vaccinal pénètre dans les cellules du muscle (myocytes, cellules dendritiques...) et est traduit dans leur cytoplasme en protéine (ici la protéine S). **La protéine S ainsi produite peut alors être présentée aux lymphocytes T par les cellules dendritiques et les macrophages soit parce que ces cellules auront reçu l'ARN, soient parce qu'elles auront phagocyté (en particulier les macrophages) certaines des cellules exprimant la protéine S à leur surface ; les lymphocytes B naïfs capables de reconnaître cette protéine vont par ailleurs être activés. Cela permet la production d'anticorps neutralisants par les lymphocytes B et la génération de lymphocytes B mémoire, et une réponse lymphocytaire T cytotoxique (permettant de détruire les cellules infectées par le SARS-CoV-2) et la génération de lymphocytes T mémoire. En cas de rencontre ultérieure avec le coronavirus, ces cellules mémoire pourront détecter et combattre efficacement le SARS-CoV-2 avant qu'il ne développe une infection, ou limiter l'intensité de l'infection.**

19. Les vaccins à ARN peuvent-ils modifier nos gènes ?

Non. **L'ARN ne pénètre pas dans le noyau des cellules où se situe l'ADN humain.** Surtout, lors de la synthèse protéique, l'information circule dans le sens ADN→ARN→protéine. Il n'y a pas dans notre organisme d'enzyme permettant d'inverser ce sens. Ainsi, les vaccins ARN ne peuvent pas modifier nos gènes (qui eux sont sous forme d'ADN).

20. L'ARN viral peut-il être transcrit par des rétrovirus endogènes ?

Cette information circule sur internet mais elle est fautive.

Les rétrovirus sont des virus à ARN capables de « transcrire à l'envers » leur ARN en ADN grâce à une enzyme très particulière qu'ils possèdent, la transcriptase inverse. C'est le cas par exemple du VIH (virus du sida), qui peut retro-transcrire son ARN en ADN à l'aide de sa transcriptase inverse, puis l'intégrer dans le génome par l'intermédiaire d'une autre enzyme, l'intégrase.

Notre génome contient des reliquats de virus qui avaient infecté nos lointains ancêtres, il y a des centaines de milliers d'années : on les appelle des rétrovirus endogènes. Ces séquences sont souvent considérées comme des fossiles : elles ne peuvent pas donner naissance à une transcriptase inverse ni à une intégrase. Il n'y a donc pas de possibilité que l'ARN des vaccins donne naissance à de séquences d'ADN et soit intégré dans le génome de la cellule hôte.

21. Et les vaccins à ADN : peuvent-ils modifier nos gènes ?

Non. Dans les vaccins à ADN, l'acide nucléique est sous une forme circulaire fermée (plasmide) qui ne peut pas s'intégrer à l'ADN chromosomique. Par ailleurs, le vaccin ne contient pas l'enzyme (intégrase) qui permettrait cette intégration. **D'autres modes de délivrance de l'ADN ont pu être utilisés pour obtenir au contraire cet effet, mais il s'agit de technologies différentes, et pas d'ADN vaccinal.**

22. Pourquoi utiliser des « nanoparticules » pour véhiculer les ARN vaccinaux ?

L'ARN vaccinal ne peut pas être injecté sous une forme « nue » car il serait en grande partie immédiatement dégradé, avant même de pénétrer dans une cellule. Pour lui permettre d'entrer dans le cytoplasme, l'ARN vaccinal doit être protégé au sein d'une enveloppe lipidique, dont la taille est inférieure à 0,1 µm, d'où le préfixe « nano » ; mais il ne s'agit pas des nanoparticules telles qu'elles ont pu être évoquées en science-fiction (nano-robots par exemple). La membrane de nos cellules est composée du même type de molécules.

Une fois injectées, les nanoparticules peuvent fusionner avec la membrane de la cellule, et ainsi libérer l'ARN pour qu'il puisse être traduit en protéine antigénique, qui va permettre de déclencher une réaction immunitaire.

23. Quels sont les vaccins à ARN qui ont atteint la phase 3 du développement clinique ?

Il s'agit du vaccin de Pfizer-BioNTech (BNT162b2), approuvé par l'EMA le 21 décembre 2020 pour la prévention de la Covid-19 chez les sujets de plus de 16 ans et enregistré sous le nom de Comirnaty®, et du vaccin de Moderna (mRNA-1273), approuvé par l'EMA le 6 janvier 2021 pour la prévention de la Covid-19 chez les sujets de plus de 18 ans

24. Le polyéthylène glycol (PEG) contenu dans les nanoparticules lipidiques des vaccins à ARN peut-il être toxique ?

Les particules lipidiques (nanoparticules) qui contiennent l'ARN sont composées de molécules de lipides parmi lesquelles le cholestérol et plusieurs lipides synthétiques. Dans les vaccins de Pfizer-BioNTech (Comirnaty®) et Moderna, une de ces molécules est conjuguée (accrochée) à une molécule de PEG. Le PEG est souvent utilisé dans l'industrie médicale du fait de ses propriétés à la fois hydrosolubles et liposolubles. Il est utilisé au quotidien en médecine par voie orale pour lutter contre la constipation (macrogol). Il est également utilisé par voie injectable en combinaison avec certains principes actifs pour augmenter leur durée de vie de (interféron dit « PEGylé » dans le cadre du traitement des hépatites, facteurs de croissance hématopoïétique, anti-cancéreux etc.). Les réactions allergiques vis-à-vis du PEG sont très rares mais elles existent. Sur l'expérience accumulée dans d'autres médicaments, les agences d'enregistrement considèrent que PEG et nanoparticules lipidiques sont bien tolérées. Il est probable que les réactions anaphylactiques observées avec le vaccin de Pfizer-BioNTech soient liées à des anticorps anti-PEG préexistants.

