

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 plus de 3 milliards 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 part non négligeable de Français (dont une partie du personnel de santé : infirmières, aides-soignantes) hésite 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 n'avaient rien amélioré. Malgré cela, grâce aux dernières mesures gouvernementales mises en places (passe sanitaire quasi généralisé et obligations vaccinales pour l'ensemble des professions médicales), la proportion de Français vaccinés est aujourd'hui devenue une des meilleures du monde : > 70% de l'ensemble des Français et > 85% des plus de 18 ans. Le talon d'Achille reste une couverture vaccinale insuffisante des plus âgés (>80 ans) et d'autres groupes à risque qui ne dépasse pas celle des autres tranches de la population.

Pourtant, l'émergence de nouveaux variants plus contagieux doit conduire à des couvertures vaccinales très élevées si l'on veut réduire le risque de voir se développer une surcharge hospitalière et de nombreux décès. Après le variant anglais (maintenant appelé variant α) largement prédominant en France comme dans toute l'Europe, les variants Sud-Africain et Brésilien (β & γ), résistants partiellement aux vaccins, c'est maintenant l'un des variants indiens (δ) qui devient préoccupant : il est 50 à 60% plus contagieux que les précédents qui étaient eux-mêmes déjà 50 à 60% plus contagieux que les souches historiques. En un an, le R0 est passé d'une valeur entre 2,5 et 3 à une valeur supérieure à 6!!!. Ce variant δ est devenu prédominant dans le monde et notamment en France, en Europe, aux USA. Il reste sensible aux vaccins disponibles pour les formes graves (>90%), mais 2 doses sont nécessaires et une baisse de l'efficacité est observée pour les formes moins sévères et probablement la transmission. Cependant, des formes graves ont été rapportées chez des sujets, essentiellement âgés avec *comorbidités*, ayant reçu deux doses de vaccins, ceci suscitant la nécessité d'une dose de rappel, au moins pour les plus fragiles.

Sans programme de vaccination extensif, cette situation sanitaire risque de durer des années. Nous sommes toujours dans une course pour enrayer la diffusion des variants, course que nous ne pourrions gagner que grâce à une vaccination intensive.

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

- maintenir des mesures barrières en fonction de la circulation des variants et des statuts vaccinaux,
- utiliser de façon judicieuse les auto-tests,
- et contrôler les frontières avec les pays où l'épidémie flambe et où des mutants préoccupants circulent.

Au 6 septembre 2021

- **Dans le monde**, plus de 3 milliards de personnes (près de 30% de la population globale) ont déjà reçu au moins une dose de vaccin et 2 milliards, 2 doses.
- En **France**, environ 49 millions de personnes ont reçu au moins une injection, soit **73% de l'ensemble de la population (85% des plus de 18 ans) et environ 43 millions ont désormais un schéma vaccinal complet, soit 64 % de l'ensemble de la population** (<https://solidarités-santé>). Plus de 60 % des 12-17 ans ont reçu une 1^{ère} dose et 40 % sont complètement vaccinés. Alors que le taux de couverture vaccinale avec une dose a atteint 95,9 % chez les 70-79 ans, 15 % des 80 ans et plus n'ont pas encore reçu une seule injection...

A

A comme « Adénovirus »

Plusieurs vaccins contre la COVID-19 ayant obtenu l'AMM (AstraZeneca, Johnson&Johnson) ou en cours d'évaluation Européenne (Spoutnik 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 administrée trop tôt (...avant 10 semaines), la seconde dose a moins d'efficacité et le fait que le vaccin anti-COVID-19 soit le seul vaccin 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 Spoutnik V comporte un adénovirus différent pour chacune des deux doses. Cependant, le vaccin russe n'est pas encore homologué en Europe, ni par l'OMS, non pas tant pour des raisons d'efficacité, mais de qualité de transparence des résultats et de la surveillance de la [pharmacovigilance](#). En effet, alors qu'un effet indésirable rare mais grave (**thromboses atypiques** cérébrales, splanchniques, diffuses **avec thrombopénie**) a été décrit pour les deux autres vaccins vectorisés AstraZeneca & Johnson&Johnson, rien n'est rapporté pour le Spoutnik...à suivre

A comme « Adjuvant »

Les vaccins contre la COVID-19 contiennent-ils des adjuvants ? Non !!! Ni les vaccins à ARNm ni les vaccins vectorisés viraux n'en contiennent, ils 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 contient (Matrix M, dérivé de la saponine). C'est également l'approche développée par Sanofi Pasteur et GSK (AS03).

A comme « Adolescent »

Dispose-t-on de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance chez les adolescents ? **Oui !!! Pour les 2 vaccins à ARNm.** Pfizer-BioNTech (Cominarty®) 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 et l'EMA a octroyé une AMM conditionnelle mi-mai. Mi-Juillet [L'EMA](#) a accordé aussi une extension d'indication pour le vaccin Spikevax® (Moderna) aux adolescents âgés de 12 à 17 ans sur la base d'une étude publiée maintenant, portant sur 3 732 sujets : aucun des 2 163 enfants ayant reçu le vaccin n'a développé de COVID-19, contre 4 des 1 073 enfants ayant reçu le placebo. Les effets secondaires étaient similaires à ceux observés chez les personnes âgées de 18 ans et plus : la douleur et le gonflement au point d'injection, la fatigue, les maux de tête, les douleurs musculaires et articulaires, l'hypertrophie des ganglions lymphatiques, les frissons, les nausées, les vomissements et la fièvre. Ces effets étaient généralement considérés comme légers à modérés et s'amélioraient en quelques jours après la vaccination. Dans l'étude Spikevax® (le plus dosé des deux vaccins à ARNm), la réponse Ac a été comparable à celle observée chez les jeunes adultes de 18 à 25 ans. Par contre, dans l'étude Pfizer, l'immunogénicité s'est révélée 1,6 fois supérieure à celle des sujets de 16 à 25 ans, cette meilleure immunogénicité de l'adolescent étant déjà connue pour de nombreux vaccins (Hépatite B, Papillomavirus, Hépatite A), autorisant des schémas vaccinaux comportant moins de doses pour eux. Dans un contexte où l'on sait que les adolescents peuvent être aussi souvent contaminés et contaminants que les adultes jeunes, 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.

Faut-il vacciner les adolescents contre la COVID-19 ? Oui !! D'autant plus que le variant δ est devenu prédominant en France, que les adultes sont déjà bien vaccinés et que l'on a une évaluation plus complète de la sécurité des vaccins dans cette tranche d'âge. En effet, outre le bénéfice collectif attendu (les adolescents sont plus souvent infectés et plus souvent infectants que les enfants), un bénéfice individuel net est escompté ne concernant pas tant le risque de COVID grave ou prolongée (en France...) mais le retour à une vie et une scolarité la plus « normale » possible. Les adolescents développent moins de formes graves de la Covid-19 qui ont occasionné, d'après Santé Publique France, environ 2000 hospitalisations, 300 admissions en soins critiques et 130 PIMS. La majorité des formes sévères chez les adolescents est associée à la présence d'une comorbidité (entre 45 à 75% des cas selon les études). En revanche, les fermetures de classes ou d'établissements liées à la circulation du virus ont un impact particulier et important sur les adolescents. Enfin, si leur rôle dans la transmission paraît plus faible que celui des adultes, il n'est toutefois pas négligeable. Le gouvernement français a ouvert la vaccination à tous les adolescents (à partir de 12 ans) à compter du 15 Juin. Cette mesure allait initialement au-delà de [l'avis de la HAS](#), du comité d'éthique, des pédiatres et des infectiologues. En effet, la HAS recommandait de vacciner très rapidement les adolescents présentant une comorbidité ou vivant dans l'entourage de personnes immunodéprimées, puis de vacciner les adolescents en bonne santé dès lors que la vaccination de la population adulte sera suffisamment avancée. L'émergence du très contagieux variant δ et des données de pharmacovigilance dans cette tranche d'âge plus robustes (venant des États-Unis et d'Israël et comportant plusieurs millions d'adolescents) permettent aujourd'hui de mieux apprécier le rapport bénéfices/risques. [L'ensemble des sociétés savantes pédiatriques](#) a opté pour une position claire en faveur de la vaccination des adolescents prenant en compte le risque de myocardites-péricardites aiguës chez le garçon après la deuxième dose. La mise en place du Passe sanitaire ne s'appliquera aux adolescents qu'à partir du 30 Septembre 2021.

01/09/21

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 deltoïde 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 allaite ? 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), avaient été exclues des études cliniques initiales et de ce fait il n'existait 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 doit être vaccinée.

