

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AOÛT
2023

Focus

COVID-19 : automne-hiver 2023-2024

- Le **Conseil Supérieur de la Santé** recommande une **nouvelle dose de vaccin à ARNm** chez les personnes à **haut risque de COVID-19 grave**. Chez les enfants, adolescents et adultes de moins de 65 ans **en bonne santé**, la vaccination systématique contre la COVID-19 n'est **pas** recommandée dans le contexte actuel de circulation du variant Omicron et de l'immunité élevée de la population.
- **Les vaccins adaptés** contre la COVID-19 seront disponibles pour la campagne de vaccination de l'automne-hiver 2023-2024. A la date du 01/08/2023, nous ne sommes pas encore en mesure de vous renseigner sur les spécialités, le prix ou les modalités de remboursement. Dès que ces informations seront disponibles, nous mettrons à jour notre communiqué.
- Des études observationnelles récentes fournissent des **informations sur le profil d'efficacité et d'innocuité de la vaccination** pendant la période où le **variant Omicron** était déjà dominant. Toutes les études montrent que la dose de rappel (que ce soit le 1^{er} rappel avec un vaccin ARNm monovalent ou le 2^e rappel avec un vaccin ARNm bivalent) renforce la protection contre les formes graves (hospitalisations, décès) dans les premiers mois post-vaccination, et ce sans nouveaux signaux d'effets indésirables. La protection contre l'infection (et donc la transmission) décline rapidement, mais la protection contre les formes graves est plus durable (au moins jusqu'à 6 mois après la vaccination). En ce qui concerne les vaccins adaptés prévus pour l'automne-hiver 2023-2024, des études solides devront continuer à nous informer sur leur sécurité et leur degré de protection en situation réelle contre les sous-variants Omicron actuellement en circulation, dans un contexte où la population a acquis (par vaccination et/ou naturellement) une immunité élevée et où l'incidence en chiffres absolus des hospitalisations et des décès dus à la COVID-19 est faible.
- Pour le **traitement médicamenteux** de la COVID-19, nous renvoyons aux balises belges.

1. Les vaccins contre la COVID-19

Vaccins COVID-19, automne-hiver 2023-2024

Pour la campagne de vaccination de l'automne-hiver 2023-2024, des **vaccins adaptés** seront disponibles, ciblant la **souche XBB.1.5** (communication personnelle des autorités). À l'heure actuelle, nous ne savons pas quelles spécialités seront disponibles et nous n'avons aucune information sur leur prix ou les modalités de remboursement (situation au 01/08/2023, dès que nous aurons plus d'informations, nous mettrons à jour notre communiqué).

La souche XBB.1.5 est un **sous-variant de XBB Omicron du virus SARS-CoV-2** qui prédomine actuellement en Europe (y compris en Belgique) et dans d'autres parties du monde (Sciensano > COVID-19, Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 21/07/2023 | EMA, news 06/06/2023). La nouvelle composition des vaccins anti-COVID-19 repose sur une recommandation de l'*Emergency Task Force* de l'Agence européenne des médicaments EMA¹ (EMA, News 06/06/2023 et ECDC-EMA statement (PDF)).

Avis du Conseil Supérieur de la Santé, automne-hiver 2023-2024

Le Conseil Supérieur de la Santé a publié en juin des recommandations sur la vaccination COVID-19 pour l'automne-hiver 2023-2024 : *CSS, Avis 9766 (22/06/23)*². Voici quelques points clés de l'**avis du CSS** :

- L'âge avancé, le séjour en institution, les maladies sous-jacentes, l'obésité, la grossesse et l'immunodépression restent les principaux facteurs de risque de COVID-19 grave. Les personnes présentant ces facteurs de risque constituent donc les principaux groupes cibles pour la dose de rappel : voir plus loin pour plus de détails. Le CSS recommande un vaccin à ARNm pour la dose de rappel.
- Chez les enfants et les adolescents, les formes graves dues au variant Omicron sont très rares. Le *syndrome inflammatoire multisystémique* (MIS-C) chez les enfants est moins fréquent et moins sévère avec le variant Omicron.

- La protection conférée par un vaccin à ARNm contre les formes graves dues au variant Omicron reste élevée jusqu'à 6 mois après une dose de rappel. La protection contre l'infection, la transmission et les formes symptomatiques est plus faible que la protection contre les formes graves et décline plus rapidement et de manière plus prononcée. Voir aussi plus loin : [Quelques études sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins contre le variant Omicron](#)
- Le « COVID long » dans la population adulte semble moins fréquent après une infection par un variant Omicron.
- Aucun nouveau signal d'effet indésirable n'a été détecté avec les doses de rappel des vaccins à ARNm.
- Il n'est pas utile actuellement de réaliser un dosage des anticorps pour évaluer la pertinence d'une nouvelle dose de rappel au niveau individuel.

