

## 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 (10 janvier 2021), 87 589 206 patients ont été touchés par la COVID-19 occasionnant 1 906 606 décès dans le monde<sup>1</sup>. La COVID-19 est une maladie liée à l'infection par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, initialement rapporté dans la province de Hubei en république populaire de Chine et désormais responsable d'une pandémie mondiale<sup>2,3</sup>.

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-19<sup>4</sup>

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 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 le sont. 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 efficaces. 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. Ces vaccins vivants inactivés sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés.

#### **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 nucléïques	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 LE COVID-19 ?

A ce jour, seuls trois vaccins ont pu présenter des résultats préliminaires d'études de phase 3 évaluant l'efficacité clinique et la sécurité des vaccins. Il s'agit des vaccins à ARNm de Pfizer-BioNTech et de Moderna et du vaccin viral vectorisé d'Astra-Zeneca. Les deux vaccins à ARNm de Pfizer-BioNTech et de Moderna ont reçu une autorisation de mise sur le marché des agences régulatrices européennes (Agence Européenne du Médicament, EMA) et américaines (Food and Drug Administration, FDA)<sup>5,6</sup>. Pour les autres vaccins, les résultats des études de phase 3 sont toujours attendus.

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

Les données concernant le vaccin à ARNm de Moderna (mRNA-1273) sont également librement accessibles. Il consiste en deux injections intramusculaires successives, à 4 semaines d'intervalle. Le vaccin a été testé dans la population générale (14 550 ont reçus 2 injections de vaccin et 14 598 2 injections de placebo)<sup>6</sup>. Le bénéfice de la vaccination était évalué 2 semaines après avoir

reçu la deuxième injection. Le vaccin mRNA-1273 diminue le risque d'infection COVID-19 de 94,1 % par rapport au placebo. Au total, 196 individus ont développé un COVID-19 (185 dans le groupe placebo et 11 dans le groupe vacciné) dont 30 une forme sévère de COVID-19 (30 dans le groupe placebo et aucun dans le groupe vacciné). Son efficacité n'était pas impactée par l'âge, le sexe, ou l'appartenance à un groupe à risque. En termes de tolérance, la proportion d'effet secondaire sévère était plus importante dans le groupe vacciné [71 cas (0,5%) dans le groupe vacciné et 28 (0,2 %) dans le groupe placebo]. Les effets secondaires les plus fréquents étaient la survenue d'une réaction locale au point d'injection dans plus de 80 % des cas (< 20 % dans le groupe placebo), le plus souvent léger à modéré et des signes généraux comme maux de tête, fatigue, douleurs musculaire et/ou articulaires chez environ 3 patients sur 4 (moins d'un tiers dans le groupe placebo). De rares cas de réaction sévère aux injections ont été également rapportés. Ce vaccin est désormais contre-indiqué chez les patients avec un antécédent d'allergie sévère.

## RECOMMANDATIONS VACCINALES

A ce jour, de nombreux patients atteints de pathologies digestives 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<sup>7, 8</sup>. Les symptômes du 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 digestifs<sup>9-16</sup>. La sévérité du 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 B ou C<sup>12,13</sup>,
- Cancers digestifs, actifs, traités et/ou de moins de 3 ans<sup>14,15</sup>,
- Transplantation hépatique<sup>16</sup>,
- 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, en particulier ceux atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), le taux de contamination par le SARS-CoV-2 ne semble pas différent de celui de la population générale<sup>7,8</sup>. En dehors des corticoïdes oraux, les autres traitements des MICI 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 à ARNm de Pfizer/BioNTech et de Moderna 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.

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

**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 sous immunosuppresseurs, qui n'ont pas d'allergie connue aux vaccins et/ou qui ne sont pas enceintes, de se faire vacciner contre le SARS-CoV-2.**

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<sup>16,17</sup>. 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.

Le 30 novembre 2020, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis des recommandations en vue d'établir cette stratégie vaccinale en cinq phases de vaccination, selon les types de publics. Les 3 premières phases visent à permettre la vaccination de l'ensemble des personnes à risque de forme grave ainsi que les personnes fortement exposées au virus et les phases 4 et 5, au reste de la population de plus de 18 ans sans comorbidités.