La liste complète des excipients notamment lipidiques des vaccins peut être retrouvée dans les RCP du produit sur le site de l'agence européenne du médicament.

25. Quel recul a-t-on sur la technologie des vaccins à acide nucléique ?

Il n'existait jusqu'à aujourd'hui aucun vaccin à ARN homologué. Cependant, les chercheurs y travaillent depuis plus de 20 ans. Cette technologie a fait l'objet d'améliorations continues, qui ont largement contribué à sa sûreté. Des vaccins à ARN ont été testés chez l'être humain contre les virus Zika, de la grippe, de la rage, et cytomégalovirus, avec de l'ordre de 600 participants inclus dans ces essais. Concernant les vaccins à ARN contre le SARS-CoV-2, ils ont été évalués dans les essais de phase 3 sur plusieurs dizaines de milliers de personnes et ont ensuite déjà été administrés à plusieurs millions de personnes au Royaume-Uni et aux USA depuis le début des campagnes de vaccination en décembre 2020.

C'est également le cas pour les vaccins à ADN qui ont montré des résultats prometteurs chez l'animal et dont les essais cliniques, chez l'humain, avaient déjà commencé avant le développement des vaccins à ADN contre le SARS-CoV-2. Quatre vaccins à ADN ont par ailleurs reçu les autorisations réglementaires nécessaires à leur exploitation commerciale pour protéger plusieurs espèces animales contre des maladies virales ou traiter le mélanome buccal du chien.

26. Quels sont les avantages des vaccins à acide nucléique ?

Ils sont très faciles et rapides à produire. Leur synthèse est faite en laboratoire et ne requiert pas de manipuler le virus. De plus, une fois le vaccin injecté, la protéine d'intérêt est produite dans nos cellules de façon naturelle ; elle prend donc la conformation (la forme) qu'elle a habituellement et induit une réponse immunitaire complète (anticorps et

lymphocytaire T). C'est un avantage par rapport aux vaccins inactivés ou sous-unitaires qui induisent uniquement une réponse immunitaire de type anticorps.

C – GENERALITES SUR LES VACCINS UTILISANT UN VECTEUR VIRAL

27. Que sont les vaccins à vecteurs viraux ?

Cette technologie a été largement explorée depuis une trentaine d'année dans 2 domaines : la vaccination anti-cancer et la vaccination anti-infectieuse. On utilise dans ce type de vaccins un virus non pathogène pour déclencher une réponse immunitaire contre la maladie d'intérêt. Le virus utilisé est appelé « vecteur viral » : il s'agit de virus atténués, ou naturellement non pathogènes pour l'homme ; ils ne peuvent pas provoquer de maladie. On a modifié leur génome en y insérant la séquence d'ADN ou d'ARN de la protéine d'intérêt, ici la protéine S du SARS-CoV-2. Une fois que le vecteur viral est injecté, il infecte des cellules de l'hôte, et leur délivre son ADN ou ARN ; la machinerie de la cellule exprime alors la protéine vaccinale, qui est prise en charge par les cellules présentatrices d'antigènes permettant d'activer les lymphocytes T et B.

De nombreux virus différents ont été développés comme vecteurs et peuvent être classés en deux grandes catégories : les vecteurs viraux non réplicatifs et les vecteurs viraux capables de réplication.

- Les adénovirus humains et non humains sont les virus les plus utilisés dans les vaccins vectorisés viraux non réplicatifs. Ce sont des virus communs responsables de légers symptômes de type rhume ou grippe. Les candidats vaccins développés par l'Université d'Oxford-AstraZeneca, et par Johnson & Johnson (Janssen) reposent sur un adénovirus (adénovirus du chimpanzé pour le vaccin d'Oxford, adénovirus humain pour le vaccin de J&J). C'est aussi le cas du candidat vaccin Spoutnik V développé en Russie et du vaccin de CanSinoBIO développé en Chine (adénovirus humain). Parce que ces vecteurs adénoviraux sont volontairement porteurs d'un défaut de réplication, une fois que le virus a infecté une cellule, aucun autre virus n'est produit.

- Les vaccins développés par Merck sont des exemples de vaccins vectorisés viraux réplicatifs. L'un d'eux utilise le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV). Chez l'homme, ce virus est généralement asymptomatique ou provoque une légère maladie de type grippal. Les chercheurs ont remplacé une partie de sa séquence d'ARN par de l'ARN codant pour la protéine S du SARS-CoV-2. Après qu'il a infecté une cellule hôte, la machinerie de la cellule fabrique la protéine S, qui est ensuite exprimée par la cellule ; le virus vaccinal étant compétent pour la réplication, celui-ci va donc à son tour infecter d'autres cellules, et ainsi de suite. Cette technologie imite donc plus fidèlement une véritable infection virale. Ces vecteurs réplicatifs ne peuvent pas être utilisés chez les immunodéprimés.

