

Administrer le vaccin anti-covid-19 et le vaccin contre la grippe simultanément ou à des moments distincts ?

Référence

Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, et al. ComfluCOV Trial Group. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet* 2021;398:2277-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02329-1

Analyse de

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
Aucun conflit d'intérêts avec le sujet.

Question clinique

Quelle est la sécurité d'emploi et quelle est l'immunogénicité de l'administration simultanée d'un vaccin anti-covid-19 (vaccin utilisant comme vecteur l'adénovirus ChAdOx1 ou vaccin à ARNm BNT162b2) et d'un vaccin antigrippal inactivé (trivalent (si > 65 ans) ou tétravalent (si < 65 ans)) ?

Contexte

Les variants du SARS-CoV-2 provoqueront des vagues récurrentes d'infection, et les revaccinations contre la covid-19 deviendront probablement la règle, tout comme les vaccinations annuelles contre la grippe. Pour des raisons logistiques et afin de réduire la pression sur les structures de santé, il serait utile de pouvoir administrer les deux vaccins en même temps, à condition que l'efficacité ne diminue pas et que les effets indésirables n'augmentent pas (1).

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion : adultes âgés de 18 ans ou plus, ayant déjà reçu un premier vaccin anti-covid-19 (vaccin utilisant comme vecteur l'adénovirus ChAdOx1 reçu 56 à 90 jours avant l'inclusion ou vaccin à ARNm BNT162b2 reçu 28 à 90 jours avant l'inclusion), entrant en ligne de compte pour la vaccination antigrippale conformément aux directives pour l'âge et pour la comorbidité et disposant d'un moyen de communication électronique
- critères d'exclusion : a reçu un autre vaccin dans les 30 jours précédant l'inclusion, a reçu du sang ou des dérivés sanguins ou des immunoglobulines dans les trois mois précédant l'inclusion ; allergie connue à l'un des composants du vaccin, tendance hémorragique connue ou utilisation continue d'anticoagulants, dépendance à la drogue et/ou à l'alcool connue ou suspectée, maladie neurologique évolutive connue, risque accru d'événement thromboembolique (ajouté comme critère d'exclusion au cours de l'étude)
- finalement, inclusion de 679 participants, 58% étant de sexe féminin, l'âge médian variant entre 51 et 69 ans.

Protocole de l'étude

Étude de non-infériorité de phase IV, randomisée, contrôlée, multicentrique avec deux bras d'étude :

- groupe intervention (n = 340) : deuxième vaccin anti-covid-19 combiné avec un vaccin antigrippal (Jour 0), suivi après trois semaines par un placebo (Jour 21)
- groupe témoin (n = 339) : deuxième vaccin anti-covid-19 combiné avec un placebo (Jour 0), suivi après trois semaines par un vaccin antigrippal (Jour 21)

- les deux vaccins ont été administrés dans deux bras différents par un collaborateur non en aveugle ; les participants, les médecins évaluant la causalité des effets indésirables et les techniciens de laboratoire n'étaient pas en aveugle
- suivi durant 6 semaines (42 jours).

Mesure des résultats

- principal critère de jugement : nombre de participants présentant, dans les 7 premiers jours après la vaccination du Jour 0, un ou plusieurs événements indésirables systémiques (fièvre > 38 °C ; sensation de fièvre (= sensation de chaleur, transpiration et frissons) ; sensation de froid ; douleurs articulaires ; douleurs musculaires ; fatigue ; maux de tête ; malaise ; nausées ; vomissements ; diarrhée), mentionnés quotidiennement par le biais d'un journal électronique
- critères de jugement secondaires :
 - réactions locales dont la notification est suscitée, telles que douleur, rougeur, chaleur, démangeaisons, gonflement et induration dans les 7 jours suivant la vaccination du Jour 0 et du Jour 21 ; réactions systémiques et locales signalées spontanément
 - critères de jugement immunologiques : concentration des immunoglobulines dirigées contre la protéine Spike du Sars-CoV-2 dans le sérum le Jour 0 et le Jour 21 ; inhibition de l'hémagglutinine par les anticorps dans le sérum le Jour 0, le Jour 21 et le Jour 42 contre les 4 souches du virus de la grippe, A/H1N1, A/H3N2, B/Yamagata et B/Victoria
 - nombre de jours d'incapacité de travail, attitude des participants envers l'administration simultanée, réussite de la mise en aveugle déterminée avec l'indice de mise en insu de Bang (*Bang Blinding Index*)
- la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de risque entre l'administration simultanée d'un vaccin antigrippal et d'un vaccin anti-covid-19 et l'administration uniquement d'un vaccin anti-covid-19 pour le principal critère de jugement devait être inférieure à 0,25 pour être considérée comme non inférieure
- analyse en intention de traiter et analyse per protocole.

