

Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale

Avis du 6 avril 2021 : Elargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-Covid-19

Au 1^{er} avril 2021, 8,5 millions de Français ont reçu une première dose de vaccin contre la Covid-19, et près de 3 millions ont reçu deux doses. La stratégie de priorisation mise en place depuis le début de la campagne de vaccination a d'abord ciblé les personnes les plus vulnérables (personnes âgées et personnes atteintes de comorbidités) ainsi que les professionnels de santé. La vaccination des personnes âgées vulnérables et des professionnels de santé n'est pas terminée et doit se poursuivre. Néanmoins, les prévisions d'approvisionnement en doses de vaccin pour les prochains mois permettent d'envisager **l'élargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-Covid-19** dès le mois d'avril pour d'autres publics prioritaires.

Le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale propose des recommandations concernant la vaccination anti-Covid-19 des trois populations suivantes :

- ❖ Les femmes enceintes
- ❖ Les personnes sévèrement immunodéprimées et leurs proches
- ❖ Les personnes âgées de 18 à 49 ans et atteintes de comorbidités

1. Vaccination des femmes enceintes contre la Covid-19

Plusieurs publications scientifiques ont mis en évidence le **sur-risque représenté par la grossesse pour les formes sévères de Covid-19**¹, ce sur-risque étant d'autant plus important qu'il existe une comorbidité chez la femme enceinte. Les vaccins contre la Covid-19 actuellement disponibles en France ne sont pas contre-indiqués chez les femmes enceintes.

Dans la lignée des recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale recommande la vaccination de toutes les femmes enceintes – avec ou sans comorbidités – contre la Covid-19, et ce à partir du deuxième trimestre de grossesse.

Effectif estimé : 150 000 personnes pour le trimestre à venir.

En parallèle, le conseil soutient la surveillance renforcée des femmes enceintes exposées aux vaccins contre la Covid-19, prévue par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament².

Annexe - Vaccin anti SARS-CoV-2 et Grossesse - O.Picone et C. Huissoud

La grossesse est un facteur de risque de gravité de l'infection à SARS-CoV-2 avec risque de prématurité induite^{3,4}. Les femmes enceintes sont reconnues comme groupe à risque de formes graves par le HCSP et la HAS, d'autant plus qu'il existe une comorbidité⁴. Par rapport à une femme non enceinte infectée par le SARS-CoV-2, une femme enceinte a 2,13 fois plus de risque d'admission en soins intensifs, et 2,59 fois plus de risque d'avoir besoin d'une ventilation mécanique⁵. Par rapport à une femme enceinte non infectée, il y a un risque multiplié par 18 d'admission en soins intensifs, par 2,8 de perte fœtale, par 5 d'admission du nouveau-né en soins intensifs⁵. Ces chiffres sont très augmentés en cas de comorbidité : la mortalité maternelle est multipliée par 15 en cas de diabète préexistant et le risque de recours à une ventilation mécanique est multiplié par 64 en cas d'HTA chronique⁵. Il existe de plus en plus d'arguments en faveur d'un risque augmenté de mort *in utero*⁵ et une augmentation des complications hypertensives de la grossesse⁵. Les atteintes placentaires sont fréquentes en relation avec le risque de retard de croissance *in utero*.

Bien qu'aucune étude sur l'efficacité et le profil de sécurité de la vaccination pendant la grossesse ne soit publiée, il n'existe pas de raison a priori d'exclure les femmes enceintes des campagnes de vaccination. Les vaccins proposés ne sont pas des vaccins vivants. Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effet tératogène, ni aucun effet sur la reproduction. L'ARNm du vaccin est rapidement dégradé par les cellules humaines et sans rentrer dans le noyau. L'autorisation de mise sur le marché des vaccins à ARNm ne comporte pas de contre-indication : leur utilisation est possible « si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus ». Ces vaccins sont sûrs et efficaces^{6,7} et recommandés par

¹ Cf Annexe page 2 « Vaccin anti SARS-CoV-2 et grossesse »

² ANSM, Note de la Directrice Générale du 2 avril 2021 « Surveillance renforcée des femmes enceintes exposées aux vaccins Covid-19 »

³ Huntley et al., Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2020;136:303-312.