28. Quel recul a-t-on avec les vaccins vectorisés viraux ?

Leur développement remonte aux années 1980. Le vaccin contre la dengue (Dengvaxia®) utilise ainsi la souche vaccinale du virus de la fièvre jaune exprimant les gènes de structure de chacun des quatre virus de la dengue. Récemment, Merck a utilisé cette technologie et le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) pour développer un vaccin contre le virus Ebola (Ervebo®), qui a été approuvé par la FDA et l'EMA et a permis de vacciner des dizaines de milliers de personnes. D'autres vaccins de ce type sont en cours de développement : vaccins contre le chikungunya, le Zika, la fièvre du Nil... Le candidat vaccin Covid-19 de Janssen s'appuie quant à lui sur la plateforme technologique AdVac® (adénovirus et virus MVA), qui a également été utilisée pour développer et fabriquer leur vaccin Ebola combiné (Zabdeno® et Mvabea®), approuvé par la Commission européenne, et construire ses candidats vaccins Zika, VRS et VIH. Cette plateforme technologique AdVac® a été utilisée pour vacciner plusieurs milliers de personnes à ce jour dans le cadre des programmes de vaccins expérimentaux de Janssen.

D – DONNEES D'EFFICACITE ET DE TOLERANCE DES VACCINS A ARN ET DES VACCINS VECTORISES VIRAUX A PARTIR DES ESSAIS CLINIQUES

29. Quelle est l'efficacité des vaccins à ARN de Pfizer-BioNTech (Comirnaty®) et de Moderna ?

Les preuves d'efficacité de ces vaccins proviennent de deux vastes essais cliniques de phase 3 randomisés, en double aveugle et avec un groupe placebo, c'est-à-dire procurant le plus haut niveau de preuve scientifique. Ces deux essais (l'un de 43000 participants environ, l'autre de 30000 participants environ) montrent une efficacité de 94% contre la survenue de Covid-19 symptomatique. Concrètement, pour le vaccin Pfizer-BioNTech, sur 170 cas de Covid-19 symptomatiques, 8 cas sont survenus dans le groupe des volontaires vaccinés contre 162 cas dans le groupe placebo ; pour le vaccin Moderna, sur 196 cas de Covid-19 symptomatiques, 11 sont survenus dans le groupe des volontaires vaccinés contre 185 cas dans le groupe placebo. Cette efficacité ne variait pas dans les différentes catégories d'âge et de sexe, et chez les personnes souffrant de problèmes médicaux sous-jacents ; d'autres résultats permettront de préciser plus finement si cette efficacité varie dans différents groupes de personnes. **Certains participants à l'étude avaient par ailleurs une sérologie positive à l'inclusion ; la tolérance du vaccin chez ces personnes semblait comparable. En ce qui concerne plus particulièrement les formes graves, dans l'essai clinique de Moderna, il y a eu 30 cas de Covid-19 graves dans le groupe placebo (dont 1 décès et 2 hospitalisations en soins intensifs) contre aucun dans le groupe ayant reçu le vaccin ; dans l'essai clinique de Pfizer-BioNTech, il y a eu 9 cas graves dans le groupe placebo et 1 dans le groupe ayant reçu le vaccin.**

30. Quelle est l'efficacité des vaccins vectorisés viraux développés contre la Covid-19 ?

Comme les vaccins à ARN, ces vaccins ont des propriétés immunogènes intéressantes. En effet, les particules virales - indépendamment des protéines qu'elles expriment et de l'information génomique qu'elles transportent - sont reconnues par le système immunitaire comme un signal d'alerte. Cela permet la constitution d'une réponse immunitaire humorale (anticorps) et cellulaire. Les données d'efficacité clinique ne sont connues que pour le vaccin adénoviral d'AstraZeneca - Université d'Oxford sur 11 636 participants et 131 cas confirmés de Covid-19, avec une efficacité tous schémas posologiques confondus estimée à 70 % (90 % pour le schéma demi-dose suivie d'une dose complète, 62% pour le schéma à 2 doses, espacées de 4 semaines).

31. Comment se fait-il que le schéma à moindres doses du vaccin d'AstraZeneca-Université d'Oxford soit plus efficace que le schéma à doses pleines ?

Les infections par adénovirus étant très courantes chez l'homme, les vaccins basés sur ce vecteur ont l'inconvénient de rencontrer une immunité parfois déjà installée, capable d'amoinrir l'effet du vaccin. L'utilisation lors de la 1^{ère} injection vaccinale d'une demi-dose entraîne peut-être une moindre immunité anti-vectorielle, et donc une meilleure efficacité de la 2nde dose, donc du vaccin, par un effet antagonisme. C'est pour de telles problématiques d'immunité antivectorielle que le vaccin développé en Russie, Spoutnik V, utilise 2 adénovirus différents pour les 2 injections vaccinales. AstraZeneca a d'ailleurs annoncé le lancement d'un essai clinique combinant son vaccin avec le Spoutnik V d'ici la fin de l'année 2020. Un autre paramètre pouvant entrer en ligne de compte est la durée de l'intervalle entre les deux doses. Cet intervalle était légèrement plus long parmi les personnes ayant reçu la demi-dose. **Un intervalle plus long peut avoir influencé la qualité de la réponse immune.**