Résultats

- selon le vaccin antigrippal et le vaccin anti-covid-19 administrés, six cohortes ont été suivies :
 - a) 129 participants ont reçu, le Jour 0, un vaccin anti-covid-19 utilisant comme vecteur un adénovirus (ChAdOx1) plus, le Jour 0 ou 21, un vaccin antigrippal tétravalent produit sur culture cellulaire
 - b) 139 participants ont reçu, le Jour 0, un vaccin à ARNm (BNT162b2) plus, le Jour 0 ou 21, un vaccin antigrippal tétravalent produit sur culture cellulaire
 - c) 146 participants ont reçu, le Jour 0, un vaccin anti-covid-19 utilisant comme vecteur un adénovirus (ChAdOx1) plus, le Jour 0 ou 21, un vaccin antigrippal trivalent contenant l'adjuvant MF59C
 - d) 79 participants ont reçu, le Jour 0, un vaccin à ARNm (BNT162b2) plus, le Jour 0 ou 21, un vaccin antigrippal trivalent contenant l'adjuvant MF59C
 - e) 128 participants ont reçu, le Jour 0, un vaccin anti-covid-19 utilisant comme vecteur un adénovirus (ChAdOx1) plus, le Jour 0 ou 21, un vaccin antigrippal tétravalent recombinant
 - f) 58 participants ont reçu, le Jour 0, un vaccin à ARNm (BNT162b2) plus, le Jour 0 ou 21, un vaccin antigrippal tétravalent recombinant
- l'âge médian était de 51 ans dans les groupes avec vaccin antigrippal tétravalent acellulaire (a et b), de 69 ans dans les groupes avec vaccin antigrippal trivalent contenant l'adjuvant MF59C (c et d) et de 52 ans dans les groupes avec vaccin antigrippal tétravalent recombinant (e et f)

- 254/330 (77%) des participants du groupe administration simultanée des deux vaccins ont signalé au moins un effet indésirable systémique au cours des 7 premiers jours contre 239/321 (75%) dans le groupe témoin ; cela revient à une différence de risque de -1,29 (IC à 95% de -14,69 à 12,11) dans le groupe a, de 6,17 (IC à 95% de -6,27 à 18,61) dans le groupe b, de -12,89 (IC à 95% de -34,15 à 8,37) dans le groupe d, de 2,53 (IC à 95% de -13,25 à 18,31) dans le groupe e [sans dépassement de la borne de non-infériorité de 25%] et de 10,29 (IC à 95% de -5,44 à 26,03) dans le groupe c et de 6,75 (IC à 95% de -11,75 à 25,25) dans le groupe f [avec dépassement de la borne de non-infériorité de 25%].
- la sévérité de la plupart des réactions systémiques après la vaccination était légère à modérée ; la fatigue était celle qui a été le plus souvent signalée
- les événements indésirables locaux dont la notification a été suscitée et les effets indésirables locaux et systémiques signalés spontanément étaient similaires dans les deux groupes.
- il y a eu une hospitalisation en raison de maux de tête sévères et d'une déficience visuelle liée à l'intervention
- il n'y avait pas de différence quant à la réponse immunitaire
- 3% des participants qui travaillaient (11/356) ont eu, après la vaccination, un demi à deux jours de congé ; 1% des participants (9/670) a indiqué ne pas vouloir opter pour une administration combinée ; le Bang Blinding Index était de 0,33 (0,26 – 0,40) dans le groupe administration simultanée des vaccins et de 0,26 (0,19 – 0,33) dans le groupe administration des vaccins à des moments distincts.

Conclusion des auteurs

L'association d'un vaccin anti-covid-19 à ARNm ou utilisant comme vecteur un adénovirus et d'un vaccin antigrippal trivalent ou quadrivalent selon l'âge n'a pas entraîné un risque accru en termes de sécurité ni de diminution de la réponse immunitaire. L'administration simultanée d'un vaccin anti-covid-19 et d'un vaccin antigrippal lors de la prochaine saison devrait réduire la charge pour les structures de santé, ce qui permettrait de vacciner à temps et de protéger contre la covid-19 et contre la grippe les personnes qui en ont besoin.

