

Recommandations de la SNFGE, du GETAID, de la FFCD et de l'AFEF pour la vaccination contre le SARS-CoV-2 des patients atteints de maladies chroniques de l'appareil digestif

INTRODUCTION

A ce jour (11 avril 2021), plus de 135 millions de personnes ont été touchées par la COVID-19 occasionnant 2.918.752 décès dans le monde¹. La COVID-19 est une maladie liée à l'infection par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, initialement rapportée dans la province de Hubei en république populaire de Chine et depuis responsable d'une pandémie mondiale^{2,3}.

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

LE POINT SUR LES VACCINS DEVELOPPES CONTRE LA COVID-19⁴

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

Les nouvelles plateformes vaccinales

Les vaccins à ARN messenger

L'ARNm (ou ARN messenger) est naturellement présent au sein des cellules vivantes. Il s'agit d'un message écrit à partir de l'ADN situé au cœur du noyau des cellules, qui permet d'ordonner la fabrication d'une protéine spécifique, apte à remplir différentes fonctions au sein de l'organisme. Une fois injecté par voie intramusculaire, le vaccin à ARNm pénètre au sein des cellules musculaires et va permettre à ces cellules de produire la protéine *Spike* avant d'être détruit en quelques heures, sans avoir modifié l'ADN des cellules. Le système immunitaire va ainsi pouvoir s'entraîner à reconnaître et à détruire cette protéine *Spike* et inscrire cette capacité dans la mémoire immunitaire de l'organisme. L'organisme sera ainsi prêt à se défendre contre le SARS-CoV-2 s'il est amené à le rencontrer ultérieurement de façon immédiate et efficace. A la différence des vaccins « classiques » qui contiennent des « adjuvants » pour stimuler la réponse immunitaire tels que des produits animaux (protéine de l'œuf, par exemple) ou des conservateurs, ces vaccins en sont dépourvus. C'est la raison pour laquelle ils doivent être conservés à -80 °C.

Les vaccins viraux vectorisés

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

Les plateformes vaccinales « classiques »

Les vaccins vivants inactivés

Ils reposent sur l'utilisation d'une souche de virus rendu inactif par voie physique ou chimique. Les virus inactivés entraînent une réponse vaccinale sans exposer l'hôte au risque de l'infection elle-même. Ces vaccins n'entraînent néanmoins qu'une réponse vaccinale partielle dite humorale (production d'anticorps via son action sur les lymphocytes T CD4+) mais pas de réponse cellulaire (action sur les lymphocytes T CD8+). Leur action nécessite souvent l'adjonction d'adjuvant pour amplifier la réponse immunitaire notamment des sels d'aluminium. On distinguera des vaccins vivants inactivés atténués contre-indiqués chez les patients immunodéprimés et des vaccins inertes utilisables chez l'immunodéprimé.

Les vaccins protéiques

Ils reposent sur l'utilisation d'une protéine virale pour induire une réponse vaccinale. Ils ont un profil de tolérance bien supérieur mais l'importance de la réponse vaccinale est diminuée. Leur conception nécessite la production de protéines virales purifiées et en grande quantité. Encore plus que les vaccins vivants inactivés, la réponse vaccinale est essentiellement humorale et nécessite l'adjonction d'adjuvant. Ces données expliquent un processus de production long malgré le développement de nouvelles techniques de production. Certaines de ces protéines sont développées pour prendre la forme de pseudoparticules virales (VLP) par agrégation spontanée de plusieurs protéines virales structurales dépourvues de protéine de nucléocapside et de l'ARN viral et ainsi dépourvues de potentiel infectieux.

TYPE	Laboratoire	Mécanisme	Viabilité	Utilisable chez l'immunodéprimé
Acides nucléiques	Pfizer/BioNtech	ARNm	Inerte	Oui
	Moderna/NIH*	ARNm	Inerte	Oui
	Sanofi/translateBio	ARNm	Inerte	Oui
	CUREVAC	ARNm	Inerte	Oui
	Inovio	ADN	Inerte	Oui
	Arcturus/Duke	ADN	Inerte	Oui
	Entos	ADN	Inerte	Oui
Protéine recombinante	NovaVax	Nanoparticules antigéniques	Inerte	Oui
	GSK/Sanofi	Pseudocapside avec adjuvant	Inerte	Oui
	Medicago	Pseudocapside	Inerte	Oui
Vaccins viraux vectorisés	AZ/Oxford	Vecteur Adenovirus ChAd	Non répliatif	Oui