32. Les vaccins sont-ils efficaces contre les infections asymptomatiques ?

Les essais cliniques de phase 3 des vaccins à ARN approuvés ont été élaborés afin de démontrer une efficacité contre la maladie Covid-19 symptomatique, la recherche d'infection n'étant réalisée qu'en cas de symptômes. Si les premiers résultats sont en faveur d'une excellente efficacité contre les épisodes symptomatiques de Covid-19 et contre les formes graves de la Covid-19, il n'y a pas encore de résultats consolidés concernant la protection contre l'infection

asymptomatique par le SARS-CoV-2 ou sa transmissibilité. Dans l'essai sur le vaccin Moderna, une PCR nasopharyngée était réalisée avant l'administration de la deuxième dose. Il a été retrouvé 39 sujets ayant une PCR SARS-CoV-2 positive sans signe clinique dans le groupe placebo contre 15 dans le groupe vaccin. Ces données sont intéressantes et montrent **possiblement un effet du vaccin sur les infections asymptomatiques mais ne permettent pas de conclure à ce stade**

Par contre, dans l'essai clinique du vaccin d'AstraZeneca utilisant le vecteur ChAdOX1, une partie des participants effectuaient un prélèvement hebdomadaire systématique pour détecter les infections asymptomatiques ; le schéma avec une demi-dose vaccinale lors de la 1^{ère} injection protégeait ainsi à 58 % contre les infections asymptomatiques ; celui avec une pleine dose vaccinale lors de la 1^{ère} injection n'apportait par contre pas de protection significative en ce sens.

Il sera donc nécessaire d'attendre des données complémentaires pour pouvoir juger d'un éventuel effet de certains vaccins sur la transmission, mais les résultats attendus seront certainement moins spectaculaires que l'effet sur les formes symptomatiques.

33. Quels sont les effets indésirables les plus fréquents des vaccins à ARN ?

La grande majorité des effets indésirables observés lors des essais cliniques des vaccins à ARN se manifestent le lendemain de la vaccination et durent habituellement moins de 3 jours. Ils sont classiques et relativement attendus, et un peu plus fréquents qu'avec les vaccins habituellement utilisés : rougeur au point d'injection, fatigue, maux de tête, douleurs musculaires, frissons ou fièvre. C'est ce que l'on appelle la « réactogénicité ». Les effets généraux sont plus fréquents après la 2^{ème} dose de vaccin et chez les personnes plus jeunes. Ils sont le plus souvent minimes à modérés et durent en moyenne 2 à 3 jours. Comme pour toute autre vaccination, les personnes vaccinées doivent être averties de la possibilité de survenue de tels effets. La prise de paracétamol est possible, mais elle n'est pour le moment pas recommandée de manière préventive.

A titre d'exemple parmi les symptômes généraux, notons que, dans le groupe placebo, 23 % des sujets ont rapporté des maux de tête (contre 59 % dans le groupe vacciné) et 23 % ont rapporté une fatigue (contre 65 % dans le groupe vacciné) dans les 7 jours suivant la 2^{ème} dose dans l'essai clinique de Moderna. Dans l'essai clinique de Pfizer-BioNTech, les chiffres étaient du même ordre.

Notons enfin la survenue plus fréquente d'adénopathie(s) axillaire(s) dans le groupe des volontaires vaccinés (0,3 et 1,1 % dans les essais de Pfizer-BioNTech et Moderna respectivement) que parmi ceux ayant reçu le placebo.

34. Les vaccins à ARN sont-ils responsables de paralysie faciale ?

Plusieurs cas de paralysie faciale ont été rapportés dans les essais cliniques de Pfizer-BioNTech et Moderna. Dans celui de Pfizer-BioNTech, il y a eu 4 cas de paralysie faciale dans le groupe des participants vaccinés, dont 2 attribués au vaccin, contre aucun dans le groupe placebo. **La paralysie faciale est apparue le jour 37 après la dose 1 (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les jours 3, 9 et 48 après la dose 2 pour les trois autres.** Dans l'essai de Moderna, il y a eu 3 cas dans le groupe vacciné et 1 dans le groupe placebo. La fréquence de survenue de paralysie faciale parmi les volontaires vaccinés est proche de ce qui est attendu en population générale (15 à 30 pour 100 000 personnes). Il n'y a donc pas de signal en faveur d'un tel effet indésirable après vaccination, mais ces événements font l'objet d'une surveillance particulière depuis la mise sur le marché des vaccins.

35. Peut-il y avoir des effets indésirables graves avec les vaccins à ARN ?

a) données dans les essais cliniques

Il faut distinguer les « événements » indésirables graves, dont on ne sait pas s'ils ont un lien avec le vaccin, des « effets » indésirables pour lesquels on pense qu'il y a un lien de cause à effet entre le vaccin et la survenue du problème médical (et pas seulement un lien chronologique).

Dans l'essai de phase 2/3 du vaccin de Pfizer-BioNTech (Comirnaty®), la fréquence des événements indésirables graves n'est pas supérieure dans le groupe « vaccin » par rapport au groupe « placebo » (0,6 % dans le groupe des vaccinés, 0,5 % dans le groupe ayant reçu le placebo). C'était la même chose dans l'essai Moderna (1 % dans les deux groupes). La plupart de ces événements ont été considérés par les investigateurs comme non liés au vaccin (appendicites, cholécystites, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, etc.).