⁴ Yap et al., PregCOV-19 Consortium. Clinical manifestations, prevalence, risk factors, outcomes, transmission, diagnosis and treatment of COVID-19 in pregnancy and postpartum: a living systematic review protocol. *BMJ Open.* 2020

⁵ Rosenbloom JI et al., COVID-19 Infection and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Mar

⁶ Male V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? *Nat Rev Immunol.* 2021

⁷ Rasmussen SA, Jamieson DJ. Pregnancy, Postpartum Care, and COVID-19 Vaccination in 2021. *JAMA.* 2021 Mar 16;325

de nombreuses sociétés savantes internationales. Deux éditoriaux récents publiés par deux sociétés savantes américaines^{8,9} font un plaidoyer en faveur de la vaccination des femmes enceintes contre le SARS-CoV-2. La US Federal Drug and Food Administration a autorisé la vaccination des femmes enceintes.

Le 2 mars 2021, la HAS a stipulé que l'administration des vaccins contre la Covid-19 chez la femme enceinte n'est pas contre-indiquée¹⁰. Cette vaccination doit être envisagée si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus. En particulier, les femmes enceintes de plus de 35 ans ou celles présentant d'autres comorbidités comme l'obésité ou le diabète ou les femmes enceintes susceptibles d'être en contact avec des personnes infectées du fait de leur activité professionnelle pourraient se voir proposer la vaccination. ». Pour l'ANSM¹¹ et le CRAT¹², les vaccins à ARNm (Comirnaty® ou Moderna®) doivent être privilégiés. L'allaitement n'est absolument pas un obstacle à la vaccination. La réponse immunitaire des femmes enceintes suite à une vaccination avec les vaccins à ARNm est identique à celles des femmes non enceintes¹³. Des anticorps post vaccinaux ont été retrouvés dans le sang du cordon ombilical et dans le lait, pouvant laisser suggérer un effet protecteur du nourrisson, comme pour la grippe ou la coqueluche¹⁴.

⁸ American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaccinating pregnant and lactating patients against COVID-19: practice advisory—December 2020. Accessed December 13, 2020. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patientsagainst-covid-19>.

⁹ Society for Maternal-Fetal Medicine. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) statement: SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. Accessed December 13, 2020. <https://www.smfm.org/publications/339-society-for-maternal-fetal-medicine-smfmstatement-sars-cov-2-vaccination-in-pregnancy>

¹⁰ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/202103/actualisation_des_facteurs_de_risque_de_formes_graves_de_la_covid-19_et_des_reco_sur_la_strategie_de_priorisation_des_popula.pdf

¹¹ [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/\(offset\)/3](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/(offset)/3)

¹² https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1123

¹³ Gray et al., COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Mar

¹⁴ Gill L, Jones CW. *Obstet Gynecol.* 2021 Mar 8. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibodies in Neonatal Cord Blood After Vaccination in Pregnancy.

2. Efficacité de la vaccination anti-Covid-19 chez les personnes sévèrement immunodéprimées

Les personnes sévèrement immunodéprimées sont à très haut risque de formes graves de la Covid-19. Elles ont donc fait partie des premières populations éligibles à la vaccination, qui leur est ouverte depuis le 18 janvier 2021.

Cependant, il existe des incertitudes quant à l'efficacité de la vaccination chez ces personnes. Des données récentes ont montré que **la réponse immunitaire anticorps suscitée après deux doses de vaccin était insuffisante chez les personnes sévèrement immunodéprimées**. Un défaut de production d'anticorps a été observé notamment chez les personnes transplantées, les patients dialysés, et les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

❖ Patients transplantés d'organes solides

Plusieurs études françaises et internationales ont mis en évidence la faible, voire l'absence de réponse anticorps post-vaccination, et des échecs cliniques de la vaccination chez les patients transplantés d'organes solides suivis de décès:

- Les résultats observés chez les patients greffés de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière sont préoccupants : une réponse anticorps a été observée chez seulement 37,5% des greffés du foie, 35% des transplantés cardiaques et 20% des transplantés rénaux après deux doses de vaccin Pfizer (chiffres transmis par le Professeur Benoit Barrou).
- D'après les résultats obtenus par le service de greffe rénale de Strasbourg sur une population de transplantés du rein, 45% seulement avaient développé des anticorps 28 jours après deux doses de vaccin Moderna (n=205).
- A ce jour, en France, 33 cas de Covid-19 ont été détectés chez des patients transplantés ayant été vaccinés, dont 21 cas sont survenus au-delà de 14 jours après la seconde injection de vaccin. Parmi ces 33 cas, 5 ont été hospitalisés en service conventionnel et 3 en réanimation. 3 personnes sont décédées (données de la Société Francophone de Transplantation).
- Une étude américaine du Professeur Dorry L Segev réalisée sur 800 transplantés d'organe a récemment démontré des résultats similaires : seulement 17% des sujets ont développé une réponse anticorps après une dose de vaccin à ARNm¹⁵, et 45% après deux doses (résultats soumis à publication).
- En Israël, une étude de réponse vaccinale réalisée sur 200 patients transplantés du poumon a montré que 82% des sujets ne développaient pratiquement pas d'anticorps après la vaccination.