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 ? Oui, avec une seule dose, à l'exception des personnes sévèrement immunodéprimées. La question essentielle est celle du délai : au minimum 3 mois par exemple pour obtenir un passeport sanitaire, dans l'idéal dans les 6 mois à 1 an suivant la maladie. Plusieurs études récentes réalisées dans différents pays montrent que les patients ayant contracté la maladie seraient protégés à plus de 80-90% au moins sur une période de [6 à 8 mois, voire 1 an](#). D'autres 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.

A comme « Association »

Je dois vacciner un adolescent de 13 ans par un Gardasil9®. Il a reçu sa première injection Comirnaty® le 16 juin et doit avoir la seconde dose le 3 août. Doit-on respecter un délai entre le vaccin Pfizer et les autres vaccins qu'un adolescent peut éventuellement recevoir ? La règle générale en vaccinologie est qu'il n'y a pas lieu de respecter un intervalle particulier entre deux vaccins inactivés ou entre un vaccin inactivé et un vaccin vivant. Un délai de 15 jours entre les doses de vaccins anti-Covid 19 et une autre vaccination a été recommandé (de façon logique) pour pouvoir bien différencier les effets indésirables de chacun (ceux des vaccins contre la COVID-19 n'étant pas connus). Cette précaution a été désormais supprimée aux USA. Lorsqu'il n'y a pas urgence, ce délai

peut être respecté sans problème. Toutefois, si nécessaire ou si cela complique trop vos schémas de rattrapage, vous pouvez y renoncer sans crainte.

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'immunogénicité et l'efficacité,
- Mais l'émergence du variant δ en Angleterre, pour lequel 2 doses de vaccins sont nécessaires pour augmenter l'efficacité a conduit les autorités de santé de ce pays à rapprocher les doses entre 4 et 6 semaines.

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 (voir 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**.

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 (SGB) ? A ce jour, aucun signal d'induction ni d'exacerbation plus fréquente de maladie auto-immune n'a été identifié après vaccination en dehors de SGB après le vaccin Johnson et Johnson (vaccin peu utilisé en France) avec une incidence de 1 à 2 cas/ million de vaccinés. Ainsi, la vaccination pour ces patients à risque (sous réserve d'une immunosuppression permettant d'espérer une protection au moins partielle) est-elle recommandée.

1/09/21

B

B comme « Biothérapie »

Concernant la vaccination SARS-CoV-2 et les biothérapies (Canakinuma® et Adalimuma®), y a-t-il des consignes particulières, notamment un temps à respecter entre vaccin et traitement ?

Comme pour les autres vaccins, le niveau d'immunodépression induit par les anti-TNF et les anti-IL1 risque de diminuer l'immunogénicité des vaccins contre la Covid-19. Il est recommandé de vacciner ces patients avec des vaccins à ARNm plus immunogènes. La vaccination en 3 doses (ou maladie + 2 doses) concerne pour l'instant peu d'immunodéprimés. Concernant les biothérapies, seules les anti-CD20 sont mentionnées actuellement pour le schéma renforcé en 3 doses sans intervalle à respecter entre traitement et vaccin. La situation peut toutefois évoluer dès les prochaines semaines du fait de l'émergence du variant δ .

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 SpikeVax®	Multidoses : (10 doses jusqu'à 11 doses) 0,5 ml/dose	-25 -15°C et 30 jours entre 2-8°C.
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 »

Quelles sont les contre-indications médicales à la vaccination contre la COVID-19 ? Le décret du 7 août 2021 mentionne les cas de contre-indication médicale faisant obstacle à la vaccination contre la covid-19. En résumé :

A) Contre-indications à la première dose :

- 1) Antécédent d'allergie **grave** documenté (avis allergologue) à un des composants du vaccin, en particulier au polyéthylène glycol, et par risque d'allergie croisée aux polysorbates
- 2) Antécédent de PIMS post-COVID
- 3) Myocardites ou péricardites survenues antérieurement à la vaccination et toujours évolutives
- 4) Traitement par anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2

B) Contre-indications additionnelles à une deuxième dose :

- 1) Réaction anaphylactique au moins de grade 2 (atteinte au moins de 2 organes) à une première injection d'un vaccin contre la COVID-19, posée après expertise par un allergologue
- 2) Episodes de syndrome de fuite capillaire (contre-indication commune au vaccin Vaxzevria® et au vaccin Janssen)
- 3) Syndrome thrombotique et thrombocytopénique suite à la vaccination par Vaxzevria® et Janssen
- 4) Myocardites et/ou péricardites post vaccinales
- 5) **Effet indésirable** d'intensité sévère ou **grave attribué à la première dose** de vaccin, signalé au système de pharmacovigilance **après concertation médicale pluridisciplinaire** : syndrome de Guillain–Barré, hépatite grave... 01/09/21

Un adolescent de 13 ans a présenté une myocardite sans autres signes de PIMS dans le mois qui a suivi un COVID familial. Est-ce une contre-indication à la vaccination ? Oui !!! Bien que dans les contre-indications officielles cette situation ne figure pas plusieurs arguments plaident pour cette décision. La première est que les myocardites et péricardites aiguës (MPA) post COVID sont maintenant parfaitement décrites : elles sont 4 à 6 fois plus fréquentes qu'après vaccination. La seconde est que : les PIMS post COVID, les MPA post vaccination, les MPA évolutives en dehors même de tout contexte COVID sont déjà des contre-indications à la vaccination. 06/09/21

C comme « Coronovac »

Les vaccins chinois inactivés sont-ils efficaces contre la COVID-19 ? Oui sans aucun doute ! Une étude d'efficacité en vie réelle a été réalisée au Chili avec le Coronovac. Elle montre une efficacité de 65.9% (IC 95% = 65.2- 66.6) pour la prévention de la maladie Covid-19 et d'environ 90 % pour les hospitalisations, séjours en réanimation et décès. Des résultats semblant inférieurs aux vaccins à ARNm disponibles ou au Spoutnik V, mais comparables à ceux des vaccins AstraZeneca ou Janssen. Leur activité sur les variants β et δ n'est pas encore connue. 01/09/21

C comme « Corrélations »

Y-a-t-il des corrélations entre les taux d'anticorps anti-spike et la protection clinique ? Oui !!! Dans les études cliniques, les vaccins qui donnaient les titres d'anticorps les plus élevés par rapport à la maladie naturelle sont ceux qui se sont avérés les plus efficaces sur la prévention des COVID-19 [symptomatiques](#). Même dans cette synthèse, les auteurs regrettent la non-standardisation des sérologies d'une étude à l'autre. Ces corrélations ne sont malheureusement pas extrapolables à la pratique clinique quotidienne.

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. L'émergence du variant δ (plus contagieux $R_0=6$) augmente encore les proportions dans chaque tranche d'âge.

D

D comme « Décès post-vaccination »

Les réseaux sociaux se font le relais d'informations affirmant que la vaccination serait déjà responsable de milliers de morts. Que faut-il en penser ? Bien entendu, il s'agit d'interprétations malveillantes. **Non, il n'y a pas eu un millier de personnes décédées à cause de la vaccination**, mais un millier de personnes décédées dans les suites de la vaccination sur les milliards de vaccinés ! La vaccination ne rend pas immortel en quelque sorte... 01/09/21

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**. La connaissance des effets secondaires des vaccins COVID-19 ayant beaucoup progressé, le CDC est revenu il y a quelques semaines, sur cette règle. 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...) ou un voyage, il n'y a pas de contre-indication réelle.

D comme « Dette immunitaire »

La pandémie actuelle a imposé des mesures d'hygiène (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, les infections à entérovirus...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 avait été suspendus (rotavirus). La France qui a un des calendriers vaccinaux les moins étoffés 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. Les principales différences portent sur la quantité d'ARNm (3 fois plus importante pour le Moderna), leurs conditions de conservation et leur prix.