	J&J/Harvard	vecteur Adenovirus AdV26	Non répliatif	Oui
	Russie MH/GRI	Vecteur Adenovirus Atténué AdV5/26	Non répliatif	Oui
	CanSinoBio	Vecteur Adenovirus AdVS	Non répliatif	Oui
	Merck/Pasteur*	Atténué HMeasV	Répliatif	Non
	Merck*	Atténué VSV	Répliatif	Non
Vaccins viraux inactivés	SinoPharm/WIBP	SARS-CoV-2 inactivé	Inerte	Oui
	SinoVac	SARS-CoV-2 inactivé	Inerte	Oui

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

A ce jour, cinq vaccins ont pu présenter des résultats préliminaires d'études de phase 3 évaluant l'efficacité clinique et la sécurité des vaccins avec un recul de 3 mois. Il s'agit des vaccins à ARNm de Pfizer-BioNTech et de Moderna et des vaccins à vectorisation virale d'Astra-Zeneca, de Janssen et de la Russie. Les deux vaccins à ARNm de Pfizer-BioNTech et de Moderna et le vaccin à vectorisation de Janssen ont reçu une autorisation de mise sur le marché des agences régulatrices européennes (Agence Européenne du Médicament, EMA) et américaines (Food and Drug Administration, FDA)^{5,6}. Les vaccins à vectorisation virale ont également reçu des autorisations de la FDA et de l'EMA pour le vaccin de Janssen et de l'EMA pour le vaccin d'Astra-Zeneca. Pour les autres vaccins, les résultats des études de phase 3 ou des compléments d'information sont attendus.

Pour ces vaccins, les données d'efficacité et de sécurité, librement disponibles, sont résumées dans le tableau ci-dessous.

TYPE	Type	Posologie (injections et intervalle)	Délai d'évaluation	Efficacité COVID-19 et COVID-19 sévère (vs. placebo)	Effets secondaires sévères
Pfizer/bioNTech (BNT162b2) ⁵	ARNm	2 inj. 3 sem	1 sem	95,0% 75,0%	0,6 % 0,5 %
Moderna (mRNA-1273) ⁴	ARNm	2 inj. 4 sem	2 sem	94,1% 100%	0,6 % 0,6 %
Astra-Zeneca/Oxford (ChAdOx1 nCoV-19) ⁶	Vecteur Adenovirus	2 inj. 6-12 sem	2 sem	70,4% 100%	0,7 % 0,8 %
Janssen/Harvard (Ad26.COVS-2) ⁷	vecteur Adenovirus	1 inj	2 sem	66,9% 76,7%	0,4 % 0,6 %
Russie MH/GRI (Sputnik V) ⁸	Vecteur Adenovirus	2 inj 3 sem	4 sem	91,1% 100%	0,3 % 0,4 %

Les effets secondaires les plus fréquents étaient la survenue d'une réaction locale au point d'injection, le plus souvent légère à modérée et des signes généraux comme fièvre, fatigue, maux de tête. Des cas de réaction sévère aux injections ont été rapportés mais leur interprétation reste toujours soumise à caution compte tenu de la rareté de leur survenue et de l'imputabilité difficile à établir entre

la vaccination et la survenue de ces événements indésirables. Ces vaccins sont contre-indiqués chez les patients avec un antécédent d'allergie sévère à un autre vaccin dans l'attente d'une consultation allergologique dédiée. Aucune recommandation scientifique préférentielle ne peut être actuellement proposée.

RECOMMANDATIONS VACCINALES

A ce jour, de nombreux patients atteints de pathologies digestives ou hépatiques chroniques ont été atteints par la COVID-19.

Le taux de contamination ne semble pas différent de celui de la population générale bien qu'il n'existe pas à ce jour de données épidémiologiques très solides^{7, 8}. Les symptômes de la COVID-19 ne paraissent pas différents chez les patients atteints d'une pathologie digestive ou hépatique chronique des autres patients, notamment sur d'éventuels signes digestifs⁹⁻¹⁶. La sévérité de la COVID-19 est affectée de façon variable selon les pathologies sous-jacentes. Ainsi, on considère que certaines pathologies doivent être considérées comme présentant un sur-risque de forme sévère de COVID-19 :

- Cirrhose Child-Pugh B ou C^{12,13},
- Cancers digestifs, actifs, traités et/ou de moins de 3 ans^{14,15},
- Transplantation hépatique¹⁶,
- Maladie métabolique du foie (NAFLD, NASH) associée à une obésité, et/ ou un diabète.

