

Dans l'actualité - 22 juin 2021

- [Les précédents textes](#)

Vaccination avec deux vaccins covid-19 de type différent : réponse immunologique satisfaisante et davantage de réactions systémiques au deuxième vaccin

Des thromboses veineuses de localisations particulières ont été rapportées, très rarement, chez des personnes ayant reçu le *vaccin covid-19 ChAdOx1-S* (Vaxzevria[®], de la firme AstraZeneca), un vaccin à vecteur viral (lire [ici](#)). En raison de la gravité de cet effet indésirable, des personnes ayant reçu une 1^{re} dose de ce vaccin ont reçu un vaccin covid-19 à ARNm pour la 2^e injection. En France, la Haute autorité de santé (HAS) a recommandé cette adaptation du schéma vaccinal chez les personnes âgées de moins de 55 ans (1).

Que sait-on des effets d'une vaccination covid-19 avec deux vaccins de type différent ? Début juin 2021, au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a recensé les premières données d'évaluation disponibles (2). En voici une rapide synthèse, complétée par les données issues de notre veille documentaire.

Renforcement de la réponse immunitaire humorale et cellulaire après la 2^e injection. Mi-juin 2021, notre veille documentaire n'a pas recensé de résultats détaillés d'essais comparatifs ayant évalué l'efficacité clinique d'une vaccination avec deux vaccins covid-19 différents. Trois études d'immunogénicité ont évalué la réponse immunitaire après une injection d'une dose de *vaccin covid-19 ChAdOx1-S* suivie d'une injection avec le vaccin à ARNm *tozinaméran* (Comirnaty[®], des firmes Pfizer et BioNTech) (3à5). Les résultats détaillés de ces études n'ont pas été publiés dans des revues scientifiques après relecture par des pairs, ce qui fragilise leur fiabilité. Nous n'avons pas recensé d'étude publiée d'immunogénicité ayant évalué l'injection du *vaccin covid-19 ARNm-1273* (Covid-19 Vaccine Moderna[®], de la firme du même nom) chez des personnes ayant déjà reçu une injection du *vaccin covid-19 ChAdOx1-S*.

Dans un essai randomisé sans procédure d'aveugle (essai dit CombiVacS), après avoir reçu une dose du *vaccin covid-19 ChAdOx1-S* dans les 8 à 12 semaines précédentes, 676 adultes âgés de moins de 61 ans sans antécédent d'infection par le Sars-CoV-2 ont reçu : soit une dose de *tozinaméran*, soit aucune injection. Cet essai a été mené en avril 2021, en Espagne, et financé sur fonds publics. L'âge des participants était en moyenne de 44 ans. Par rapport à la réponse immunitaire résiduelle à la 1^{re} dose de vaccin (groupe témoin), il y a eu dans les 14 jours suivant l'injection du *tozinaméran*, une augmentation de la réponse immunitaire humorale, avec production d'anticorps neutralisants dirigés contre la glycoprotéine S du Sars-CoV-2, et aussi de la réponse immunitaire cellulaire (3).

Une étude prospective, menée en Allemagne entre décembre 2020 et mars 2021, a comparé sans procédure de tirage au sort : 189 soignants ayant reçu deux doses de *tozinaméran* à 3 semaines d'intervalle ; et 110 soignants ayant reçu une dose du vaccin covid-19 ChAdOx1-S suivie d'une dose de *tozinaméran*, après un délai d'environ 10 semaines. Ces

personnes étaient âgées de 29 à 51 ans. Aucun des soignants n'avait d'antécédent d'infection par le Sars-CoV-2. Trois semaines après la 2^e injection, les réponses immunitaires humorale et cellulaire ont semblé au moins aussi élevées chez les patients ayant reçu une dose de chaque vaccin que chez ceux ayant reçu deux doses de *tozinaméran* (4).

Une autre étude de cohorte allemande a suivi, au printemps 2021, plusieurs dizaines de personnes sans antécédent d'infection par le Sars-CoV-2 ayant reçu deux doses de vaccin covid-19, à environ 10 semaines d'intervalle : 55 ayant reçu une dose du *vaccin covid-19 ChAdOx1-S* puis une dose de *tozinaméran*, et 32 ayant reçu deux doses du *vaccin covid-19 ChAdOx1-S*. Dans cette étude, environ 17 jours après la 2^e injection, les réponses immunitaires humorale et cellulaire ont semblé supérieures chez les patients ayant reçu deux doses de vaccins de type différent, notamment vis-à-vis des variants dits alpha (alias anglais), bêta (alias sud-africain) et gamma (alias brésilien) (5).