D comme « Dose incomplète »

Un patient qui a eu la COVID-19 en mars 2021 et qui relève donc d'un schéma en une dose unique, a reçu une dose incomplète de vaccin à ARNm (perte de 1/3 à 1/2 de la dose). Devons-nous lui réinjecter une seconde dose ? Dans quel délai ? En général, en vaccinologie, il est conseillé de ne pas tenir compte des doses incomplètes et de refaire la vaccination en cas de perte de produit, mais dans le cadre de la vaccination anti-COVID 19, cette règle ne peut être appliquée aussi simplement. Il faudrait tenir compte : du vaccin (les vaccins à ARNm sont bien plus immunogènes), de l'âge (les sujets jeunes ont des taux d'anticorps bien plus élevés) et du sexe en raison de complications potentielles (péricardites-myocardites aiguës) chez les patients < 30 ans et essentiellement chez les hommes. Une étude très récente montre qu'un quart de dose de vaccin Moderna (le plus dosé des vaccins à ARNm) donne une excellente réponse immunitaire. 01/09/21

D comme « Durée de protection après maladie naturelle »

Combien de temps, les patients ayant été infectés par le SARS-CoV-2, sont-ils protégés ? Plus d'un an en moyenne. Avant le variant δ , une étude italienne publiée dans le [JAMA](#) avait montré qu'un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 (avec ou sans symptômes) protégeait d'une réinfection au moins durant 1 an. Parmi 1579 personnes ayant un tel antécédent, 5 (0,3 %) se sont réinfectées (une seule hospitalisation, aucun décès). La protection de l'infection naturelle était estimée à 99,7 %. De plus, une étude strasbourgeoise confirme que la grande majorité des patients conservait ses taux d'anticorps à des taux considérés comme protecteurs plus d'un an après la maladie. Ce bon résultat en population générale doit être largement pondéré pour les immunodéprimés, voire les sujets les plus âgés et surtout l'en fonction de l'émergence des variants : certains d'entre eux (Sud-Africain > Brésilien > Indien) nécessitent des taux d'anticorps plus élevés et réduisent la durée de protection. Des données *in vitro* avaient suggéré que la réponse anticorps

après vaccination neutralisait mieux certains variants que celle induite après l'infection « naturelle ». Des données en vie réelle avant l'émergence du δ , le confirment : une étude cas contrôle ayant eu lieu en mai-juin 2021 au Kentucky (ayant inclus 246 cas et 492 contrôles) retrouvait une probabilité de réinfection 2.34 fois plus importante chez les non vaccinés ayant fait une infection naturelle. Ce n'est peut-être pas le cas pour le δ . Une large étude israélienne suggère qu'avec le variant δ , 6 mois ou plus après la maladie ou la vaccination, l'effet protecteur est significativement plus important contre l'infection à SARS CoV-2 en cas d'immunité post maladie (OR = 13 IC 95% 8.08 à 21). Les mieux protégés sont ceux qui ont reçu une dose de vaccin après avoir eu la COVID-19. Ceci n'est pas incohérent : les vaccins ne suscitent qu'une immunité anti-spike (certes à des taux plus élevés qu'après la maladie naturelle) alors que l'infection induit aussi la production d'anticorps contre d'autres antigènes du virus (notamment anti-nucléocapsides) qui pourrait jouer un rôle protecteur.

06/09/21

D comme « Durée de protection après vaccination »

Quelle est l'efficacité du vaccin de Pfizer à 6 mois ? Les résultats des essais cliniques du Cominarty® concernant la sécurité et l'efficacité 6 mois après la 2nde dose viennent d'être publiés ([NEJM](#)). L'efficacité vaccinale a été calculée sur la base des cas de Covid-19 survenus entre J7 post-2nde dose, n'ayant pas d'antécédent de SARS-CoV-2. L'efficacité était excellente sur les cas de Covid-19 symptomatiques (77 cas dans le groupe vacciné vs 850 dans le groupe placebo), soit une efficacité vaccinale de 91,3 % (IC95% 89-93). Cependant, celle-ci diminuait avec le temps : 96,2 % entre J7 post-2nde dose et M2, 90,1 % entre M2 et M4 et 83,7 % (IC95% 74,7-89,9) entre M4 et M6-7, avec 24 cas de Covid-19 dans le groupe vacciné vs 128 dans le groupe placebo. Un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 conférait une protection de 72,6 % et 1 dose de vaccin après infection réduisait encore le risque de Covid-19 symptomatique.

Combien de temps, les patients vaccinés sont-ils protégés ?

Des **données** en apparence **contradictoires** sont publiées sur la **durée de protection conférées par les vaccins et la maladie**. En fait la réponse est complexe et doit faire prendre en compte plusieurs paramètres :

- Le niveau de protection escompté : 70%, 80%, 90% ?
- Les formes cliniques (décès, séjours en réanimation ou soins intensifs, hospitalisations, formes ambulatoires, formes pauci-symptomatique voire asymptomatiques...)
- Les spécificités du patient (sujet âgé, pathologies sous-jacentes)
- L'identité du virus : les variants moins sensibles aux vaccins comme le δ nécessitent des concentrations d'anticorps plus élevées.

La conclusion de ces études est que la durée de protection est plus courte chez les sujets fragiles et/ou âgés, pour les variants moins sensibles aux vaccins et pour les formes les moins graves.

Ceci amène, dans ce contexte actuel de 4^{ème} vague due au variant δ , à proposer, en France, **une troisième dose** ou plutôt **un rappel**, dans un premier temps, aux sujets les plus à risque de formes graves, puis probablement aux sujets plus jeunes, afin de renforcer l'effet de groupe comme en Israël ou aux USA. L'immunité contre le SARS-CoV-2 étant plus érodée par le temps qu'effondrée, notamment contre les formes graves, des voix (dont celle de l'OMS) s'élèvent contre cette troisième dose pour concentrer les efforts sur les non vaccinés en France et dans le monde.

01/09/21

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 dans les études initiales avec les souches qui prédominaient au début de l'épidémie, si dans les 10 premiers jours aucune protection significative n'est observée, après ce délai, le taux de protection était estimé à 80% pour les vaccins à ARNm (avec des intervalles de confiance étroit). L'attitude la plus raisonnable pour eux est de les considérer comme des patients ayant fait la COVID-19 et de leur proposer une dose complémentaire de vaccin 3 à 6 mois après la maladie.

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 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 infectés 3 semaines après avoir reçu une dose d'un vaccin Pfizer-BioNTech ou 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 EPHAD ou les prisons.

Les patients qui ont été vaccinés et qui ont présenté un échec de vaccination ont-ils le même profil de présentation clinique ? Non !!! On connaissait la grande efficacité des vaccins contre le SARS-CoV-2 en particulier des vaccins à ARNm pour prévenir la maladie COVID et la transmission. Cependant cette efficacité n'était pas à 100 % et des échecs sont rapportés. [Une étude du CDC](#) a étudié le profil clinique de ces échecs comparé aux cas survenus sans vaccination. La charge virale était inférieure en moyenne de 40%, le risque de fièvre inférieure à 59%, et la durée de la maladie inférieure de 2,3 jours. Toutes ces différences étaient significatives

Quel est le profil des patients qui ont présenté une forme grave de COVID malgré 2 doses de vaccin ? Une étude [Israélienne](#) vient de le décrire une cohorte de 156 patients. Il s'agit essentiellement d'hommes âgés (> 70 ans) avec des comorbidités (96 %). Sur les six patients sans comorbidité, seuls trois présentaient une COVID-19 sévère, tous avec une issue favorable. Ces comorbidités étaient plus fréquentes que chez les sujets non vaccinés : diabète (48% contre 27,9%-34,7%), hypertension (71% contre 43,5%-62%), insuffisance cardiaque (28% contre 5,8%-12,8%), maladies pulmonaires chroniques (24% contre 7,4%-16,5%), maladies rénales chroniques (32% contre 12,7%-22,8%) et cancer (24% contre 4,8%-10,8%).

01/09/21

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 et le variant viral. Dans les deux études de phase 3 des vaccins à ARNm et avec les souches « historiques » du SARS-CoV-2, une protection supérieure à 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 mise en place de la réponse immunitaire primaire), le taux de protection vis-à-vis du COVID-19 était 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 la majorité des vaccinés sont protégés d'une contamination dès le 7^{ème} jour après la vaccination vis-à-vis de la souche Wuhan. Ces résultats ont été confirmés dans des études d'efficacité en vie réelle, en Israël, Angleterre et Ecosse. Cependant des incertitudes persistaient quant à la durée de protection, les taux d'anticorps étant sensiblement moins élevés après une dose qu'après 2 [doses](#). La vaccination complète avec 2 doses assure 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 montraient une protection assez prolongée : ainsi le vaccin Johnson&Johnson peut être administré en une dose (avec une efficacité sur plusieurs mois de 66%) et l'efficacité d'une dose d'AstraZeneca à 3 mois semblait se maintenir. La situation est différente avec l'émergence des variants (β et δ) qui nécessitent des taux d'anticorps plus élevés et pour lesquels une dose est clairement moins efficace. En conclusion : administrer les 2 doses dans les délais recommandés.

E comme « Efficacité en vie réelle des vaccins sur le variant δ »

Quel niveau d'effectiveness (efficacité en vie réelle) peut-on espérer sur le variant δ avec les vaccins à ARNm ? Le niveau d'efficacité observé dépend de l'objectif mesuré :

- excellent sur les formes graves (globalement ≥ 90 à 95%) : les échecs survenant essentiellement chez des sujets âgés et/ou avec comorbidités,
- un peu moins bon pour les formes cliniques moins sévères (entre 50 et 88 % en fonction des études),

probablement également moins efficace pour réduire la transmission : plusieurs études retrouvent que, chez les patients ayant présenté la COVID-19 malgré 2 doses de vaccins, la charge virale (indexée par un nombre de CT) était très élevée, comparable à celle des non vaccinés. Ceci suggère au moins lorsqu'ils sont symptomatiques, que les patients vaccinés sont aussi contagieux. Cependant, une large étude anglaise sur des patients asymptomatiques et symptomatiques retrouve un nombre de CT significativement plus faible chez les vaccinés infectés. Enfin, une étude montre une baisse plus rapide de la charge virale chez les vaccinés.