Recommandation pour un rappel systématique

- **Groupe 1 : personnes présentant un risque accru de COVID-19 grave (hospitalisation, admission dans une unité de soins intensifs, décès) :**

- toute personne de 65 ans et plus ;
- toute personne vivant en institution ;
- toutes les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse ;
- toute personne ayant un IMC ≥ 40 kg/m² ;
- tout patient de 18 ans ou plus présentant au moins une comorbidité (affection chronique sous-jacente, même stabilisée) :
 - d'origine pulmonaire (y compris l'asthme sévère)
 - d'origine cardiaque (y compris l'hypertension avec des complications cardiaques),
 - d'origine hépatique
 - d'origine rénale
 - d'origine métabolique (y compris le diabète)
 - d'origine neurologique ou troubles mentaux (tels que la démence, la dépression grave)
 - certaines maladies rares (y compris le syndrome de Down avec les comorbidités associées ou la déficience immunologique)
- tout patient de 18+ avec un déficit immunitaire (primaire ou secondaire) ;

Chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans, une attention particulière doit être portée aux patients immunodéprimés et aux enfants/adolescents atteints de maladies chroniques graves ou de certaines maladies rares (y compris le syndrome de Down avec comorbidités ou immunodéficiences associées).

- **Groupe 2 : personnes actives dans le secteur des soins de santé, dans et hors des établissements de soins.**

- Avec la nouvelle dose de rappel, on espère surtout réduire les interruptions de travail du personnel pendant les périodes d'épidémies respiratoires.
- Pour une liste des personnes appartenant à ce groupe cible, voir les pages 20 et 21 du document [Avis 9597&9611 Stratégie de vaccination Covid-19](#).

- **Groupe 3 : personnes vivant dans le même foyer (stratégie de vaccination « cocoon ») que les patients sévèrement et très sévèrement immunodéprimés.**

Recommandation pour un rappel sur base individuelle

Chez les **personnes âgées de 18 à 65 ans qui n'appartiennent à aucun des 3 groupes mentionnés ci-dessus, mais qui fument, sont physiquement inactives, consomment de l'alcool de manière excessive ou abusent de substances**, la vaccination est recommandée **sur une base individuelle, après consultation du médecin**. Le CSS cite quelques études montrant que ces personnes auraient un risque plus élevé de complications, même si ce risque reste moins élevé que dans les groupes à haut risque (voir ci-dessus, « groupe 1 »).

Pas de rappel systématique

Chez les **enfants, adolescents et personnes de moins de 65 ans en bonne santé (n'appartenant à aucun des groupes mentionnés ci-dessus)**, la vaccination systématique contre la COVID-19 **n'est pas** recommandée, dans le contexte actuel de circulation du variant Omicron et de l'immunité élevée de la population contre la COVID-19.

Informations complémentaires concernant la femme enceinte

Recommandations du CSS concernant la vaccination des femmes enceintes :

- **Femmes qui n'ont pas encore été vaccinées contre la COVID-19** : primovaccination suivie d'une dose de rappel après 6 mois.
- **Femmes qui ont déjà reçu un rappel**: dose de rappel supplémentaire au cours de la saison automne/hiver 2023-2024, à au moins 6 mois d'intervalle du rappel précédent.

Les données disponibles montrent que la vaccination COVID-19 pendant la grossesse avec un vaccin à ARNm **n'a pas** d'effets néfastes sur la grossesse et l'enfant : voir Folia de mars 2023. Un message qui rejoint les avis formulés par les sources que nous consultons en matière de grossesse et d'allaitement, à savoir le Lareb et le Crat.

Dans les Folia de mars 2023, nous avons également pointé quelques interrogations qui subsistent au sujet de la vaccination COVID-19 pendant la grossesse dans la phase actuelle de la pandémie/épidémie : le degré de protection conférée par les vaccins adaptés chez la mère et l'enfant, le moment optimal de la vaccination pendant la grossesse et le bénéfice supplémentaire que représente une dose de rappel dans la situation actuelle où l'immunité naturelle acquise est très élevée.

Quand administrer la dose de rappel ?