De très rares événements graves ont par contre été considérés par les investigateurs comme liés à la vaccination. Dans l'essai de Pfizer-BioNTech, sur les 19 000 participants ayant reçu le vaccin il s'agissait d'un cas de lésion à l'épaule (par injection par erreur du vaccin en intra-articulaire ?), d'un cas d'arythmie ventriculaire pendant 8 jours, et une adénomégalie axillaire. **Dans l'essai de Moderna, chez les 15 000 participants ayant reçu le vaccin, il s'agissait d'un cas de vomissements importants, de 2 cas de gonflement transitoire du visage, et d'un cas de polyarthrite rhumatoïde (le lien entre la vaccination et cette maladie apparaissant d'ailleurs difficile à assurer).** Aucune réaction anaphylactique grave n'a été rapportée à la vaccination dans les essais de Pfizer-BioNTech et Moderna, mais les personnes ayant des antécédents allergiques graves ne sont pas incluses dans les essais.

b) données depuis la mise sur le marché

Depuis la mise sur le marché et le début des campagnes de vaccination au Royaume-Uni, plusieurs cas de « réactions allergiques graves immédiates » ont été rapportés ; certaines des personnes concernées étaient déjà connues pour avoir un terrain d'allergie. **Aux États-Unis, au 23/12/2020, les CDC ont identifié 21 cas d'anaphylaxie pour 1,8 million de doses administrées (<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>).** Cela représente donc une fréquence de survenue de 11 par million de vaccinés (à mettre en regard de la fréquence des accidents allergiques graves de 1 pour un million de vaccinés avec l'ensemble des vaccins commercialisés, ou des anaphylaxies alimentaires estimées à 79 par million chaque année en France). Sept de ces personnes avaient des antécédents d'anaphylaxie. L'accident anaphylactique s'est résolu chez 20 d'entre elles (pas de suivi pour 1). 71 % des événements sont survenus dans les 15 minutes suivant l'injection, 14 % entre 15 et 30 minutes.

Les données accumulées sont donc rassurantes et le rapport bénéfice/risque est très nettement en faveur de la vaccination pour les populations chez lesquelles elle est recommandée. Il faut rappeler que le taux de létalité de l'infection à SARS-CoV-2 est estimé à 0,5-1,4 %, et dépasse 10% après 70 ans.

36. Petit rappel des termes « hypersensibilité », « allergie » et « anaphylaxie »

L'hypersensibilité est un terme assez général qui désigne la survenue de phénomènes délétères après exposition à un aliment, un médicament, une autre substance... Plus précisément, lorsque l'hypersensibilité est due à une réponse immunitaire (anormale et excessive) vis-à-vis d'un antigène exogène, on parle d'allergie. Les hypersensibilités immunologiques sont de 4 types ; l'anaphylaxie appartient au type 1.

L'anaphylaxie est une forme rare et grave d'allergie et affecte un ou plusieurs organes avec une intensité variable : urticaire, œdème du visage et des voies aériennes supérieures (œdème de Quincke), difficultés respiratoires, crise d'asthme (bronchospasme), signes digestifs (douleurs abdominales, nausée, vomissement, diarrhée) ou choc anaphylactique. Les symptômes apparaissent très rapidement, dans les minutes ou dans l'heure suivant le contact avec l'allergène.

37. Les personnes avec des antécédents d'allergie peuvent-elles se faire vacciner avec un vaccin à ARN ?

La vaccination est contre-indiquée aux personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, en particulier au PEG **ou qui ont un antécédent d'allergie au polysorbate (risque d'allergie croisée avec le PEG contenu dans le vaccin).** Le PEG est le constituant des macrogols et est présent dans différents médicaments (cf question 24) tels que les interférons pégylés (alpha dans le traitement de certaines hépatites virales et anti-cancéreux, et bêta dans le traitement de la SEP), les facteurs de croissance hématopoïétique pégylés (G-CSF et EPO), la naloxone pégylée, certaines chimiothérapies (irinotécan, asparaginase et doxorubicine pégylés), le certolizumab pégylé, et le facteur VIII

pégylé. On peut également trouver du PEG dans l'enrobage de nombreux traitements (antibiotiques, AINS...); dans la situation d'une réaction à ces traitements, l'allergène est exceptionnellement le PEG.

Au vu des données rassurantes depuis le lancement de la campagne à l'échelle mondiale, la Fédération française d'allergologie a recommandé que les antécédents d'allergie ou d'anaphylaxie ne constituent pas une contre-indication systématique à cette vaccination. On peut faire les recommandations suivantes :

- antécédent d'anaphylaxie (survenue rapide d'un œdème laryngé, d'une détresse respiratoire, d'un choc...) à un traitement contenant du PEG ou du polysorbate, et bilan allergologique d'imputabilité non fait : vaccination différée en attendant le bilan allergologique, ou avis allergologique si bénéfique majeur à la vaccination (facteurs de risque et exposition par exemple).
- anaphylaxie prouvée au PEG : pas de vaccination, ou avis allergologique si bénéfique majeur à la vaccination.
- antécédent de réaction d'allure allergique tardive (survenant au-delà d'1 heure) au PEG ou au polysorbate, ou à une autre substance : vaccination et surveillance « standard » (15 mn).
- antécédent de réaction immédiate mais sans signe de gravité à un médicament ou une autre substance (par exemple urticaire isolée ou œdème du visage après une prise de Ciflox®, dont l'enrobage contient du polysorbate) : vaccination puis surveillance prolongée (1 h).
- antécédent d'anaphylaxie à un médicament connu avec identification de l'allergène (différent du PEG ou du polysorbate) après bilan allergologique : vaccination puis surveillance 1h.