01/09/21

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 limité dans la dynamique de la pandémie. Cependant des syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques (MIS-C ou **PIMS**) proches de la maladie de Kawasaki et la possibilité de COVID longs, dont la fréquence (probablement rare) et le type sont inconnus à ce jour, ont été rapportés. Cependant, l'émergence du variant δ d'une part, la preuve de l'effet sur la transmission donc sur l'immunité de groupe étant maintenant apportée et les données de sécurité étant mieux établies chez l'adulte et l'adolescent d'autre part, ils pourront faire partie des cibles de la vaccination sous réserve de disposer de données suffisantes sur la sécurité des vaccins dans cette population. Il n'en reste pas moins que 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). Il est important de noter que l'émergence des variants très contagieux et que le fait qu'une proportion importante d'adultes soit maintenant vaccinée sans que les adolescents ou les enfants le soient, risquent dans les pays ayant accès au vaccin de transformer la COVID-19 en une maladie pédiatrique.

01/09/21

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 1^{ère} 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-spike 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 Ehad ou les prisons.

01/09/21

F comme « Faux-jumeaux »

Les vaccins Moderna (Spikevax®) et Pfizer (Cominarty®) sont-ils identiques ? NON, ils se ressemblent beaucoup mais ne sont pas identiques.

Il s'agit de 2 vaccins à ARNm véhiculés sur des nanoparticules lipidiques qui ont démontré une grande efficacité ainsi qu'une bonne tolérance et qui sont considérés comme interchangeables. Cependant certaines caractéristiques les différencient.

- La dose d'ARNm est 3 fois supérieure pour le Spikevax® ce qui ne veut pas dire qu'il y a 3 fois plus d'antigènes exprimés à la surface des cellules.
- Dans une [étude](#) comparative utilisant les mêmes méthodes de dosages, les taux d'anticorps sont un peu plus élevés avec le Spikevax® notamment chez les sujets non préalablement infectés, mais la différence est significative.
- Une étude suggère une plus grande efficacité sur les formes les moins graves de la maladie avec le Spikevax®.

Enfin, certaines données de [pharmacovigilance américaines](#) et études canadiennes suggèrent un risque de myo-péricardites un peu plus élevé avec le vaccin Moderna.

01/09/21

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'existait 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 insuffisant. 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 messenger est bien plus **homogène** : les études israéliennes ([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).

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 à 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 à des patients vaccinés à l'étranger par une dose le vaccin Sinofarm ? Le vaccin chinois Sinofarm est un vaccin inactivé entier. Les données d'efficacité et de tolérance sont moins bien connues que pour les autres vaccins. Il n'y a pas de donnée spécifique pour une interchangeabilité de ce vaccin avec les autres. Deux alternatives sont possibles :

- chercher une efficacité maximale en ne tenant pas compte de cette première dose et de pratiquer dans les délais habituels deux doses de vaccin à ARNm,
- espérer une réponse « hétérologue » comme pour les vaccins vectorisés sur adénovirus.

I comme « Intervalle entre les doses »

Quel délai doit-on respecter entre 2 doses de vaccins ? Quand l'approvisionnement des vaccins est suffisant, il faut 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 est acceptable, toujours en reculant la date de la deuxième dose et jamais en l'avançant. En période d'approvisionnement difficile, le délai entre deux doses et la HAS, pouvait être porté [jusqu'à 6 semaines](#). De plus, 10 j après la première dose, le taux de protection avec les souches de SARS-CoV-2 initiales était 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 persistaient. 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. Cependant, l'émergence du variant δ pour lequel 2 doses sont [nécessaires](#) ont conduit les autorités britanniques à rapprocher les 2 doses du vaccin AZ entre 6 et 8 semaines. En effet, en Angleterre, l'efficacité sur toutes les formes de Covid était moins bonne avec 1 dose que 2 doses et avec l'AZ que le vaccin Pfizer. La HAS s'est prononcée récemment sur la recommandation d'administrer un vaccin ARNm, 4 semaines après le vaccin AZ, quelque soit l'âge, pour augmenter la protection contre le variant delta. 01/09/21

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, \geq 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...avant l'émergence des variants moins sensibles aux vaccins... 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 était recommandé en France 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 (un des plus résistant aux vaccins) : 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 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. Depuis Juillet 2021, la survenue de syndrome de Guillain- Barré est reconnu comme un effet indésirable possiblement lié à ce vaccin. Son incidence est estimée [aux USA](#) à moins de 1 à 2 cas pour /1.000.000 de vaccinés. Enfin, **l'émergence du variant δ fait que maintenant, une deuxième dose est recommandée avec un vaccin à ARNm.**

01/09/21

K

K comme « Kawasaki » (PIMS, MIS_C)

Doit-on s'inquiéter d'une augmentation des syndromes de Kawazaki « 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 vaccinés) 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 protégera également contre ces syndromes. Plusieurs millions d'adolescents ont été vaccinés avec deux doses de vaccin sans que le moindre signal de pharmacovigilance n'ai été détecté.

L

L comme « Long COVID et vaccination »

Le fait de présenter depuis quelques mois des symptômes évocateurs de COVID long est-il une contre-indication à la vaccination ? Non au contraire... Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, [il n'y a pas de contre-indication](#) à la vaccination des patients présentant des **symptômes prolongés de la covid-19**. Au contraire, dans le cas de symptômes prolongés de la covid-19 liés à une infection non contrôlée, la vaccination pourrait même contribuer à la guérison. D'après une étude sur la tolérance du vaccin de Pfizer, le fait de souffrir ou d'avoir souffert de « Covid long » n'était pas associé à une mauvaise tolérance du vaccin. Chez 44 patients souffrant de « Covid long » et vaccinés, une absence d'aggravation voire une amélioration de la qualité de vie étaient le plus souvent rapportées à [1 mois](#) ? La même équipe a communiqué les résultats d'une enquête menée auprès de 812 personnes : après la 1^{ère} dose de vaccin, 56,7 % rapportaient une amélioration de leurs symptômes, 24,6 % une absence de modification et 18,7 % une aggravation ([étude non](#)

[publiée](#)). Au total, une dose unique de vaccin peut donc être administrée à partir de deux mois après le début de l'infection chez les personnes souffrant de symptômes prolongés. 01/09/21

L comme « Lymphadénopathie »

Peut-on administrer la deuxième injection de Comirnaty® à une personne d'une trentaine d'années ayant présenté, 12 h après sa première injection de Pfizer, de multiples ganglions sensibles au niveau des aisselles et des seins ? OUI !!!

L'apparition de ces ganglions est une réaction post-vaccinale fréquente qui témoigne de la mise en route du système immunitaire et qui ne contre-indique en rien l'injection suivante. 01/09/21

M

M comme « Menstruel »

Les vaccins à ARNm augmentent-ils le risque de troubles menstruels ?

Bien que des cas relativement nombreux aient été rapportés après la vaccination (environ 310 au 31 Juillet 2021 en France), l'ANSM n'a établi, à ce jour, aucun lien entre la vaccination et des troubles du cycle menstruel du fait notamment de :

- 1) la diversité des troubles rapportés (retard de règles, métrorragies...)
- 2) l'absence de comparaison avec l'incidence naturelle de ces différents symptômes qui sont connus pour être fréquents (troubles du cycle menstruel, notamment décalage ou modifications du flux fréquemment observés chez les femmes sans contraception hormonale)
- 3) la multiplicité des causes de ces troubles
- 4) l'absence de délai rapporté entre injection et début des symptômes.

Dans les deux études qui ont conduit à l'obtention de l'AMM des deux vaccins à ARNm, plus de 70.000 personnes ont été incluses dont un quart au moins étaient des femmes âgées entre 16 et 55 ans : aucun signal relatif à ces troubles n'avait été observé par rapport au groupe placebo.

Ces éléments plaident essentiellement pour des associations fortuites. Néanmoins, si une relation entre la vaccination et les troubles du cycle menstruel existait, l'hypothèse la plus plausible serait que la réponse inflammatoire post-vaccinale pourrait, comme d'autres réactions inflammatoires, déréguler transitoirement l'axe hypothalamo-hypophysaire.