En ce qui concerne les malades ayant une immunodépression acquise au cours des pathologies digestives et hépatiques, le taux de contamination par le SARS-CoV-2 de ceux atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ne semble pas différent de celui de la population générale^{7,8}, et la sévérité de la COVID 19 de ceux atteints de maladie autoimmune du foie ne semble pas majorée par rapport à des patients atteints d'autre maladie du foie ou indemnes d'hépatopathie^{9,10}

En dehors des corticoïdes oraux, les autres traitements des MICI et maladies autoimmunes du foie que sont les immunosuppresseurs, les biothérapies et/ou les inhibiteurs de Janus kinase ne semblent pas associés à un sur-risque de développer une forme sévère de COVID-19. Ces données rassurantes sont mises à jour de façon régulière et sont susceptibles d'évoluer jusqu'à obtenir un niveau de preuve suffisant.

Il n'existe pas encore de données spécifiques concernant la vaccination pour les patients atteints de pathologie digestive ou hépatique chronique. Certains patients ont participé aux essais de phase 3 présentés ci-dessus mais il n'est pas possible d'en tirer des conclusions d'un niveau de preuve suffisant. Néanmoins, le groupe de travail de la SNFGE n'a pas mis en évidence de contre-indication particulière à l'utilisation des vaccins contre le SARS-CoV-2 chez les patients atteints de pathologie digestive ou hépatique chronique. Il est néanmoins important de noter que certains vaccins qui pourront être autorisés dans les mois à venir pourront faire l'objet de contre-indication chez les patients immunodéprimés. De rares cas de thromboses ont été rapportés chez des patients jeunes (moins de 55 ans) ayant été vacciné par le vaccin d'Astra-Zeneca. Le taux d'incidence de ces événements n'est pas augmenté mais le lien de causalité entre les phénomènes de thrombose et le vaccin d'Astra-Zeneca sont toujours à l'étude. Dans ce cadre, il a été recommandé de n'utiliser le vaccin d'Astra-Zeneca que chez les adultes de plus de 55 ans.

En conséquence, la SNFGE, le GETAID, l'AFEF et la FFCD, en accord avec les recommandations internationales des autorités sanitaires, recommandent aux patients atteints de pathologies digestives et hépatiques chroniques, y compris chez les malades considérés comme immunodéprimés, qui n'ont pas d'allergie connue aux vaccins, de se faire vacciner contre le SARS-CoV-2. Aucune recommandation particulière en complément de celles des autorités sanitaires, ne

peut être proposée pour l'heure en faveur d'un type de vaccin plutôt qu'un autre selon le type de pathologie digestive et le traitement actuellement en cours. Le choix du vaccin dépendra donc surtout de la disponibilité des différents vaccins et de la stratégie vaccinale arrêtée par le ministère des solidarités et de la Santé, au moment de la vaccination.

Concernant la stratégie vaccinale, arrêtée par le ministre des Solidarités et de la Santé, elle sera déclinée en campagnes vaccinales en fonction de critères de priorité d'accès à la vaccination, des enjeux de santé publique et de l'arrivée progressive des doses de vaccins^{16,17}. Ainsi, la stratégie vaccinale repose sur le triple objectif de **faire baisser la mortalité et les formes graves** de la maladie, de **protéger les soignants** et le système de soins et de garantir la sécurité des vaccins et de la vaccination **tout en respectant des principes de gratuité et de consentement**. Pour ce faire, la Haute Autorité de Santé (HAS) a également émis des recommandations en vue d'avaliser la stratégie vaccinale et définir les groupes de patients prioritaires¹³.

A ce jour, sont éligibles pour la vaccination :

1. les professionnels appartenant à la liste suivante :

- professionnels de santé
- professionnels d'un établissement de santé
- professionnel d'un établissement ou service médicosocial intervenant auprès de personnes vulnérables
- salariés de particuliers employeurs intervenant auprès de personnes âgées et handicapées vulnérables
- sapeur-pompiers.

2. le grand public :

- personnes de plus de 55 ans quel que soit leur lieu de résidence ;
- personnes de plus de 18 ans en situation de handicap, hébergées en maison d'accueil spécialisée ou foyer d'accueil médicalisé
- sans distinction d'âge pour les patients appartenant à un groupe à très haut risque de développement d'une forme grave¹¹
 - o cancers et de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie
 - o maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés, transplantés d'organes solides, transplantés par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
 - o poly-pathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organes, atteintes de certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection
 - o trisomie 21.
- A partir de 50 ans pour les patients appartenant à un groupe à haut risque
 - o Pathologies cardio-vasculaires (hypertension artérielle compliquée, antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque, antécédents de coronaropathie)
 - o Diabète de types 1 et 2
 - o Pathologies respiratoires susceptibles de décompenser lors d'une infection virale
 - o Insuffisance rénale chronique
 - o Obésité avec IMC ≥ 30 kg/m²
 - o Cancer ou hémopathie maligne
 - o Maladies hépatiques chroniques, en particulier la cirrhose
 - o Immunodépression congénitale ou acquise

- Syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie
- Pathologies neurologiques (maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiplégié, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive)
- Troubles psychiatriques
- Démence.