Lorsque les deux vaccins, **contre la COVID-19 et contre la grippe**, sont recommandés, le CSS recommande de les **administrer simultanément** en **octobre**. Le CSS suggère d'administrer le vaccin antigrippal dans le bras droit et le vaccin anti-COVID-19 dans le bras gauche (afin de surveiller au mieux les réactions locales).

Si les vaccins ne sont pas (ou ne peuvent pas) être administrés simultanément, il est recommandé d'administrer de préférence le vaccin COVID-19 entre septembre et octobre, et le vaccin contre la grippe à partir de la mi-octobre.

Un **intervalle minimum de 6 mois** est recommandé entre la nouvelle dose de rappel et le rappel précédent du vaccin COVID-19.

Quelques études sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins COVID-19 contre le variant Omicron

Nous présentons ici brièvement quelques publications contenant des données sur la protection vaccinale pendant la période où le **variant Omicron** était déjà dominant (données jusqu'en avril 2023 au plus tard). Toutes les études montrent qu'un rappel (que ce soit le 1^{er} rappel avec un vaccin à ARNm monovalent ou le 2^e rappel avec un vaccin à ARNm bivalent) renforce la protection contre les formes graves (hospitalisations, décès) dans les premiers mois post-vaccination, et ce sans nouveaux problèmes de sécurité. La protection contre l'infection (et donc la transmission) décline rapidement, mais la protection contre les formes graves est plus durable (au moins jusqu'à 6 mois post-vaccination). Il s'agit d'études observationnelles (regroupées), il faut donc tenir compte du risque de biais et de facteurs de confusion inhérent à ce type d'études. De plus, dans les études ayant évalué les rappels de vaccination, l'incidence des formes graves dues au variant Omicron est faible (le variant Omicron est plus transmissible que les variants précédents, mais provoque en général moins de formes graves, OMS).

- Une **synthèse méthodique et méta-analyse** (*JAMA Network Open*³, 40 études observationnelles dans tous les groupes d'âge, données jusqu'en avril 2022, divers vaccins COVID-19 monovalents) montre que la **protection contre l'infection au variant Omicron confirmée en laboratoire et l'infection symptomatique au variant Omicron** décline rapidement et de manière marquée dans les mois qui suivent la primovaccination et après une dose de rappel.

La protection, **un mois après la primovaccination ou après une dose de rappel**, variait entre 44% et 60%.

Six et neuf mois après la primovaccination, la protection était inférieure à 20%. **Neuf mois après une dose de rappel**, la protection était inférieure à 30%.

La protection contre le variant Omicron déclinait beaucoup plus rapidement et de manière plus marquée que la protection contre un variant précédent du virus SARS-CoV-2 (Delta).

- Une autre **synthèse méthodique et méta-analyse** (*Lancet Respir Med*⁴, 68 études dans une population adulte, dont 65 études observationnelles, données jusqu'en décembre 2022, divers vaccins COVID-19 monovalents) montre qu'aussi bien après la primovaccination qu'après la dose de rappel, **la protection contre l'hospitalisation due à la COVID-19 (Omicron) est plus durable que la protection contre l'infection**. Le nombre d'études est insuffisant pour évaluer l'effet de la vaccination sur la mortalité due au variant Omicron.

Pour le **variant Omicron**, la protection **après primovaccination** (14 études, mesurée 14 à 42 jours après la dernière dose) a été estimée à 61% contre l'infection et à 71% contre l'hospitalisation, ce qui est inférieur à la protection contre les variants précédents du virus SARS-CoV-2. Après 3 à 7 mois, la protection contre l'infection était de 20 à 35%, et la protection contre l'hospitalisation d'environ 50%.

La protection **après une dose de rappel** (15 études, mesurée après 7 à 28 jours) a été estimée à 67% contre l'infection et à 89% contre l'hospitalisation. Après 3 à 4 mois, la protection contre l'infection était de 40%, et la protection contre l'hospitalisation de 71%.

- Une **étude de cohorte rétrospective** américaine (BMJ⁵) portant sur environ 184 000 adultes (affiliés au *Veterans Affairs*) avec un résultat positif au test de dépistage SARS-CoV-2 montre que les personnes vaccinées avec **3 doses de vaccin à ARNm** (primovaccination + 1 rappel avec un vaccin monovalent) sont mieux **protégées contre les formes graves** d'une infection au **variant Omicron** (par exemple, hospitalisation, admission dans une unité de soins intensifs) que les personnes ayant reçu 2 doses de vaccin (primovaccination uniquement ; données janvier-juin 2022).