En somme, mi-juin 2021, les résultats d'études d'immunogénicité rendus publics montrent que l'administration d'une dose de *tozinaméran* chez des personnes ayant reçu une dose du *vaccin covid-19 ChAdOx1-S* provoque une réponse immunitaire qui paraît au moins aussi élevée que celle obtenue après deux doses du *vaccin covid-19 ChAdOx1-S*. Malgré la fragilité des données, il est probable que l'injection d'une dose du *vaccin covid-19 ChAdOx1-S* puis celle d'une dose de *tozinaméran* soit au moins aussi efficace dans les mois suivant la vaccination que deux doses du *vaccin covid-19 ChAdOx1-S*.

Surcroît de réactions systémiques. Un essai randomisé (dit Com-Cov) a été mené au Royaume-Uni pour comparer l'efficacité de divers schémas vaccinaux, sans que les participants n'aient connaissance du type de vaccin administré à chaque injection. Mi-juin 2021, des premiers résultats concernant les effets indésirables ont été publiés après relecture par des pairs (6). Ces données concernent 461 personnes, dont la moitié étaient âgées de 57 ans ou plus. Elles ont reçu deux doses de vaccin covid-19 à 4 semaines d'intervalle : soit deux doses de *tozinaméran*, soit deux doses du *vaccin covid-19 ChAdOx1-S*, soit une dose de *tozinaméran* et une dose du *vaccin covid-19 ChAdOx1-S* (avec une 1^{re} injection de l'un ou de l'autre vaccin, selon les groupes). Les participants ont été invités à rapporter les réactions locales et systémiques survenues dans les 7 jours suivant chacune des injections (6).

La fréquence des réactions locales, telles que des douleurs au point d'injection, a été du même ordre dans les divers groupes, que ce soit après la 1^{re} ou après la 2^e injection. Après la 2^e injection, des réactions systémiques ont été plus fréquemment rapportées par les personnes ayant reçu deux vaccins de type différent, quel qu'ait été celui utilisé pour la 1^{re} injection. Par exemple, après la 2^e injection, une sensation de fièvre a été rapportée par environ 40 % des participants ayant reçu deux vaccins de type différent, versus 20 % dans le groupe deux doses de *tozinaméran*, et versus 10 % dans le groupe deux doses de *vaccin covid-19 ChAdOx1-S*. Un surcroît de frissons, fatigues, maux de tête, douleurs articulaires et musculaires a aussi été constaté chez les personnes vaccinées avec deux vaccins différents (6).

Certaines des études d'immunogénicité décrites ci-dessus ont évalué les événements indésirables survenus après administration de deux vaccins covid-19 différents, sans apporter d'éléments supplémentaires aux résultats de l'essai "Com-Cov" (3,4). Étant donné les faibles effectifs des études de schémas vaccinaux avec administration de deux vaccins différents, on ne sait pas si l'administration d'un vaccin à ARNm après une première dose du *vaccin covid-19 ChAdOx1-S* diminue ou augmente le risque d'effets indésirables rares et graves.

En pratique : efficacité probable, surcroît de réactions systémiques non graves, mais un recul très limité. Chez les personnes ayant reçu

une 1^{re} dose du vaccin covid-19 ChAdOx1-S (Vaxzevria°, de la firme AstraZeneca), les rares données disponibles montrent qu'administrer une dose de tozinaméran (Cominarty° des firmes Pfizer et BioNTech) provoque un renforcement de la réponse immunitaire, au moins de même ampleur que celui observé chez des personnes qui ont reçu deux doses d'un de ces vaccins. Selon les quelques données disponibles mi-juin 2021, administrer deux vaccins de type différent semble exposer à plus de réactions systémiques, sans signal d'effets indésirables graves, avec un recul encore très limité.

©Prescrire

Sources :

- 1- HAS "[Réponses rapides dans le cadre de la covid-19. Démarche médicale pour la vaccination contre la covid-19. Actualisation](#)" 3 juin 2021 : 17 pages.
 - 2- Agence de la santé publique du Canada "[Réponse rapide du CCNI : interchangeabilité des vaccins autorisés contre la COVID-19](#)" 1^{er} juin 2021 : 12 pages. Site www.canada.ca consulté le 18 juin 2021.
 - 3- Borobia AM et coll. "[Reactogenicity and immunogenicity of BNT162b2 in subjects having received a first dose of ChAdOx1S : initial results of a randomised, adaptive, phase 2 trial \(CombiVacS\)](#)" 27 mai 2021 : 38 pages. Site internet.papers.ssrn.com consulté le 18 juin 2021.
 - 4- Hillus D et coll. "[Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2 : a prospective cohort study](#)" 2 juin 2021 : 17 pages. Site www.medrxiv.org consulté le 18 juin 2021.
 - 5- Barros-Martins J et coll. "[Humoral and cellular immune response against Sars-CoV-2 variants following heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination](#)" 3 juin 2021 : 12 pages. Site www.medrxiv.org consulté le 18 juin 2021.
 - 6- Shaw RH et coll. "[Heterologous prime-boost covid-19 vaccination : initial reactogenicity data](#)" *Lancet* 2021 ; **397** (10289) : 2043-2046 + supplementary appendix : 12 pages.)
-