En aucun cas, ces troubles généralement bénins et guérissant spontanément dans l'immense majorité des cas, ne sont une contre-indication à la réalisation de la deuxième dose. 01/09/21

M comme « Mutation »

Les variants inquiétants (VOC) comportent tous des dizaines de mutations, et le plus souvent on ne parle que de celles qui touchent la spike. Les autres ne jouent aucun rôle pour rendre le virus plus transmissible ? Non !!! Les mutations touchant la partie la plus fonctionnelle de la spike ont été considérées comme celle qui avaient le plus grand impact sur l'augmentation de la pathogénicité du SRARS-CoV-2. Ce n'est peut-être pas complètement vrai. En effet, une étude anglaise montre qu'une ou deux des 23 mutations du variant α permet d'affecter la réponse immune de l'hôte en réduisant la production d'interféron α , le rendant transitoirement invisible au système immunitaire en lui permettant de produire de plus grosse quantité d'un gène appelé Orf9b dont la protéine se fixe sur un récepteur protéique humain (Tom70) limitant la libération d'interférons et réduisant la réponse immunitaire.

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 compromettront aussi l'immunité vaccinale. Les données fournies par les firmes sur la capacité des sérums de sujets vaccinés à inhiber les variants anglais et sud-africain sont 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.

Enfin deux études récentes, montrent que :

- Après 2 doses, la protection reste excellente sur les vaccins anglais (α) et Sud Africain (β) our le vaccin Pfizer-BioNTech au Qatar, En Angleterre, les vaccins Pfizer-BioNTech et AstraZeneca gardent une bonne efficacité

Le tableau suivant résume l'activité des ≠ vaccins sur les ≠ VOC

	SOUCHES INITIALES	VARIANTS ANGLAIS B.1.1.7 (20I/501Y.V1) α	VARIANTS SUD-AFRICAINS B.1.351 (20H/501Y.V2) β	VARIANTS BRESILIENS P.1 (20J/501Y.V3) γ	VARIANTS INDIENS B.1.617.1/2/3 (20A/452R) δ
Pfizer-BioNTech	+++++	+++++	+++	+++ ?	+++? (Singapour)
Moderna					
AstraZeneca	++++	++++	+	++	++
Janssen vaccine	++++	++++	+++	?	?
Novavax	+++++	++++	+++	?	?

Globalement, on peut résumer que les vaccins assurent une meilleure protection :

- pour les formes graves (dépendante de l'immunité cellulaire, peu influencée semble t-il par les mutations du spike,
- lorsque les taux d'anticorps anti-spike sont élevés
 - ARNm
 - 2ème dose
 - Sujets jeunes
 - Type de variants $\alpha > \gamma > \delta > \beta$

Il y a peu de chances que l'on ait à un moment un variant pour lequel les vaccins n'exerceront aucune protection.

M comme « Myocardite »

Les vaccins à ARNm augmentent-ils le risque de myocardites ou péricardites aiguës (MPA)? Oui !!! Les MPA sont « naturellement » des maladies rares (incidence annuelle attendue aux alentours de 1/100.000 chez l'enfant). On considère qu'il s'agit le plus souvent de

maladies qui surviennent au décours d'une maladie virale, majoritairement chez les adolescents (pic entre 15 et 18 ans) et 7 fois sur 10 chez les garçons.

Des cas MPA d'évolution favorable au décours de l'administration de vaccins à **ARNm** ont été rapportés. [En Israël](#), depuis le début des programmes de vaccination il y a 6 mois, 5.000.000 de personnes ont reçu deux doses de vaccins (> 60% de l'ensemble de la population), 275 cas de myocardites ont été rapportés au total dont 148 dans le mois qui a suivi la première dose et 121 après la **deuxième dose**. Il s'agissait principalement de jeunes de sexe masculin âgés **entre 12 et 30 ans**.

Plusieurs publications ([1,2,3,4](#)) en soulignent les caractéristiques cliniques :

- L'incidence en post-vaccination (comparée à celle des MPA habituellement rencontrées) est significativement augmentée chez les sujets jeunes.
- Comme les MPA « naturelles », elles prédominent très largement chez les garçons.
- Elles surviennent majoritairement après la seconde dose vaccinale, généralement dans un délai de 2 à 7 jours après cette dernière.
- Elles associent de façon variable douleurs thoraciques, palpitations, syncope, tachypnée, fièvre, frottement péricardique, vomissements, anorexie, léthargie.
- Les examens complémentaires (ECG, Échographie, troponine) permettent le diagnostic.
- A court et à moyen terme, elles paraissent bénignes. Cependant pratiquement tous les patients ont été hospitalisés (souvent de principe) et la plupart ont été traités par corticothérapie et/ou anti-inflammatoires et/ou des immunoglobulines.
- Leur incidence pour les 12-17 ans est estimée aux USA pour la deuxième dose de vaccin entre : 1/15.000 et 20.000 chez les garçons et 1/100.000 à 1/150.000 chez les filles

Les MPA post-vaccinales sont maintenant reconnues par les agences sanitaires américaines et Européennes comme un **effet indésirable très probablement lié aux vaccins à ARNm**.

Ces résultats (en attendant des données plus complètes) doivent amener les autorités à préciser :

- L'importance de la sérologie au moment de la première dose (par un TROD sérologique) pour les sujets jeunes, chez lesquels prédominent de nombreuses formes pauci ou asymptomatiques : si une dose est suffisante, autant n'en faire qu'une.
- La sensibilisation des médecins pour dépister tôt les MPA post-vaccinales car les signes initiaux sont relativement modestes.

01/09/21

N

N comme « Novavax® »

- Le vaccin anti-Covid NVX-CoV2373 développé par la société Novavax diffère des autres vaccins car il s'agit d'un vaccin « classique » (protéine spike recombinante associée à un adjuvant : Matrix M). La réponse immunitaire induite chez des volontaires sains est très satisfaisante et dans un essai randomisé multicentrique, contre placebo au Royaume-Uni, l'efficacité vaccinale a été estimée à 89,7 % (IC95%, 80,2 à 94,6) comparable aux vaccins à ARNm ou au Spoutnik V. Il nécessite aussi 2 doses de 5 µg chacune, espacées de trois semaines. A suivre...pour les AMM européennes et américaine.

01/09/21

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 « Paralysie Faciale »

Les vaccins contre la COVID-19 provoquent-ils des paralysies faciales (PF) ? Les PF sont secondaires à une inflammation du nerf facial, notamment au niveau du trou stylo-mastoïdien souvent au décours d'une infection virale (Herpes, varicelle, EBV... parfois bactérienne (Lyme...)). Sous corticothérapie précoce, courte et intense, 80% guérissent sans séquelle en moins de 2 mois. De nombreux cas de PF ont été rapportés aux systèmes de pharmacovigilance de différents pays et pour différents vaccins. Pour l'instant, aucune autorité de santé n'a considéré que cet effet indésirable était [imputable aux vaccins](#). En effet, l'incidence de cette affection étant élevée, il ne semble pas que le nombre de cas décrits après vaccination soit supérieur à celui qui était attendu en population générale. Cependant, une [étude cas témoin](#) réalisée à Hong-Kong retrouve un risque significativement augmenté {AORs= 2.38 (IC 95% 1.415)} après le vaccin Sinovac® (vaccin entier inactivé) mais pas après le Cominarty® (AOR = 1.75 (0.88 to 3.47)). Les mécanismes invoqués sont soit un phénomène d'auto-immunité soit une réactivation d'un herpes simplex. Quoiqu'il en soit, le faible risque et bénignité de l'affection ne remettent pas en cause la balance bénéfice / risque et ne contre-indique pas l'injection de la deuxième dose. 01/09/21

P comme « Péricardite »

Un homme de 25 ans a développé une péricardite J3 après la première dose de Comirnaty®. L'évolution est lente et favorable. La question de procéder au rappel de ce vaccin se pose ? A notre sens, **il est préférable de différer** en attendant plus de données !!! Tant en Israël qu'aux États-Unis, ces péricardites et myocardites post-vaccinales sont observées essentiellement chez les garçons jeunes (<30 ans), 2 à 4 jours après la deuxième dose et sont reconnues comme des réactions indésirables, probablement imputables aux vaccins à ARNm. Le fait que votre patient ait fait une péricardite 3 jours après la première dose interroge sur une éventuelle séropositivité préalable à la vaccination (les formes pauci et asymptomatiques étant très fréquentes chez les jeunes). Il suffit de lui faire une sérologie dosant les anticorps contre les nucléoprotéines pour le savoir (le vaccin ne fait monter que les Ac anti-spike).

Le CDC a émis des recommandations qui risquent d'évoluer rapidement.

Pour l'instant

- Pas de contre-indication concernant les vaccins ARN pour les personnes ayant un antécédent de myocardite/péricardite antérieur à la vaccination ;
- Si une péricardite survient après la 1^{ère} dose, il est conseillé d'attendre une résolution complète avant de réaliser la 2^{nde} ;
- Si une myocardite survient après une 1^{ère} dose, il est conseillé de différer la 2^{nde} jusqu'à ce qu'on en sache plus sur le lien avec le vaccin.