Financement de l'étude

Le financement de cette étude a été assuré par le programme de recherche en politique de la santé du National Institute for Health Research (NIHR) et par la fiducie de la fondation du système de santé publique du Royaume-Uni (*National Health Service, NHS*) pour les hôpitaux universitaires de Bristol et de Weston (*University Hospitals Bristol and Weston NHS Foundation Trust*)

Conflits d'intérêt des auteurs

Certains auteurs, pendant et/ou en dehors de la mise en œuvre de cette étude, ont reçu des subventions de laboratoires pharmaceutiques qui produisent des vaccins.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Il s'agit d'une étude de non-infériorité, correctement menée, dont l'objectif principal était la sécurité de l'administration simultanée d'un vaccin anti-covid-19 et d'un vaccin antigrippal. Une taille d'échantillon d'au moins 126 participants par cohorte a été calculée pour pouvoir montrer, avec une puissance de 80%, une non-infériorité avec une borne de non-infériorité de 25% pour un critère de jugement principal estimé à 50% dans le groupe placebo. La borne de 25% est un consensus parmi les experts et se situe sous 30%, limite recommandée par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (*Food and Drug Administration, FDA*) pour les études de non-infériorité. Généralement, on regarde la non-infériorité pour les effets bénéfiques, la nouvelle intervention offrant des avantages en termes d'effets indésirables, de prix de revient, de facilité d'administration, etc. (2). Dans cette étude, cependant, les effets indésirables ont été pris comme critère de jugement principal, les effets bénéfiques devant concerner la logistique principalement. L'étude a été divisée en six cohortes différentes basées sur l'administration de deux vaccins différents contre la covid-19 et de trois vaccins

différents contre la grippe. La randomisation et l'évaluation des critères de jugement ont donc été effectuées par groupe. Deux groupes (BNT162b2 plus vaccin antigrippal trivalent contenant l'adjuvant ou quadrivalent recombinant) n'ont pas pu inclure suffisamment de participants ; les déclarations concernant ces combinaisons sont donc incertaines. Il y a peu de différence entre l'analyse en intention de traiter et l'analyse par protocole en raison du faible taux d'abandons. Cependant, une étude de non-infériorité doit être évaluée surtout par protocole (2). L'administration des vaccins n'a pas été effectuée en aveugle, mais les patients ne savaient pas de quel groupe ils faisaient partie, et l'évaluation des effets a été effectuée en aveugle. Certains participants pouvaient toutefois deviner dans quel groupe ils étaient (Bang Blinding Index > 0). Étant donné que la majorité des participants ont indiqué être favorables à l'administration simultanée, cela peut avoir influencé les effets secondaires qui ont été signalés.

Interprétation des résultats

Cette étude n'avait pas pour objectif d'évaluer la non-infériorité de la réponse immunitaire et l'efficacité clinique des vaccins contre la covid-19 et contre la grippe (mesures de résultats secondaires). Le choix des deux vaccins différents contre la covid-19 et des trois vaccins différents contre la grippe se base sur les vaccins utilisés au Royaume-Uni où cette étude a été menée. Les différents types de vaccins contre la grippe y sont recommandés pour différentes tranches d'âge. En Belgique, il existe un vaccin antigrippal à haute dose disponible spécifiquement pour les personnes âgées (> 65 ans) résidant en maison de repos et de soins. Cependant, sa valeur ajoutée est limitée (3).