En pratique, l'administration du vaccin Pfizer-BioNTech doit avoir lieu dans une structure capable de gérer une réaction d'hypersensibilité immédiate grave. Toutes les personnes vaccinées doivent être observées pendant 15 minutes (**1 heure pour les personnes ayant un antécédent d'anaphylaxie (œdème laryngé, détresse respiratoire, choc)**). En cas de réaction allergique grave **ou immédiate** après la 1^{ère} dose, la 2^{nde} est contre-indiquée.

38. Les femmes enceintes peuvent-elles se faire vacciner ?

Se basant sur le fonctionnement des vaccins à ARN, les experts estiment qu'il est très peu probable que ces vaccins présentent un risque pour les femmes enceintes. Les premières études de tératogénicité sur les animaux montrent l'absence d'effet sur le développement embryonnaire et fœtal et l'absence d'effet sur la reproduction ; des études sur les femmes enceintes sont prévues.

Dans les essais cliniques des vaccins à ARN de Pfizer-BioNTech et Moderna, 23 et 13 grossesses inattendues ont eu lieu respectivement, autant dans le groupe des participants vaccinés que dans le groupe recevant le placebo. Aucun événement indésirable n'est survenu chez les femmes enceintes.

En attendant les résultats des études, la vaccination n'est néanmoins pas proposée aux femmes enceintes sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

39. Les femmes qui allaitent peuvent-elles se faire vacciner ?

Il n'existe pas de données sur la sécurité des vaccins Covid-19 chez les femmes qui allaitent ou sur les effets des vaccins COVID-19 à ARN sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait. Les vaccins à ARN ne sont pas considérés comme un risque pour le nourrisson allaité. La HAS ne recommande pas la vaccination en cours d'allaitement pour le moment. Pour les CDC, une femme qui allaite et qui fait partie d'un groupe ciblé par la vaccination peut choisir de se faire vacciner. En pratique, l'indication peut donc être posée, en tenant compte des connaissances actuelles, chez les femmes allaitantes ayant une exposition importante au virus et/ou des facteurs de risque de Covid-19 grave.

40. Les vaccins à acides nucléiques peuvent-ils induire des poussées de maladies auto-immunes ?

Les vaccins à ARN (et les vaccins vectorisés viraux) induisent un « signal d'alerte », améliorant la réponse immunitaire. Les cytokines et les interférons pro-inflammatoires ainsi présents dans l'environnement sont propices au recrutement et à l'activation adéquate des cellules immunitaires, et à l'acquisition de la mémoire immunitaire.

Il existe l'hypothèse selon laquelle cette réponse inflammatoire pourrait être délétère chez certains individus ayant un terrain les prédisposant aux réactions inflammatoires, voire aux maladies auto-immunes. A ce jour, ce risque n'est que théorique et cela n'a jamais été observé avec aucun vaccin.

L'ARN du vaccin est composé de nucléotides légèrement différents des nucléotides naturels (pseudo-uridines), afin d'atténuer ce phénomène, et pour qu'il n'aboutisse pas à la destruction de l'ARN par notre système immunitaire avant qu'il n'ait eu le temps d'être traduit.

Dans l'essai clinique de phase 2/3 de Pfizer-BioNTech, un antécédent de maladie dysimmunitaire n'était pas un critère d'exclusion, à la condition qu'elle ne fût pas instable. Avec un suivi médian de 2 mois après la 2^{ème} dose vaccinale, il n'y a pas eu de signal de poussées de maladie dysimmunitaire. **Dans l'essai de Moderna, un cas de polyarthrite rhumatoïde est survenu dans le groupe ayant reçu le vaccin (rappelons que l'incidence de la polyarthrite rhumatoïde est de 1 pour 10 000 en France).**

41. Les personnes atteintes d'une maladie auto-immune ou dysimmunitaire peuvent-elles recevoir un vaccin à ARN ?

Aucune maladie auto-immune ou dysimmunitaire n'est une contre-indication à la réalisation d'un vaccin inerte (tels que les vaccins à acide nucléique), contrairement aux vaccins vivants qui peuvent, eux, déclencher une infection vaccinale si un traitement immunosuppresseur est en cours. Le fait de présenter une maladie auto-immune ou dysimmunitaire **n'est donc pas** un critère de contre-indication à la réalisation d'un vaccin Covid-19 non vivant. Il paraît par contre raisonnable de décaler la vaccination chez les individus en poussée de leur maladie auto-immune. Des études observationnelles conduites sur ces groupes de patients pourront préciser l'efficacité et la tolérance des vaccins.

42. Un antécédent de syndrome de Guillain-Barré (SGB) est-il une contre-indication aux vaccins à ARN ?

Non. Au 9 janvier, aucun cas de syndrome de Guillain-Barré n'a été signalé à la suite de la vaccination parmi les participants aux essais cliniques des vaccins Pfizer-BioNTech ou Moderna, **ou parmi les personnes ayant reçu le vaccin depuis sa mise sur le marché.** Toute apparition de SGB après vaccination doit être signalée.