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 « Post-partum »

Peut-on vacciner contre la COVID-19, une femme qui vient de recevoir, en post-partum immédiat, une injection de Rhophylac® (Anticorps anti-D) pour prévenir une incompatibilité rhésus ? Oui !!! et sans aucun doute : on sait depuis des années que ce produit ne contre-indique plus les vaccins y compris les vaccins vivants (comme le ROR) du fait des faibles concentrations d'anticorps contre ces maladies. En outre, il est recommandé depuis plusieurs mois de vacciner les femmes enceintes et allaitantes contre la COVID-19.

P comme « Premier trimestre »

Les vaccins à ARN sont-ils contre-indiqués dans le premier trimestre de grossesse ? Non, la vaccination des femmes enceintes au 1^{er} trimestre de grossesse n'est pas contre-indiquée ! Certes, seules les femmes enceintes au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre ont été désignées comme

cibles prioritaires dès le 3 avril 2021, mais aucun signal de sécurité des vaccins au cours de 1^{er} trimestre n'a été détecté. Si la vaccination au 1^{er} trimestre n'a pas été spécifiquement recommandée, c'est – entre autres – par crainte que surviennent les successions d'événements [vaccination puis fausse couche], et que le lien chronologique soit interprété à tort comme un lien de cause à effet. Les fausses couches concernent environ 15 % des grossesses : 1 femme sur 4 est concernée au cours de sa vie, 3 à 4 000 fausses couches surviennent chaque semaine en France. Si l'on vaccine une grande proportion des femmes enceintes au 1^{er} trimestre, on observera qu'une grande proportion des femmes faisant une fausse couche ont été vaccinées peu de temps avant. L'émergence du variant δ et sa très grande transmissibilité change la donne. **Conclusion** : **il faut vacciner les femmes en début de grossesse et il n'y a pas de délai à respecter entre la vaccination et le début d'une grossesse.**

01/09/21

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 immune 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 montre 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 contact intra-familial, le risque de contracter la maladie est plus important et une attitude plus prudente peut être adoptée.

R

R comme « Rappel »

Pourquoi faut-il parler de rappel et non de troisième dose de vaccin ? La vaccination (ou l'infection) entraîne une augmentation du nombre de cellules immunitaires spécifiques à (ou aux) antigène(s) présenté(s). Ces cellules produisent des anticorps et d'autres molécules permettant de lutter contre l'agent pathogène. Ce pool de cellules immunitaires (plasmocytes à longue demi-vie) diminue ensuite lentement. Parallèlement s'installe une immunité mémoire grâce aux lymphocytes B et T "mémoires", qui nécessite un temps minimum (4 à 6 mois) de maturation et de différenciation pour être pleinement efficaces lors d'infections futures par cet agent pathogène. Le rappel a plusieurs effets sur ces cellules :

- Il provoque la multiplication des cellules B productrices d'anticorps, ce qui **augmente le taux d'anticorps** contre l'agent pathogène à des taux supérieurs à ceux obtenus au décours de la primovaccination. Avec le temps, leur nombre diminuera à nouveau, mais le pool de cellules B « mémoires » sera plus important, ce qui entraînera une réponse plus rapide et plus forte lors des expositions ultérieures.

- Il **augmente l'affinité des anticorps** : les cellules B mémoires migrent vers les ganglions lymphatiques de tout l'organisme où (par leur processus de différenciation et de maturation) elles acquièrent des mutations. Ces mutations produisent entre autres des anticorps qui se lient plus fortement aux agents pathogènes, ce qui peut renforcer leur efficacité.

Pour nombre de vaccins existants, un délai de plusieurs mois (environ 4 à 6 mois) maximise cet effet rappel. Les schémas vaccinaux proposés pour les hexavalents, vaccin anti-pneumococcique conjugué ou contre les papillomavirus suivent ce principe et permettent une immunité de longue durée. Récemment, Pfizer a [annoncé](#) qu'une troisième injection du Cominarty[®], administrée 5 à 6 mois après les deux premières doses, suscitait en moyenne des taux d'anticorps trois fois supérieurs à ceux de la deuxième dose, suggérant un effet rappel et laissant entrevoir une bonne efficacité contre le variant δ . Une étude israélienne a montré qu'après la troisième dose, les charges virales étaient diminuées et l'efficacité du vaccin Cominarty[®] était augmentée. [Un avis de la HAS](#) précise l'ordre des priorités pour la dose de rappel en France. On peut postuler que la maladie COVID-19, contractée avant ou après une ou deux doses vaccinales, a probablement le même effet de stimulation immunitaire (voire plus) qu'une injection vaccinale. Le nombre de cellules B « mémoires » et les niveaux d'anticorps finissent par se stabiliser après des rappels répétés (ou une réinfection), mais il est peu probable que de tels niveaux aient été atteints avec le schéma vaccinal recommandé pour la COVID-19 ou avec seulement une infection au SARS-CoV 2. Une injection de rappel suscite des réponses immunitaires plus fortes.

06/09/21

R comme « Rattrapage »

Que pensez-vous de la recommandation du comité d'orientation stratégique de pratiquer une 3^{ème} dose de vaccin à ARNm quand le délai entre les 2 premières doses dépassait 3 mois ? Le

[Comité](#) a fait cette recommandation avec des objectifs louables : d'une part, respecter les AMM (c'est avec les délais recommandés qu'ont été évaluées l'efficacité et la tolérance de ces vaccins) et d'autre part du fait de l'émergence du δ , protéger le maximum de personnes (2 doses étant nécessaires contre ce variant). Néanmoins, aucune étude d'immunogénicité, efficacité ou tolérance n'appuie cette décision qui va à l'encontre d'une des règles fondamentales du rattrapage en vaccinologie : « toute dose effectuée compte si le délai est supérieur au délai recommandé ». InfoVac ne connaît aucun exemple où une augmentation de l'intervalle entre 2 doses diminue l'immunogénicité. De plus, cette troisième dose chez des sujets jeunes (au maximum de leur immunocompétence) n'est peut-être pas sans risque (cf risque de myocardite après la deuxième dose chez les sujets jeunes). L'application de cette nouvelle règle devrait se faire avec beaucoup de souplesse et de tolérance et concernera, nous l'espérons, peu de personnes et en particulier pas de sujet jeune.

01/09/21

S

S comme « Sécurité vaccinale »

Données de sécurité en vie réelle avec le vaccin Pfizer (Comirnaty®) Une large étude israélienne publiée dans le [NEJM](#) a comparé l'incidence de survenue de plus de 25 effets indésirables potentiellement graves à court et moyen terme, en appariant 884 828 personnes vaccinées avec Pfizer à autant de personnes non vaccinées. Le suivi était de 42 jours, répartis en 21 jours après chaque dose. Dans cette cohorte plutôt jeune (âge médian de 38 ans), le vaccin n'est pas associé à sur-risque pour la plupart des effets examinés sauf pour : la myocardite (principalement après la 2nde dose) avec un risque multiplié par 3,2, celui de lymphadénopathie multiplié par 2,4, celui d'appendicite et de zona par 1,4. Quand de nombreux effets indésirables sont étudiés dans une études cas/témoins, il n'est pas rare que des effets indésirables apparaissent comme faiblement significatifs (comme l'appendicite dans cette étude) ; cela ne correspond pas à un vrai sur-risque. Afin d'évaluer la balance Bénéfice/Risque, les auteurs ont également réalisé une analyse similaire chez des personnes infectées par le Sars-Cov2 (n=173 106), appariés à autant de personnes non infectées. Le risque chez les patients Covid est alors multiplié par 12 pour les myocardites, par 5 pour les péricardites. Le sur-risque de myocardite post-vaccination, estimé entre 1 à 5 cas pour 100 000 personnes, est donc à interpréter au regard de celui induit par la maladie, estimé entre 6 à 16 cas pour 100 000 personnes. Toutefois, cette étude ne présente pas les résultats par catégorie d'âge ce qui limite l'interprétation notamment pour les effets dont le facteur âge est impliqué (*comme les myocardites ou péricardites*).