Ces recommandations vont continuer d'évoluer au cours du temps pour élargir le périmètre de vaccination aux personnes de plus de 60 ans, puis 50 ans, puis enfin au reste de la population.

Ainsi, selon cette stratégie vaccinale et outre d'éventuelle pathologie associée décrite ci-dessus, les patients atteints de pathologies digestives pourront s'insérer dans la stratégie vaccinale suivante :

- **Dès maintenant et quelle que soit l'âge** : patients immunodéprimés dans le cadre d'une pathologie digestive ou hépatique (MICI, hépatite chronique auto-immune, transplantés hépatiques), atteints de cirrhose Child-Pugh B ou C, de maladie métabolique du foie (NAFLD, NASH) secondaire à une obésité, un diabète et/ou à une HTA, porteurs d'un cancer digestif actif, traité et/ou de moins de 3 ans.
- **En fonction des annonces futures du gouvernement pour la limite d'âge** : patients atteints de pathologies digestives, non concernés par la phase précédente

Sur recommandation de l'HAS, les personnes ayant eu une infection par le SARS-CoV-2, confirmée par un test PCR ou antigénique, qu'elles aient ou non développé une forme symptomatique, doivent être considérées comme protégées pendant 3 à 6 mois. Ainsi, le schéma vaccinal chez ces patients peut être porté dans un délai de 3 à 6 mois avec une seule injection vaccinale¹⁴. Cette recommandation ne concerne pas deux types de patients :

- les personnes présentant une immunodépression avérée (en particulier celles qui reçoivent un traitement immunosuppresseur)
- les personnes qui ont reçu une première dose de vaccin et qui présentent une infection par le SARS-CoV-2 avec PCR positive dans les jours qui suivent. La seconde dose devra être administrée dans un délai de 3 à 6 mois après l'infection.

Pour la SNFGE : David LAHARIE, Vinciane REBOURS

Pour le GETAID : Aurélien AMIOT, Yoram BOUHNİK

Pour la FFCD : Pierre MICHEL, Astrid LIÈVRE

Pour l'AFEF : Marc BOURLIÈRE, Nathalie GANNE

REFERENCES

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>. Accessed April 11, 2021.
2. Zhou P., Yang X-L., Wang X-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;**579**(7798):270–3. Doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
3. Salje H., Tran Kiem C., Lefrancq N., Courtejoie N., Bosetti P., Paireau J., et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* 2020;**369**(6500):208–11. Doi: 10.1126/science.abc3517.
4. Baden LR., El Sahly HM., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
5. Polack FP., Thomas SJ., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;**383**(27):2603–15. Doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
6. Voysey M., Clemens SAC., Madhi SA., Weckx LY., Folegatti PM., Aley PK., et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;**397**(10269):99–111. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
7. FRANCISCO EM. COVID-19 Vaccine Janssen. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>. Accessed April 1, 2021.
8. Logunov DY., Dolzhikova IV., Shcheblyakov DV., Tukhvatulin AI., Zubkova OV., Dzharullaeva AS., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;**397**(10275):671–81. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
9. Efe C., Dhanasekaran R., Lammert C., Ebi B., Higuera-de la Tijera F., Aloman C., et al. Outcome of COVID-19 in Patients with Autoimmune Hepatitis: an International Multi-Centre Study. *Hepatology* 2021. Doi: 10.1002/hep.31797.
10. Marjot T., Moon AM., Cook JA., Abd-Elsalam S., Aloman C., Armstrong MJ., et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol* 2020. Doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.024.
11. A D., A D. La stratégie vaccinale. Ministère des Solidarités et de la Santé. Available at: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/la-vaccination-contre-la-covid-19/article/la-strategie-vaccinale>. Accessed January 9, 2021.
12. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Haute Autorité de Santé. Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner. Accessed January 9, 2021.
13. info coronavirus COVID 19 - Vaccins. Gouvernement.fr. Available at: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/vaccins>. Accessed April 1, 2021.
14. Une seule dose de vaccin pour les personnes ayant déjà été infectées par le SARS-CoV-2. Haute Autorité de Santé. Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237456/fr/une-seule-dose-de-vaccin-pour-les-personnes-ayant-deja-ete-infectees-par-le-sars-cov-2. Accessed April 1, 2021.