

# Protection vaccinale et immunité « naturelle » face à la covid-19 : équivalence ?

## Référence

Shenai MB, Rahme R, Noorchashm H. Equivalency of protection from natural immunity in COVID-19 recovered versus fully vaccinated persons: a systematic review and pooled analysis. *Cureus* 2021;13:e19102. DOI: 10.7759/cureus.19102

## Analyse de

Maxime Mouillet, médecin généraliste, ULiège Pas de conflit d'intérêt avec le sujet.

## Question clinique

La protection fournie par l'immunité acquise à la suite d'une infection à la covid est-elle équivalente, en termes d'incidence de réinfection, à celle acquise par la vaccination pour la population générale ?

## Contexte

La vaccination est actuellement considérée comme le moyen le plus efficace de prévenir la covid-19 (66-95% d'efficacité) (1) associés à des effets indésirables (à l'exception des réactions locales et systémiques de courte durée) dans de très rares cas (2). Au regard de ces données rassurantes, la vaccination est recommandée (sauf contre-indication) à toutes les personnes > 15 ans et est accessible aux enfants > 5 ans (2-4). Malgré cela, le principe de balance des bénéfices et des risques reste d'application comme pour l'usage de n'importe quelle intervention en santé. La question se pose donc concernant des sous-populations où cette balance n'est peut-être pas aussi intéressante, plus précisément ici la sous-population des personnes ayant été infectées et qui ont guéri. Cette étude se propose donc de comparer la protection fournie par l'immunité acquise à la suite d'une infection à celle acquise par la vaccination (5).

## Résumé

### Méthodologie

Revue systématique avec méta-analyse utilisant un modèle à effets aléatoires avec pondération par la **méthode de Mantel-Haenszel**.

### Sources consultées

- la base de données PubMed a été consultée ; la littérature non encore publiée a également été parcourue sur medRxiv ; des briefings et des communications publiques de la FDA et du CDC ont également été inclus ; inclusion des articles du 01/12/2020 au 31/08/2021.

### Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : les études, rédigées en anglais et ayant des critères de jugement cliniques, comparant directement les individus non vaccinés ayant guéri de la covid à d'autres populations (vaccinées ou non) ont été sélectionnées sans limitation d'âge, de sexe, de géographie de la population étudiée, de type de vaccin ou de méthode diagnostique
- critères d'exclusion : les études ayant moins de 500 participants précédemment infectés ou séropositifs en début d'étude ont été exclues ainsi que celles ne contenant pas de compte absolu des événements ; les rapports de cas, les revues systématiques ou scoping review (= étude de la portée), les publications d'opinion, les guides de pratique, les commentaires d'articles, les éditoriaux, les études animales, les études in vitro et les études non accessibles électroniquement ont été exclues ; les études dont la conception n'était pas conforme aux exigences a priori de l'analyse poolée étaient exclues
- après avoir évalué l'éligibilité, les auteurs ont sélectionné 9 études dont trois études contrôlées randomisées, quatre cohortes observationnelles rétrospectives, une cohorte

observationnelle prospective et une étude cas-témoins ; les auteurs en ont évalué la qualité à l'aide du système NOS (**Newcastle-Ottawa Scale**) ; les études contrôlées randomisées et les cohortes rétrospectives ont été intégrées à la méta-analyse

- en se basant sur les données primaires des études, 4 groupes ont été constitués :
  - jamais précédemment infecté (NPI)
  - non vacciné (UV),
  - vacciné (V),
  - précédemment infecté (PI)
- les taux d'incidences pour chaque groupe ont été relevés ; l'analyse a été faite pour les RCTs d'un côté, pour les études observationnelles de l'autre et pour le total.

### Mesures des résultats

- critères de jugement :
  - une analyse a comparé les groupes NPI/V et PI/UV (comparaison de la protection fournie par l'immunité naturelle à celle fournie par la vaccination)
  - une analyse a comparé les groupes PI/UV et PI/V et (comparaison de la protection fournie par le vaccin dans la population ayant déjà été infectée).