43. Les traitements immunosuppresseurs risquent-ils d'avoir un impact négatif sur l'efficacité des vaccins Covid-19 ?

Oui, la plupart des immunodépresseurs et des traitements immunosuppresseurs risquent d'impacter négativement l'efficacité du vaccin à la fois pour les réponses immunitaires humorale (anticorps) et cellulaire (lymphocytes T). La description de Covid-19 chroniques chez des patients souffrant de déficit immunitaire humoral ou recevant du rituximab suggère que la réponse humorale est probablement indispensable au contrôle de l'infection virale. On peut craindre que ces mêmes patients acquièrent une immunité acquise post-vaccinale insuffisante. Par contre, il semble que l'immunosénescence (c'est à dire le vieillissement du système immunitaire) impacterait peu l'efficacité des vaccins à ARN et des vaccins vectorisés viraux, **même si les données chez les personnes les plus âgées restent limitées.**

44. Quelles sont les autres populations pour lesquelles on peut attendre des données de tolérance ou d'efficacité différentes (hors allergies) ?

Enfants. Les vaccins de Pfizer-BioNTech, Moderna et AstraZeneca n'ont pas été évalués en population pédiatrique (**mis à part chez les adolescents de 16-18 ans pour Pfizer-BioNTech**). La vaccination n'est donc pas indiquée dans cette population.

Sujets présentant des facteurs de risque de Covid sévère (diabète, obésité, âge élevé, etc.). Les essais cliniques de phase 2/3 des vaccins à ARN n'ont pas montré d'effets indésirables dans ces populations. Ils n'ont cependant inclus que très peu de personnes très âgées (plus de 85 ans).

Immunodéprimés. Dans les essais de phase 2/3 de Pfizer-BioNTech, environ 4 % des volontaires ayant reçu le vaccin avaient un antécédent d'infection par le VIH (sans que cette infection ne soit forcément accompagnée d'une immunodépresseur) ou de maladie cancéreuse ou hématologique, stables. Les données spécifiques à ce groupe ne sont

pas encore disponibles. Il n'y a pas de rationnel pour penser que l'immunodépression puisse favoriser la survenue d'effets indésirables, la problématique étant plutôt celle d'une perte d'efficacité du vaccin. On peut donc vacciner ces personnes avec les vaccins à ARN, **et cela est d'ailleurs recommandé par la Société Francophone de Transplantation et la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation**. Dans l'essai de phase 3 du vaccin adénoviral d'AstraZeneca/Université d'Oxford, l'immunodépression était par contre un critère d'exclusion. Il ne l'est pas pour le vaccin adénoviral de Janssen dont les premiers résultats sont attendus au 1^{er} trimestre 2021.

E – ADMINISTRATION DES VACCINS APPROUVES EN EUROPE

45. Quel délai respecter entre un antécédent de Covid-19 et la vaccination ?

Il apparaît que la réinfection est très peu fréquente dans les 90 jours suivant l'infection initiale ; on recommande donc que si on vaccine des personnes ayant une infection aiguë documentée par le SARS-CoV-2, cela soit réalisé après ce délai de 90 jours. **Cette recommandation repose encore une fois sur la logique de priorisation dans un contexte contraint de doses et du manque de données solides sur ce sous-groupe.**

46. Quel délai respecter entre les 2 injections des vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna ?

Le schéma vaccinal de Pfizer-BioNTech comporte 2 doses (30 µg, 0,3 ml chacune) administrées par voie intramusculaire, à 21 jours d'intervalle. **Pour le vaccin de Moderna, il s'agit de 2 doses (100 µg, 0,5 ml) administrées par voie intramusculaire à 28 jours d'intervalle. Dans les essais cliniques, certains patients n'avaient pas parfaitement respecté le calendrier, des données limitées sont donc disponibles sur des administrations plus précoces ou plus tardives de la deuxième dose.**

Concernant la possibilité d'une administration plus précoce, selon les CDC, la 2^{ème} dose peut être administrée jusqu'à 4 jours avant le J21 ou le J28 recommandé. Si par erreur elle était faite encore plus tôt, il ne serait pas nécessaire de la répéter.

Concernant la possibilité d'une administration plus tardive, plusieurs patients dans les essais ont reçu des doses au-delà de J21, parfois jusqu'à J42. Quand on regarde les cas survenus chez ces patients et des témoins similaires, peu ont développé une Covid-19 symptomatique entre les deux doses (si on regarde les données à partir de 12 jours après la première dose, temps nécessaire à la réponse immune). Ce constat laisse penser qu'une efficacité satisfaisante est conservée même en cas d'un intervalle plus long, sans que l'on puisse dire si cela se traduit quand même par une perte d'efficacité et donc de chance sur cette courte période avant J42. Sur cette base et étant donné le caractère prioritaire d'administrer la première dose à un nombre le plus large possible de personnes à risque de Covid-19 grave dans un contexte contraint, l'ANSM a émis un avis le 07/01/2021 concernant la deuxième dose du vaccin Pfizer-BioNTech. Elle recommande bien de maintenir deux doses du vaccin (une seule n'étant pas suffisante à une immunité de long terme), mais autorise le report de la deuxième dose jusqu'à J42 au plus tard (au lieu de J21), soit 6 semaines, afin de pouvoir élargir la couverture vaccinale des personnes prioritaires. Un argumentaire scientifique est consultable sur le site de l'ANSM.