On peut discuter du choix du critère d'évaluation principal et de la période de suivi des effets indésirables systémiques dont la notification a été suscitée qui sont survenus dans les 7 premiers jours suivant l'administration. Pourquoi ne pas surveiller tous les effets indésirables pendant 21 jours ? La plupart des effets indésirables surviennent dans ces 7 premiers jours, à l'exception de rares effets indésirables graves dont le lien avec la vaccination est très difficile à établir et pour lesquels cette étude n'a pas une puissance suffisante. Remarquons le pourcentage élevé d'effets indésirables systémiques dont la notification a été suscitée qui ont été rapportés pendant les 7 premiers jours suivant la vaccination (Jour 0), tant dans le groupe vaccination combinée (77%) que dans le groupe vaccination contre la covid-19 uniquement (75%). Ce pourcentage élevé doit donc être attribué principalement aux vaccins anti-covid-19. Ce pourcentage est plus élevé que celui que l'on peut trouver dans les études originales sur les vaccins après l'administration de la première dose. Par exemple, l'étude sur le vaccin BNT162b2 donne un chiffre de 51% pour la fatigue et de 39% pour les maux de tête chez les personnes âgées de plus de 55 ans (4). Les études sur le vaccin ChAdOx1 ont rapporté des réactions systémiques chez 77% des participants âgés de 56 à 69 ans (5). Le pourcentage est également plus élevé que les 50% proposés qui ont été utilisés pour le calcul de la taille de l'échantillon. La différence de 2% doit être attribuée à l'administration simultanée du vaccin antigrippal. On peut en déduire que, si l'étude avait été conçue différemment, le vaccin antigrippal étant administré dans les deux groupes d'étude, avec ou sans vaccin contre la covid-19, la différence en termes d'effets indésirables systémiques aurait probablement été beaucoup plus importante. Il semble que la borne de non-infériorité de 25% proposée, qui se serait également appliquée à cette conception, aurait été dépassée. Cette autre conception aurait été plus logique si on part du point de vue que la volonté de se faire vacciner avec un vaccin antigrippal bien toléré pourrait être compromise par l'ajout d'un vaccin anti-covid-19 ayant un nombre impressionnant d'effets indésirables. Il existe un nombre limité d'autres études similaires qui utilisent d'autres vaccins contre la covid-19 (Moderna, Novavax) et qui, en plus d'un vaccin antigrippal produit sur culture cellulaire ou contenant un adjuvant (étude Novavax), utilisent un vaccin antigrippal à haute dose (étude Moderna) (6,7). Ce qui est intéressant dans ces études, c'est la présence d'un groupe qui n'a reçu que le vaccin antigrippal et même d'un groupe entièrement placebo (sérum physiologique) (étude Novavax). Il est frappant de constater que, dans ce groupe placebo, 36,3% des participants ont signalé des effets indésirables systémiques (7). Dans les études discutées ici, le vaccin est administré dans deux parties différentes du corps. Des recherches sont en cours pour offrir les deux vaccins dans une seule seringue.

Que disent les guides pour la pratique clinique

Le Conseil Supérieur de la Santé indique que, sur la base de l'étude discutée ici, rien ne s'oppose à l'administration simultanée d'un vaccin anti-covid-19 et d'un vaccin antigrippal (3,8). Actuellement, il existe toujours un problème de conservation des vaccins anti-covid-19 à ARNm, et cela entraîne des problèmes logistiques. Pour le moment, l'administration du vaccin anti-covid-19 est organisée par le gouvernement, et la vaccination contre la grippe est effectuée par les médecins généralistes (première ligne).

Conclusion de Minerva

Cette étude de non-infériorité, qui a été correctement menée, montre que l'administration simultanée d'un vaccin contre la covid-19 et d'un vaccin contre la grippe ne pose pas de problème de sécurité. Cependant, l'étude n'a pas été conçue pour démontrer la non-infériorité de l'efficacité.

Références

1. Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, et al. ComfluCOV Trial Group. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet* 2021;398:2277-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02329-1
2. Chevalier P Etude de non infériorité : intérêt, limites et pièges. *MinervaF* 2009;8(7):100.
3. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination grippe saisonnière : saison hivernale 2022-2023. Avis 9699. CSS 2022.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
5. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2021;396:1979-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1. Erratum in: *Lancet* 2021;396:1978. Erratum in: *Lancet* 2021;397:1350.
6. Izikson R, Brune D, Bolduc JS, et al. Safety and immunogenicity of a high-dose quadrivalent influenza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults aged ≥ 65 years: a phase 2, randomised, open-label study. *Lancet Respir Med* 2022;10:392-402. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00557-9
7. Toback S, Galiza E, Cosgrove C, et al; 2019nCoV-302 Study Group. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:167-79. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00409-4
8. Conseil Supérieur de la Santé. Co-administration des vaccins contre la covid-19 avec d'autres vaccins (Vaccination simultanée). Avis n° 9675. CSS 2021.