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

La liste des pathologies présentant un risque élevé développement d'une forme sévère<sup>18-20</sup> est présentée ci-dessous :

- Age > 65 ans
- Bronchopathie chronique obstructive et l'insuffisance respiratoire,
- Cancers et maladies hématologiques malignes, actifs et/ou de moins de 3 ans,
- Diabète (de type 1 et de type 2) mal équilibré et compliqué
- Hypertension artérielle compliquée, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque,
- Insuffisance rénale chronique terminale
- Obésité (IMC > 30), particulièrement chez les plus jeunes,
- Transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
- Immunodépression congénitale ou acquise
- Cirrhose Child B ou C
- Syndrome drépanocytaire majeur

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 :

- Phase 2 : patients immunodéprimés dans le cadre d'une pathologie digestive (MICI, hépatite chronique auto-immune), atteints de cirrhose Child 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, et/ou transplanté hépatique
- Phase 3 : patients atteints de pathologies digestives de moins de 65 ans, non concernés par la phase précédente

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

**Pour la SNFGE :** David LAHARIE, Vinciane REBOURS, Jean-Marie PERON

**Pour le GETAID :** Aurélien AMIOT

**Pour la FFCD :** Pierre MICHEL, Astrid LIEVRE

**Pour l'AFEF :** Marc BOURLIÈRE, Nathalie GANNE

## REFERENCES

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>. Accessed January 9, 2021.
2. Zhou P., Yang X-L., Wang X-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270–3. Doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
3. Salje H., Tran Kiem C., Lefrancq N., Courtejoie N., Bosetti P., Paireau J., et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* 2020;369(6500):208–11. Doi: 10.1126/science.abc3517.
4. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/covid-19/vaccins-covid-19-questions-et-reponses-spilf-24dec2020.pdf>.
5. 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.
6. 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.
7. Allocca M., Fiorino G., Zallot C., Furfaro F., Gilardi D., Radice S., et al. Incidence and Patterns of COVID-19 Among Inflammatory Bowel Disease Patients From the Nancy and Milan Cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(9):2134–5. Doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.071.
8. Allocca M., Chaparro M., Gonzalez HA., Bosca-Watts MM., Palmela C., D’Amico F., et al. Patients with Inflammatory Bowel Disease Are Not at Increased Risk of COVID-19: A Large Multinational Cohort Study. *J Clin Med* 2020;9(11). Doi: 10.3390/jcm9113533.
9. Windsor JW., Underwood FE., Brenner E., Colombel J-F., Kappelman MD., Ungaro R., et al. Data Visualization in the Era of COVID-19: An Interactive Map of the SECURE-IBD Registry. *Am J Gastroenterol* 2020;115(11):1923–4. Doi: 10.14309/ajg.0000000000000953.
10. Brenner EJ., Ungaro RC., Geary RB., Kaplan GG., Kissous-Hunt M., Lewis JD., et al. Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology* 2020;159(2):481-491.e3. Doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.032.
11. Ungaro RC., Brenner EJ., Geary RB., Kaplan GG., Kissous-Hunt M., Lewis JD., et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut* 2020. Doi: 10.1136/gutjnl-2020-322539.
12. Singh S, Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology*. 2020 Aug;159(2):768-771.e3. PMID: 32376408
13. 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- PMID: 33035628
14. Lievre A, Turpin A, Ray-Coquard I et al. Risk factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) severity and mortality among solid cancer patients and impact of the disease on anticancer treatment: A French nationwide cohort study (GCO-002 CACOV-19). *Eur J Cancer* 2020 Dec;141:62-81. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.035. Epub 2020 Oct 8
15. Amaddeo G, Brustia R, Allaire M, Lequoy M, Hollande C, Regnault H, et al. Impact of COVID-19 on the management of hepatocellular carcinoma in a high-prevalence area. ; “Paris Liver Cancer Group”. *JHEP Rep*. 2020 Oct 31:100199. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100199. Online ahead of print.
16. Waleed M, Arshad MA, Abdallah M, Younossi Z, Singal AK. Disease severity and time since transplantation determine patient mortality among liver transplant recipients with covid-19 infection: a meta-analysis. *Hepatology* 2020 (Suppl 1) : Abstract 432).
17. 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.

18. 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](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.
19. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. Available at: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-BNT162b2-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1). Accessed January 9, 2021.
20. Coronavirus et Covid-19. Inserm - La science pour la santé. Available at: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>. Accessed January 9, 2021.