En pratique, si le délai depuis la première dose est allongé du fait d'une venue trop tardive par exemple de la personne vaccinée, la deuxième dose doit être administrée dès que possible, mais il n'y a pas besoin de faire en tout plus que 2 doses. **Les erreurs d'administration doivent être rapportées en pharmacovigilance.**

47. Quel délai respecter entre les vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna et un autre vaccin ?

Un intervalle minimal de 14 jours est recommandé entre un vaccin contre le Sars-CoV-2 et un autre vaccin. Cependant, si les vaccins Covid-19 sont administrés par inadvertance dans les 14 jours suivant l'administration d'un autre vaccin, il n'est pas nécessaire de faire de dose supplémentaire pour l'un ou l'autre vaccin par rapport au schéma prévu.

48. Quel délai respecter entre un traitement contre la Covid-19 par anticorps passifs ou plasma de convalescent et la vaccination ?

Actuellement, il n'existe pas de données de vaccination chez les personnes ayant reçu des anticorps monoclonaux ou du plasma en convalescents dans le cadre du traitement Covid-19. Sur la base de la demi-vie estimée de ces traitements et les observations suggérant que la réinfection est peu fréquente dans les 90 jours suivant l'infection initiale, on recommande de différer la vaccination d'au moins 90 jours.

49. Quel délai respecter entre un traitement par immunoglobulines polyvalentes et la vaccination ?

Pour les personnes recevant des immunoglobulines polyvalentes (Ig IV ou Ig par voie sous-cutanée), l'administration d'un vaccin à ARN est possible sans qu'il soit nécessaire de respecter un intervalle avant ou après la perfusion. A l'heure actuelle, les quantités d'anticorps anti-SARS-CoV-2 contenus dans ces traitements ne semblent pas susceptibles d'antagoniser le développement d'une réponse anticorps protectrice.

50. Les vaccins à ARN se font en deux injections. Que se passe-t-il si l'on est exposé au virus après la première injection, et avant la deuxième ?

Dans l'étude de phase 3 du vaccin de Pfizer-BioNTech, seuls 39 cas de Covid-19 sont survenus entre la première et la deuxième dose dans le groupe des volontaires vaccinés versus 82 dans groupe placebo, indiquant une protection partielle précoce du vaccin dès 12 jours après la première injection. On a donc une forte chance d'être protégé si l'on est exposé au virus avant la 2^e dose mais seule une vaccination complète avec 2 doses vaccinales **permet de garantir une protection de l'ordre de 95 %, et surtout une protection prolongée (pour une durée qui reste à déterminer).**

51. Peut-on administrer les vaccins à ARN par voie sous-cutanée ?

Non. Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire stricte. Chez les sujets présentant un trouble de l'hémostase ou de la coagulation, ou bien chez les personnes sous anticoagulants, la vaccination peut être faite dans le muscle deltoïde avec une aiguille fine (idéalement 25G), suivie d'une compression forte et prolongée (2 minutes). Les personnes qui présentent un trouble de l'hémostase ou de la coagulation particulièrement sévère, constituant une contre-indication à l'injection intramusculaire, ne devraient pas être vaccinées, sauf si les bienfaits éventuels l'emportent nettement sur les risques liés à l'administration.

52. Est-il possible de prélever 6 doses du vaccin Comirnaty® une fois reconstitué au lieu de 5 ?

Oui. Les flacons du vaccin de Pfizer-BioNTech initialement prévus pour assurer la reconstitution de 5 doses de vaccin permettent finalement de disposer de 6 doses. En effet, après dilution, un flacon multidose contient un volume de 2,25 ml ; or, une dose à injecter après dilution correspond à un volume de 0,30 ml. Ainsi, en utilisant des seringues et/ou des aiguilles à faible espace mort, on peut extraire jusqu'à 6 doses d'un seul flacon.

53. Rappels sur l'administration d'un vaccin par voie intramusculaire

Utilisation d'une aiguille de diamètre 25 à 22 G, et dont la longueur peut varier :

- Si tissu adipeux normal ou épais : aiguille de longueur 25 mm et diamètre 25G (0,5 mm) (orange), aiguille de longueur 30 mm et diamètre 23G (0,6 mm) (bleue), ou aiguille de longueur 30 mm et diamètre 22G (0,7 mm) (noire) ;
- Si tissu adipeux peu important en particulier chez les personnes âgées : aiguille de longueur 16 mm et diamètre 25G (0,5 mm) (orange) utilisables, à condition d'être bien perpendiculaire à la peau et d'enfoncer l'aiguille jusqu'à la garde.

Ce document a été élaboré pour le groupe Prévention-Vaccination de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française) par les Drs et Prs Maeva Lefebvre, Olivier Epaulard, Benjamin Wyplosz, Nicolas Vignier, Jean-Daniel Lelièvre, Odile Launay, Françoise Ballereau, Elisabeth Botelho-Nevers, David Boutoille, Julie Coutherut, Guillaume Béraud, Jean-François Faucher, Paul Le TurnierZoha Maakaroun-Vermesse, Aba Mahamat, Dominique Salmon, et Jean-Luc Schmit.