❖ Patients transplantés de moelle osseuse

Les patients récemment transplantés de moelle osseuse sont également immunodéprimés et à très haut risque de formes sévères de la Covid-19. Une enquête de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGMTC) a montré que seulement 63% des greffés de moelle osseuse avaient des anticorps après la vaccination (chiffre transmis par le Docteur Marie Robin). Des investigations supplémentaires sont en cours pour évaluer plus précisément la réponse immunitaire post-vaccination chez ces patients.

¹⁵ Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. JAMA. Published online March 15, 2021. doi:10.1001/jama.2021.4385

❖ Patients dialysés

Une étude parue récemment en preprint a montré une réponse anticorps très faible chez les patients dialysés, 21 jours après une deuxième injection de vaccin Pfizer¹⁶.

❖ Patients sous traitement immunosuppresseur

Des études récentes ont montré que la réponse immunitaire post-vaccination était satisfaisante chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques et soumis à des traitements peu immunosuppresseurs¹⁷, mais très mauvaise chez les patients recevant un **traitement immunosuppresseur fort de type anti-CD20 ou anti-métabolites**¹⁸.

Afin d'assurer au mieux la protection contre la maladie Covid-19 des personnes immunodéprimées, le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale propose donc les recommandations suivantes :

1. Le strict maintien des gestes barrières pour toutes les personnes immunodéprimées et leur entourage.
2. La **vaccination des adultes vivant dans le même foyer qu'une personne sévèrement immunodéprimée, enfant ou adulte** (transplantés d'organes solides, transplantés récents de moelle osseuse récents, patients dialysés, patients atteints de maladies auto-immunes sous traitement immunosuppresseur fort de type anti-CD20 ou anti-métabolites).

Effectif estimé : 2 à 3 personnes de 150 000 foyers, soit 300 à 450 000 personnes.

Une telle recommandation est justifiée par les récentes données publiées suggérant une efficacité des vaccins à ARNm contre la transmission de la maladie : des études israélienne¹⁹ et danoise²⁰ en vie réelle ont montré une efficacité contre toute infection à SARS-CoV2 de l'ordre de 65 à 90% selon l'âge, suggérant également une prévention de la transmission virale par les personnes vaccinées.

Cette recommandation est en accord avec celle du Haut Conseil de la Santé Publique à propos de la vaccination en général²¹ : « *la vaccination de toute personne vivant sous le même toit ou susceptible d'assurer la garde et des personnels de santé susceptibles de les prendre en charge constitue un élément majeur de leur protection* ».

¹⁶ Benedikt S et al., Hemodialysis Patients Show a Highly Diminished Antibody Response after COVID-19 mRNA Vaccination Compared to Healthy Controls, medRxiv 2021.03.26.21254259; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.26.21254259>

¹⁷ Geisen UM, Berner DK, Tran F, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. Annals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 24 March 2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272

¹⁸ Boyarski BJ et al., Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases Free. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220289>

¹⁹ N Dagan et al. N.Engl. J. Med. 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2101765

²⁰ I Rask Moustsen-Helms et al. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.08.21252200v1>

²¹ Recommandations HCSP « Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques » 2012

Il importe également de s'assurer que les professionnels de santé qui prennent en charge ces patients soient eux-mêmes bien vaccinés.

Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la pertinence d'une telle recommandation pour les personnes vivant dans le même foyer qu'une personne atteinte de cancer.

3. L'injection systématique d'une **troisième dose de vaccin à ARNm pour les personnes sévèrement immunodéprimées** (transplantés d'organes solides, transplantés récents de moelle osseuse récents, patients dialysés, patients atteints de maladies auto-immunes sous traitement immunosuppresseur fort de type anti-CD20 ou anti-métabolites), **4 semaines après la deuxième dose, ou dès que possible** pour les personnes qui auraient déjà dépassé ce délai.

Effectif estimé : 150 000 personnes.

Des investigations sont nécessaires pour évaluer la nécessité d'une troisième dose les insuffisants rénaux chroniques non dialysés, les patients atteints de cancers et les patients atteints de maladies auto-immunes sous d'autres traitements immunosuppresseurs. Ces investigations doivent conduire à formuler rapidement des recommandations à ce sujet.

La possibilité technique d'entrer dans le système informatique Amelipro l'injection d'une troisième dose à certains patients doit être donnée aux professionnels de santé.