La protection conférée par trois doses dans les 30 jours suivant la dernière dose (par rapport à l'absence de vaccination) a été estimée à 61% contre l'hospitalisation, 63% contre l'admission dans une unité de soins intensifs, 59% contre la nécessité d'une supplémentation en oxygène et 78% contre le décès. Pour 2 doses, ces chiffres étaient respectivement de 40%, 43%, 41% et 57%.

Quatre à cinq mois après la 3^e dose, le taux de protection avait diminué par rapport au taux de protection observé dans les 3 premiers mois.

- Dans le *British Medical Journal*⁶⁻⁹ du 24 juillet 2023 sont publiées trois grandes **études de cohorte** (basées sur la population) **menées dans les pays scandinaves** et contenant des données réelles sur **l'efficacité et la sécurité** des vaccins COVID-19 à ARNm.
 - Une première étude⁶ (personnes ≥ 50 ans, période juillet 2022 - avril 2023) a comparé la **protection contre l'hospitalisation et le décès chez les personnes ayant reçu un rappel avec un vaccin bivalent** (c'est-à-dire 2 doses pour la primovaccination + 1 rappel avec vaccin monovalent + 1 rappel avec vaccin bivalent ; environ 2,6 millions de personnes) par rapport aux personnes qui n'avaient pas (encore) reçu de rappel avec un vaccin bivalent (c'est-à-dire 2 doses pour la primovaccination + 1 rappel avec vaccin monovalent ; environ 1 million de personnes). L'incidence cumulée des hospitalisations et des décès était très faible en chiffres absolus. Au cours d'un suivi de 3 mois, l'administration d'un **vaccin bivalent a été associée à un risque plus faible d'hospitalisation et de décès, avec une réduction du risque relatif de 65 à 70%**. Soit, en chiffres absolus, une réduction de 92 à 113 hospitalisations et de 34 à 39 décès pour 100 000 rappels bivalents (ces différences de risque étaient plus importantes chez les plus de 70 ans, par rapport aux moins de 70 ans). Le suivi après 6 mois montrait encore une réduction du risque de 55 à 64%. On n'a pas observé de différence en termes de protection entre le vaccin bivalent BA.1 et BA.4-5.
 - Une deuxième étude⁷ (3,6 millions de personnes ≥ 18 ans, la plupart des rappels administrés au cours de la période décembre 2021 - février 2022) a révélé qu'un **schéma de vaccination « hétérologue »** (primovaccination + 1 rappel, en utilisant différentes marques de vaccins monovalents) protégeait environ 25% mieux contre les hospitalisations dues à la COVID-19 (Omicron) qu'un **schéma « homologue »** (primovaccination + 1 rappel, en utilisant la même marque de vaccin monovalent à chaque fois) : réduction de 10 hospitalisations pour 100 000 personnes au cours d'un suivi de 3 mois après la dernière dose. La primovaccination + 1 rappel (hétérologue ou homologue) a été associée à une protection 75 à 95% plus efficace contre les formes graves de COVID-19 (hospitalisations, décès) par rapport à la primovaccination seule, mais en chiffres absolus, les incidences cumulées étaient faibles : hospitalisations (833 événements/630 741 personnes-années versus 3 155 événements/497 608 personnes-années); décès (151 événements/500 577 personnes-années versus 579 événements/142 446 personnes-années).
 - Une troisième étude⁸ (1,7 million de personnes ≥ 50 ans, période septembre - décembre 2022) a évalué **l'incidence de 27 événements indésirables pré-spécifiés après l'administration d'un rappel avec un vaccin à ARNm bivalent** (vaccin BA.1 ou BA.4-5). Les chercheurs **n'ont pas** constaté de **risque supplémentaire** d'événements neurologiques, cardiovasculaires, auto-immuns ou d'autres événements graves dans les 28 jours suivant la vaccination, que ce soit globalement ou après analyse en fonction de l'âge, du sexe ou du type de vaccin à ARNm bivalent.