### Résultats

Les résultats sont les suivants :

- rapport d'incidence de (NPI/V)/(PI/UV) :
  - RR total de 1,86 avec IC à 95% de 0,77 à 4,51 ;  $p = 0,17$  en faveur de l'immunité « naturelle »
  - RR des RCTs de 0,59 avec IC à 95% de 0,04 à 8,28 ;  $p = 0,69$
  - RR des études observationnelles de 3,71 avec IC à 95% de 1,75 à 7,86 ;  $p = 0,0006$
  - par conséquent, aucune étude n'a pu conclure à la supériorité de la vaccination sur la protection acquise après une infection et les études observationnelles montrent même un avantage de cette dernière
- rapport d'incidence de (PI/UV)/(PI/V) :
  - RR total de 1,82 avec IC à 95% de 1,21 à 2,73 ;  $p = 0,004$  en faveur de la vaccination
  - RR des RCTs de 1,45 avec IC à 95% de 0,43 à 4,85 ;  $p = 0,55$
  - RR des études observationnelles de 1,94 avec IC à 95% de 1,17 à 3,21 ;  $p = 0,01$ 
    - il existe une protection statistiquement significative de la vaccination chez les personnes guéries de la covid mais cet effet est modeste en risque absolu, soit 0,004 personne-année (avec IC 95% de 0,001 à 0,007 ;  $p = 0,02$ ).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que les individus guéris de la covid présentent une balance bénéfique/risque nettement différente de celle des patients naïfs. Ils considèrent que leur étude démontre que la protection fournie par l'immunité acquise à la suite d'une infection est, au moins, équivalente à la protection offerte par la vaccination chez une personne covid naïve. Ils concluent également qu'il y a un avantage relatif modeste de la vaccination chez les personnes guéries de la covid mais que ce bénéfice est marginal en chiffres absolus.

## Discussion

### Évaluation de la méthodologie

Les auteurs ont utilisé les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) pour faire leur étude. La qualité méthodologique (concernant la sélection, la comparabilité et la qualité des résultats) des études incluses a été évaluée grâce à la Newcastle-Ottawa Scales (NOS). Ce score n'est sensé s'appliquer qu'aux études non-randomisées. Les scores de qualité des études randomisées semblent donc ici difficilement interprétables. Les études non randomisées, pour leur part, sont globalement de bonne qualité (score de 7-8/9) exception faite de l'étude cas-témoins (score de 4/9). Chaque étude est également présentée individuellement afin de fournir une certaine validation

interne des résultats globaux regroupés. L'exclusion de 2 études de l'analyse quantitative est justifiée (manque de données pertinentes). Aucun conflit d'intérêt n'est rapporté. Les auteurs n'ont parcouru qu'une seule base de données de la littérature publiée et n'ont pas utilisé de termes MeSH pour leur recherche. Ceci représente un potentiel biais de sélection. La méthodologie pratique d'évaluation des articles n'est pas explicitée (un auteur ? plusieurs auteurs ?). Les critères d'inclusions ne sont pas très clairs. Le type de modèle utilisé (à effet aléatoire) n'est pas clairement expliqué, la méthode de pondération de Mantel-Haenszel pouvant être utilisée dans un modèle à effets fixe ou aléatoire. Ici la seule indication est celle présente dans les figures 2 et 3 « M-H, Random, [...] ». Au regard de l'hétérogénéité entre les différentes études, le choix d'un modèle à effets aléatoire semble obligatoire ici. En effet, l'hétérogénéité semble ici être très importante entre les études, que ce soit l'hétérogénéité clinique concernant la population étudiée (soignants versus population générale), la vaccination (marque, nombre de dose, période libre entre les doses), les critères d'inclusion et d'exclusion, le moment dans les phases de la pandémie et les variants concernés ; que ce soit l'hétérogénéité statistique avec une différence de résultat systématique entre études randomisées contrôlée et études observationnelles et des intervalles de confiance de l'effet observé (surtout pour la comparaison immunité « naturelle » versus vaccin) dans les différentes études, du même type, qui ne se chevauchent pas suffisamment sur le forest plot. Malheureusement, aucun test  $I^2$  de Higgins n'est proposé.