4. La **vaccination des donneurs de moelle osseuse** avant le prélèvement du don.

Effectif estimé : 2000 donneurs de moelle pour les 6 mois qui viennent.

Il est important de rappeler que toutes les personnes immunodéprimées doivent être vaccinées en priorité quel que soit le lieu de vaccination. La communication doit être poursuivie en ce sens à destination des professionnels de la vaccination, en centres de vaccination comme en ville.

Recommandations complémentaires

❖ Sérologies

Le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale recommande pour toutes les personnes sévèrement immunodéprimées la **prescription d'une sérologie quantitative de type anti-S** 30 jours après administration de la deuxième dose et de la troisième dose. Ces sérologies devraient faire l'objet d'une prise en charge par l'Assurance Maladie. **Les résultats de ces sérologies seront indicatifs sur la réponse post-vaccination mais ne doivent pas à ce stade déterminer l'injection ou non d'une troisième dose, qui doit être systématique pour les personnes sévèrement immunodéprimées citées plus haut.**

A l'inverse, le conseil alerte sur l'inopportunité d'effectuer des sérologies post-vaccination pour la population générale.

❖ Essais cliniques

Le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale reprend les recommandations du Comité Scientifique Vaccins Covid-19 dans sa réunion du 19 mars dernier : « alors qu'ils présentent pour la majorité d'entre eux un risque de formes graves de Covid-19, les immunodéprimés ont été exclus des essais cliniques des vaccins contre la Covid-19. Dans le contexte d'une réponse immunitaire très diminuée chez ces

sujets, il paraît nécessaire de **développer des protocoles d'essais cliniques qui cherchent évaluer différentes approches** (à adapter à chaque situation) pour accroître la réponse immunitaire de ces sujets et ainsi leur protection ».

❖ Communication

Les personnes immunodéprimées devraient être **informées sans délai des risques qui les concernent et des recommandations citées ci-dessus qui doivent s'appliquer à elles selon leur situation**. L'Assurance Maladie pourrait notamment jouer un rôle important dans la transmission ciblée de cette information, en entrant directement en contact avec les personnes concernées pour les informer de ces mesures.

❖ Dispositif de protection des travailleurs vulnérables

Le conseil recommande que les dispositifs de protection des travailleurs vulnérables leur permettant d'éviter d'être exposés à une contamination au travail (télétravail ou à défaut chômage partiel) soient maintenus pour les personnes immunodéprimées, tant que des incertitudes existent quant à l'efficacité de leur vaccination.

3. Vaccination des personnes âgées de 18 à 49 ans et atteintes de comorbidités

Il existe des facteurs de risque de formes graves en cas d'infection par le SARS-CoV-2 qui sont indépendants de l'âge. Ces facteurs de risque ont été identifiés par la Haute Autorité de Santé et démontrés par plusieurs études, notamment une étude de cohorte de la population française (Epi-PHARE – ANSM CNAM) datant du 9 février 2021²².

Actuellement, les personnes atteintes des comorbidités suivantes peuvent être vaccinées, uniquement si elles ont plus de 50 ans²³ :

- Pathologies cardio-vasculaires
- Diabète de types 1 et 2
- Pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale
- Insuffisance rénale chronique
- Obésité avec indice de masse corporelle ≥ 30
- Cancer ou hémopathie maligne
- Maladies hépatiques chroniques, en particulier la cirrhose
- Immunodépression congénitale ou acquise
- Syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie
- Pathologies neurologiques
- Maladies psychiatriques sévères
- Retards intellectuels

Ce type de comorbidités constitue pour des personnes jeunes un sur-risque équivalent à la classe d'âge supérieure.

Ainsi, le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale recommande un **accès prioritaire à la vaccination anti-Covid-19 pour les personnes âgées de 18 à 49 ans et atteintes des comorbidités listées par la HAS**. Deux options peuvent être envisagées :

- L'ouverture de la vaccination à toutes les personnes âgées de 18 à 49 ans et atteintes d'une des comorbidités listées par la HAS, dès que possible en fonction des approvisionnements en doses. *Effectif estimé : 3,9 millions de personnes.*
- L'ouverture de la vaccination aux personnes de 18 à 49 ans et atteintes des comorbidités listées par la HAS selon des paliers d'âge à définir.

²² Enquête EPI-PHARE GIS ANSM CNAM « Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie en France: Étude de cohorte de 66 millions de personnes ». Laura Semenzato, Jérémie Botton, Jérôme Drouin, François Cuenot, Ros emary Dray-Spira, Alain Wei Il, Mahmoud Zureik 9 février 2021

²³ <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/la-strategie-vaccinale-et-la-liste-des-publics-prioritaires#liste-comor>