- Une **analyse a posteriori** a montré un risque accru de **myocardite** chez les femmes, sur la base d'un petit nombre d'événements. Le risque supplémentaire a été estimé à 2 ou 3 cas supplémentaires par million de doses de rappel, ce qui, selon l'auteur d'une *Opinion* publiée dans le *BMJ*⁹, est bien inférieur au risque de COVID-19 grave chez les personnes qui n'ont pas reçu de rappel ou au risque de myocardite due à la COVID-19. (Remarque : jusqu'à présent, la myocardite est surtout considérée comme un risque rare des vaccins à ARNm chez les hommes jeunes, en particulier après la 2^e dose, voir aussi les Folia de septembre 2022).
- Cette étude **n'a pas** mis en évidence de risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral. En janvier 2023, la FDA américaine a identifié un signal préliminaire d'AVC après l'administration du vaccin bivalent BA.4-5 de Pfizer chez des personnes de ≥ 65 ans, en particulier en cas d'administration simultanée avec le vaccin antigrippal. La FDA a elle-même annoncé le 31 mai que des données supplémentaires ne confirmaient pas ce signal et que des facteurs autres que la vaccination avaient probablement influencé le résultat initial.

2. Les médicaments contre la COVID-19

- Pour le traitement médicamenteux de la COVID-19, nous renvoyons aux :
 - Balises belges pour la prise en charge médicamenteuse des **infections non-sévères à SARS-COV-2 en milieu ambulatoire et en maison de repos** : site web du KCE > Usage ambulatoire / en maison de repos. La dernière version du résumé à l'attention des médecins généralistes date du 14/3/2023 (situation au 27/07/2023).
 - Balises belges pour le traitement médicamenteux de la **COVID-19 en milieu hospitalier** : site web du KCE > Usage hospitalier. La dernière version de l'*Interim clinical guidance for adults with confirmed COVID-19 in Belgium* date de juillet 2023 (situation au 27/07/2023).
- Dans les **Folia d'avril 2023**, nous avons abordé une étude randomisée bien conçue (étude COVID-OUT) montrant qu'un traitement par **ivermectine, metformine ou fluvoxamine** n'empêche **pas** l'évolution vers une forme grave de COVID-19 : l'incidence de l'hypoxémie, de l'admission aux urgences, de l'hospitalisation ou des décès suite à une infection COVID-19 n'était pas inférieure à celle observée avec le placebo. Selon les balises belges, l'ivermectine ou la fluvoxamine n'ont aucune place dans la pratique clinique pour le traitement des formes sévères ou non sévères de COVID-19 (rien n'est dit au sujet de la metformine).
- Dans les **Folia de mars 2023**, nous avons rapporté que l'EMA avait donné un avis négatif pour l'autorisation définitive de l'antiviral **molnupiravir** (Lagrevio®). La firme a demandé une révision de cet avis négatif le 13/03/23. Aucune nouvelle décision n'a été rendue par l'EMA depuis lors.
- Dans les **Folia de mai 2023**, nous concluons qu'à ce jour, il n'existe pas d'approche médicale ayant une efficacité prouvée dans la prévention ou le traitement des **symptômes persistants après une infection COVID** (« COVID long », « COVID chronique » ou « syndrome post-COVID-19 »).

Sources

- 1 EMA. EMA and ECDC statement on updating COVID-19 vaccines to target new SARS-CoV-2 virus variants News 06/06/23.
- 2 Hoge Gezondheidsraad. COVID-19: Vaccinatiestrategie 2023-2024 voor de Belgische bevolking. HGR, Advies 9766 (22/06/23)
- 3 Menegale F et al. Evaluation of Waning of SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immunity. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open* 2023;6(5):e2310650. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.10650.
- 4 Wu N. et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. *Lancet Respir Med* 2023;11: 439–52. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00015-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00015-2).
- 5 Bohnert A SB et al. Adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection with delta and omicron variants in vaccinated versus unvaccinated US veterans: retrospective cohort study. *BMJ* 2023;381:e074521. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074521>. Met editorial: Kundi M. Vaccine effectiveness against delta and omicron variants of SARS-CoV-2. *BMJ* 2023;381:p1111. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1111>.
- 6 Andersson NW et al. Comparative effectiveness of bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA booster vaccines among adults aged ≥ 50 years in Nordic countries: nationwide cohort study. *BMJ* 2023;382:e075286. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-075286>.
- 7 Andersson NW et al. Comparative effectiveness of heterologous third dose vaccine schedules against severe covid-19 during omicron predominance in Nordic countries: population based cohort analyses. *BMJ* 2023;382:e074325. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074325>.
- 8 Andersson NW et al. Safety of BA.4-5 or BA.1 bivalent mRNA booster vaccines: nationwide cohort study *BMJ* 2023;382:e075015. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075015>.
- 9 Macartney K en B Liu. Opinion. Why older adults can continue to benefit from covid-19 boosters *BMJ* 2023;382:p1662. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.p1662>.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.