01/09/21

S comme « Sérologie »

Faut-il faire une sérologie Covid-19 pré-vaccinale ? Jusqu'à présent, une sérologie avant la vaccination n'était pas conseillée car, en population générale, le taux de positivité de la sérologie était faible et parce qu'en dépistage, un résultat positif avait de grande chance de correspondre à un faux positif s'il n'y avait pas d'anamnèse évocatrice de COVID 19 ou de contact étroit avec un cas avéré positif (probabilité pré-test élevée). Contrairement à l'OMS et de nombreux autres pays, la HAS conseille maintenant de réaliser une [sérologie par TROD](#) en profitant du délai de surveillance de 15' après la première dose. Si la sérologie est positive, la deuxième dose ne sera pas nécessaire. Les arguments qui ont conduit à cette recommandation sont les suivants :

- D'après les estimations de l'Institut Pasteur, plus de 20% des personnes en France (40% dans la région parisienne) auraient une sérologie positive alors que 8 % ont eu une PCR ou des Ag positifs.
- Une dose de vaccin est suffisante pour les patients qui ont déjà fait la maladie : les taux d'anticorps obtenus après une seule dose de vaccin chez les personnes déjà infectées par la Covid-19 sont supérieurs à ceux des personnes non préalablement infectées et ayant bénéficié d'un schéma vaccinal à deux doses. Ceci permettra d'une part d'économiser des doses, d'autre part d'éviter des complications liées à une hyper-immunisation.
- **La vaccination croissante des adultes jeunes, voire des adolescents, augmente la probabilité d'avoir présenté des formes asymptomatiques et pauci-symptomatiques.**

La HAS souligne que ce dépistage concomitant à la vaccination ne devrait pas la conditionner, ni ralentir la démarche vaccinale. Il est essentiel, avant toute généralisation de ce dépistage, de vérifier son intérêt et sa faisabilité en conditions réelles de mise en œuvre, en ville comme en centres de vaccination.

Un de mes patients de 50 ans sans antécédent, a contracté le SARS-COV-2 en Novembre 2020 (symptômes cliniques dont anosmie-agueusie et PCR positive). Un médecin a demandé en Juin 2021 une sérologie COVID qui s'est avérée négative. Faut-il lui faire 1 ou 2 doses de vaccin ? Une dose !!! Il est inutile (pour l'instant) de faire une sérologie pré-vaccinale aux personnes pour lesquelles on a la certitude de l'infection. Comme pour tous les examens, des faux négatifs existent et l'on sait, de plus, qu'une partie des sujets immunocompétents perdent leurs anticorps. Il est logique de penser que, comme pour l'hépatite B, ces patients ont tout de même une mémoire immunitaire que l'injection va « rappeler ».

La vaccination positive-t-elle la sérologie ? Oui, si les anticorps recherchés par ELISA ou immunochromatographie (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.

Une patiente de 57 ans a eu la Covid-19 en juin 2020. Sa sérologie était positive avec 114 UI en juillet 2020. Comme l'indique les recommandations, elle a eu une dose d'Astra-Zeneca le 15/4/2021. Une nouvelle sérologie a été réalisée 2 mois après révélant un taux à 18 UI. Au regard de cette chute rapide des anticorps, elle a reçu une deuxième injection AZ. Je précise que ce n'est pas nous qui avons demandé ces sérologies. A-t-on eu tort, vu les recommandations de l'HAS, de ne faire qu'une seule injection ?

Cette seconde dose était très probablement inutile, mais personne ne peut répondre scientifiquement à cette question en l'absence d'étude spécifique.

En fait, il y a plusieurs éléments à prendre en compte :

- 1) Il n'y a pas encore de méthode standardisée de dosage des anticorps. Même pour les études cliniques, chaque laboratoire producteur a développé sa propre méthode de dosages en comparant notamment les taux obtenus après vaccination à ceux observés après maladie naturelle.
L'évolution du taux d'anticorps n'a pas beaucoup de valeur à titre individuel.
- 2) Tous les vaccins disponibles aujourd'hui sont des vaccins dirigés contre la protéine spike. Les vaccins les plus immunogènes (comparés dans les études avec les taux d'anticorps observés après maladie naturelle) sont ceux qui se sont avérés les plus efficaces à la fois sur les souches initiales et sur les variants.
- 3) Les vaccins ne déclenchent pas uniquement la production d'anticorps ; ils suscitent une immunité cellulaire qui semble jouer un rôle majeur dans la prévention des formes graves.
- 4) Les variants sont « moins sensibles » aux vaccins, en tous cas en ce qui concerne les formes asymptomatiques et pauci symptomatiques invitant à avoir une « bonne immunité » humorale.

Dès lors

- La sérologie, pour l'instant, ne sert qu'à déterminer si un patient a eu la COVID-19 ou s'il a été vacciné.
- La nécessité de « troisième » dose ne s'établira pas à titre individuel mais sur les notions soit de terrain particulier (immunodépression, âge...), de variants plus résistants ou de nouveaux vaccins.
- Peut-être que des seuils protecteurs seront déterminés dans les prochains mois, mais ce n'est pas encore le cas.

Les vaccins à ARN sont-ils contre-indiqués dans le premier trimestre de grossesse ? Non, la vaccination des femmes enceintes au 1er trimestre de grossesse n'est pas contre-indiquée ! Certes, seules les femmes enceintes à T2 et T3 ont été désignées comme cibles prioritaires le 3 avril 2021, mais aucun signal de sécurité concernant la vaccination au cours de T1

n'a été détecté. Si la vaccination au 1er trimestre n'a pas été spécifiquement recommandée, c'est entre autre, par crainte que surviennent les successions d'événements [vaccination puis fausse couche], et que le lien chronologique soit interprété à tort comme un lien de cause à effet. Les fausses couches concernent environ 15 % des grossesses : 1 femme sur 4 est concernée au cours de sa vie, 3 à 4 000 fausses couches surviennent chaque semaine en France. Si l'on vaccine une grande proportion des femmes enceintes au 1er trimestre, on observera qu'une grande proportion des femmes faisant une fausse couche ont été vaccinées peu de temps avant. **Conclusion** : il est possible de vacciner les femmes en début de grossesse. Il n'y a pas de délai à respecter entre la vaccination et le début d'une grossesse.

Un de mes patients de 50 ans sans antécédent, a contracté le SARS-COV-2 en Novembre 2020 (symptômes cliniques dont anosmie-aguesie et PCR positive). Un médecin a demandé en Juin 2021 une sérologie COVID qui s'est avérée négative. Faut-il lui faire 1 ou 2 doses de vaccin ? Une dose !!! Il est inutile (pour l'instant) de faire une sérologie pré-vaccinale aux personnes pour lesquelles on a la certitude de l'infection. Ceci car, comme pour tous les examens, des faux négatifs existent et l'on sait, de plus, qu'une partie des sujets immunocompétents perdent leurs anticorps. Il est logique de penser que, comme pour l'hépatite B, ces patients ont tout de même une mémoire immunitaire que l'injection va « rappeler ».

S comme « Sinofarm® »

Que faire comme rappel à des patients vaccinés à l'étranger par une dose de vaccin Sinofarm® ? D'un pays à l'autre les recommandations changent, non pas sur des données scientifiques mais sur des textes réglementaires. Certains ne reconnaissent que les vaccins recommandés dans leur pays, les autres que ceux ayant une AMM européenne, d'autres enfin tous les vaccins reconnus par l'OMS. L'émergence des variants β , gamma et δ viennent compliquer la situation : les vaccins à ARNm paraissant plus efficaces pour prévenir les infections peu sévères et la transmission. Les vaccins chinois Sinofarm®, SinoVac® ou Coronovac® sont des vaccins entiers inactivés ayant obtenu une autorisation d'utilisation d'urgence par l'OMS mais ne sont pas actuellement autorisés par l'EMA. Ainsi, ils ne permettent pas de valider les conditions d'immunisation du « passe sanitaire ». Les données d'efficacité et de tolérance sont moins bien connues que pour les autres vaccins, mais paraissent comparables aux vaccins vectorisés sur adénovirus. Il n'y a pas de donnée spécifique pour une interchangeabilité de ces vaccins avec les autres. Deux alternatives sont possibles :

- chercher une efficacité maximale en ne tenant pas compte de cette première dose et pratiquer dans les délais habituels deux doses d'un vaccin à ARNm,
- espérer une réponse « hétérologue » comme pour les vaccins vectorisés sur adénovirus, c'est plutôt l'option qui a notre préférence. En pratique, si à la 1^{ère} dose de vaccin à ARNm la recherche d'anticorps est positive (par sérologie classique ou TROD proposé en centre de vaccination), la 2^{nde} dose ne sera pas nécessaire.

01/09/21

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.

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 vaccins 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-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 précédant 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'infirmier qu'à démontrer la responsabilité du vaccin étudié dans la survenue de tel événement indésirable.