### Évaluation des résultats de l'étude

Le NNT par vaccination chez les patients guéris de la covid était de 218 pour l'analyse globale et de 6,5 chez les patients naïfs représentant une différence de bénéfice de 33,5 fois entre les deux populations. Malheureusement ce résultat est difficilement interprétable en raison de l'hétérogénéité importante de cette étude qui n'est, de plus, pas quantifiée ou analysée. Les résultats semblent, tout de même, compatibles avec ceux d'une autre revue systématique avec méta-analyse s'étant intéressée à la protection fournie par l'immunité acquise à la suite d'une infection. Cette dernière conclut à une réduction du risque de 87% (avec IC à 95% de 84% à 90%) (6) ce qui est relativement proche de la protection fournie par un vaccin. Gardons en tête qu'il existe également des populations pour lesquelles il est très probable qu'un épisode antérieur de la covid ne confère pas une protection aussi efficace, comme ceci avait été montré par une étude de cohorte qui concluait à une protection de 80-83% chez les personnes < 65 ans et une protection de seulement 47% chez celles > 65 ans (7).

### Que disent les guides de pratique clinique ?

Le CSS recommande (Avis 9683, mise à jour du 16/12/21) (2) :

- « que les groupes cibles suivants soient vaccinés en priorité : tous les travailleurs du secteur des soins de santé, toutes les personnes âgées de plus de 65 ans et les personnes âgées de 18 à 64 ans présentant certaines comorbidités et pathologies » (Avis 9597&9611, juillet 2020 ; Avis 9618, février 2021)
- « la vaccination des femmes enceintes, avec un vaccin à ARNm » (Avis 9622, 15/04/21) [voir *Folia de mai 2021*].
- « [...] une dose de rappel avec un vaccin à ARNm chez toutes les personnes de 18 ans et plus. »

Actuellement aucune autre dose de rappel n'est recommandée (8). Concernant les enfants et les adolescents, la vaccination est recommandée à partir de 5 ans pour ceux présentant des comorbidités (priorité 1-2-3, CSS 9618, CSS 9641) ou en contact étroit avec des personnes à risque et elle devrait être proposée (sur une base individuelle et volontaire de l'enfant et de ses parents ou de son représentant légal) à partir de 5 ans dans les autres cas (3,4).

## Conclusion de Minerva

Cette revue systématique avec méta-analyse de qualité modérée, voire faible, présentant de possibles biais de sélection et une hétérogénéité non négligeable et non quantifiée, met en avant une équivalence possible entre protection conférée par la vaccination contre la covid chez une personne naïve et protection conférée par un épisode antérieur. Ce résultat semble compatible avec l'estimation de cette dernière protection dans la littérature. Enfin, il semble possible que la vaccination, chez des patients

ayant déjà eu un épisode de la covid, présente un avantage statistiquement significatif mais très léger quantitativement.

### Références

1. COVID-19 (Novel Coronavirus). DynaMed updated 2020/01/27, cited 2022/05/14. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T1579903929505>. Login via CDLH.
2. Vaccin contre la COVID-19. Répertoire Commenté des Médicaments. CBIP, Accessed January 12, 2022.
3. Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations en matière de vaccination contre le SARS-COV-2 pour les personnes âgées de 16 à 17 ans en Belgique (Partie 1). Avis 9655, 09/07/21.
4. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre la COVID-19 des enfants âgés de 5 à 11 ans en Belgique. Avis 9680, 17/12/21.
5. Shenai MB, Rahme R, Noorchashm H. Equivalency of protection from natural immunity in COVID-19 recovered versus fully vaccinated persons: a systematic review and pooled analysis. *Cureus* 2021;13:e19102. DOI: 10.7759/cureus.19102
6. Helfand M, Fiordalisi C, Wiedrick J, et al. Risk for reinfection after SARS-CoV-2: a living, rapid review for American College of Physicians Practice Points on the role of the antibody response in conferring immunity following SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med* 2022;175:547-55. DOI: 10.7326/M21-4245
7. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, et al. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet* 2021;397:1204-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00575-4
8. Conseil Supérieur de la Santé. Avis du CSS sur la deuxième vaccination de rappel contre la COVID-19. Avis 9706, 05/05/2022.