T comme « Trois doses » de vaccin`

J'entends de plus en plus souvent parler d'une troisième dose de vaccin contre la COVID-19. Que faut-il en penser ? L'administration d'une 3^{ème} dose pourrait s'envisager dans quatre situations différentes. La première, effective dès maintenant, est celle des sujets immunodéprimés profonds (greffés, CD20...) qui doivent recevoir la troisième injection au moins 1 mois après la deuxième dose. De même, les sujets de plus de 80 ans, notamment en EHPAD, et qui ont été vaccinés dès le début d'année 2021 peuvent dès maintenant bénéficier d'une troisième dose. La deuxième situation, qui n'est pas encore d'actualité, serait de proposer une 3^{ème} dose aux personnes âgées de plus de 65 ans ou à risque de COVID-19 qui ont une réponse immunitaire moins forte, afin d'augmenter leur taux d'anticorps dans un contexte de généralisation de variants moins sensibles aux vaccins. La troisième situation envisageable serait de proposer les vaccins actuels 6 mois après la deuxième dose en population générale, pour les mêmes raisons et pour diminuer la circulation des variants. Pour l'instant la HAS n'est pas favorable à l'administration d'une troisième dose dans ces deux derniers contextes. Enfin, Pfizer a annoncé la mise au point d'un nouveau vaccin comportant le variant β (le plus résistant aux vaccins), qui pourrait être plus efficace sur l'ensemble des variants préoccupants actuels comme le δ , et qui constituerait donc une 3^{ème} injection pour les personnes déjà vaccinées.

V

V comme « Vaccins non enregistrés »

Quel vaccin en rappel à des patients vaccinés à l'étranger par des vaccins non enregistrés en Europe ? D'un pays à l'autre, les recommandations changent, non pas sur des données scientifiques mais sur des textes réglementaires. Certains ne reconnaissent que les vaccins recommandés dans leur pays, d'autres, uniquement ceux ayant une AMM européenne, et d'autres enfin tous les vaccins reconnus par l'OMS. L'émergence des variants β , γ et δ vient compliquer la situation : les vaccins à ARNm paraissant plus efficaces pour prévenir les infections peu sévères et la transmission. Les vaccins chinois Sinofarm[®] ou SinoVac[®] sont des vaccins entiers inactivés ayant obtenu une

autorisation d'utilisation d'urgence par l'OMS mais n'ont pas encore été autorisés par l'EMA. Les données d'efficacité et de tolérance sont moins bien connues que pour les autres vaccins, mais paraissent comparables aux vaccins vectorisés sur adénovirus. Il n'y a pas de donnée spécifique pour une interchangeabilité de ces vaccins avec les autres. Le vaccin Sputnik V est un vaccin vectorisé sur deux adénovirus humains modifiés non-répliquant : adénovirus 26 pour la première dose (comme le vaccin Johnson&Johnson) et adénovirus 5 pour la deuxième afin d'éviter un éventuel effet « blunting ». Ils ne sont pas encore approuvés ni par l'agence européenne ni par l'OMS. 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. 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.

Ces différents vaccins ne permettent pas de valider les conditions d'immunisation du « passe sanitaire ». La solution la plus raisonnable nous paraît être la suivante : que les patients aient reçu une dose ou 2 doses d'un vaccin non enregistré, faire une sérologie au moment de l'injection de la première dose. Si elle est positive, une seule dose de vaccin à ARNm est nécessaire ; si elle est négative, il vaut mieux programmer 2 doses.

Cette attitude s'appuie sur le fait que les schémas hétérologues fonctionnent bien, que le variant δ est devenu prédominant et que les vaccins ARNm sont plus efficaces sur les variants.

En outre, elle respecte les recommandations officielles (sérologie + = une dose) et permet l'obtention du passe sanitaire.

01/09/21

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 partiel 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 répllication 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 messenger 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 3^{ème} 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.

Principaux variants inquiétant (VOC)

Nom du variant	Mutations <i>(spike)</i>	Transmissibilité <i>↑</i>	Immunité <i>↓</i>	Gravité <i>↑</i>
<i>α</i> B.1.1.7 <i>Ex. anglais</i>	D614G N501Y	++	-	?
<i>β</i> B.1.351 <i>Ex. Sud Africain</i>	D614G N501Y E484K K417N	++	++	?
<i>γ</i> P1 <i>Ex Brésilien</i>	D614G N501Y E484K K417T	++	++	?

δ	D614G	+++ ?	+	?
B.1.617.	L452R			
1/2/3	T478K			

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.

V comme « Variant anglais ou α »

Le variant anglais est-il plus dangereux que les souches circulantes antérieurement ?

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 supplanter les autres en Europe, Israël... du fait de cet avantage écologique. En France il a été prédominant de Février à Juin 2021, puis remplacé par le variant δ , 1,6 fois plus contagieux et un peu plus « résistant » aux vaccins pour les formes communes mais pas pour les formes graves.

V comme « Variant brésilien »

Doit-on s'inquiéter de l'émergence du variant brésilien ou γ ? Oui !!! Ce variant (γ ou 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 et enfants »

Les variants inquiétants 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. Cependant le fait qu'une proportion importante d'adultes soient

maintenant vaccinés sans que les adolescents ou les enfants le soient, risque de transformer la COVID-19 en une maladie pédiatrique dans les pays ayant un accès large aux vaccins. 01/09/21

V comme « Variant indien »

Faut-il s'inquiéter des variants indiens ? La réponse est OUI. Les variants dits "indiens" appelés maintenant δ sont désormais les plus préoccupants parce qu'ils associent une transmissibilité sans précédent et un certain degré de résistance à l'immunité acquise par la maladie antérieure ou la vaccination. 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 le Monde et la reprise épidémique est clairement liée à ces variants. Ces variants 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. Des études récentes montrent que la charge virale en cas d'infection avec le variant δ est 100 à 1000 fois plus élevée que celle qui était observée avec les souches initiales : le R0 est passé de 2,5-3 à > 6 expliquant la brutalité de la reprise épidémique et la multiplication des situations d'hyper contamination. Les variants δ portent en outre la mutation E484Q, proche de la mutation E484K responsable de l'échappement immunitaire relatif des variants dits « sud-africain » et « brésilien ». Pour autant, plusieurs études disponibles 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 pouvait donc espérer que l'impact des variants δ serait limité en termes d'échappement immunitaire. Ceci a été confirmé par une étude d'efficacité en vie réelle en Angleterre qui montre cependant que deux doses de vaccins sont nécessaires pour assurer une bonne protection (contre l'ensemble des formes symptomatiques (88% pour le vaccin Pfizer, 66% pour AstraZeneca). Cette activité en grande partie conservée des vaccins, explique que la majorité des cas surviennent chez des sujets non vaccinés, plus rarement chez ceux qui n'ont reçu qu'une seule dose. **Aux USA ou le variant δ prédomine aussi, plus de 90 % des cas et des hospitalisations pour Covid-19 sont chez des non vaccinés**, d'où l'expression de la directrice du CDC : « pandémie des non vaccinés ».

Face à l'émergence de ce variant (on peut parler maintenant de 4^{ème} vague), la HAS recommande de privilégier la vaccination par les vaccins ARN (Moderna ou Pfizer), permettant de réduire la durée de l'intervalle à 3-4 semaines entre les 2 doses et, compte tenu des données maintenant disponibles, de proposer de faire la 2^e dose avec un vaccin ARN aux personnes ayant reçu le vaccin d'AZ en 1^{ère} dose, dès la 4^{ème} semaine, y compris chez les plus de 55 ans. Des échecs de vaccination après deux doses surviennent cependant, les formes graves n'étant cependant rapportés que chez des sujets âgés (> 80 ans) ou avec immunodéprimés. Ces variants donnent-ils des formes plus graves ? les données sont discordantes : la charge virale élevée et les modèles animaux le laissent craindre. Ces derniers montrent que les lésions pulmonaires induites par ces variants sont plus sévères, mais ceci n'est pas directement extrapolable à l'homme. Des données du Royaume Uni montrent un risque de développer une forme sévère augmenté d'un facteur 2 en cas d'infection par le variant delta comparativement au variant alpha. A contrario, en Angleterre, en Israël et en France il y a une dissociation entre le nombre de cas rapidement croissant et la charge hospitalière (encore) relativement modeste. Ceci s'explique largement par le fait que le virus touche essentiellement des sujets jeunes (> 50 % ont entre 12 et 30 ans) pas ou moins bien vaccinés que les sujets plus âgés. Enfin, ces variants n'impactent pas les résultats des tests de diagnostic. Au contraire, vu l'importance de la charge virale, on peut penser que les tests antigéniques sont encore plus sensibles. 01/09/21

V comme « Variant sud-africain »

Doit-on s'inquiéter de l'émergence du variant sud-africain ou β ? Oui !!! Ce variant B.1.351 est 1,5 fois plus transmissible que les souches circulantes auparavant (et aussi contagieux que le variant alpha. Ce variant β est celui qui est le moins sensible « in vitro » aux anticorps neutralisants du plasma de convalescents pour la COVID-19 ou de vaccinés. Il soulève donc 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 sur les formes bénignes, plus efficace en Angleterre sur les formes graves.
- Pour le Pfizer-BioNTech, une partie de l'étude pivot a été faite en Afrique du Sud avec un résultat satisfaisant, comme au Qatar (75% d'efficacité sur les formes communes, plus de 90% pour les formes graves).
- 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.

Robert Cohen, Maeva Lefebvre, Odile Launay, Didier Piquier, 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.