

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année.....

N°

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

.....

...

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

.....

.....

.....

JURY

Président :

Membres :

.....

.....

.....

.....

.....

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOU	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyha	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 16 mai 2023

L'étudiant
Denis TESSIER

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Monsieur le Professeur Denys BRAND, je vous remercie, en tant que Président du Jury, d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Aux directeurs de thèse, Madame Mélanie BOUVIN-PLEY et Monsieur le Professeur Philippe GATAULT, merci pour votre précieux soutien tout au long de la rédaction de cette thèse et pour vos conseils prodigués lors des différentes relectures.

Madame le Docteur Nolwenn CALÇADA, membre du Jury, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. C'est un réel plaisir et un honneur pour moi de vous retrouver après avoir travaillé ensemble en officine.

J'adresse mes remerciements au service de transplantation rénale du CHRU Bretonneau à Tours qui m'a accompagné et soutenu dans la réalisation de cette thèse.

Je remercie également ma famille pour son soutien et sa confiance tout au long de mes études. Merci à mes parents pour la relecture de ma thèse.

Enfin, je remercie les personnes qui se sont déplacées ce jour et pour l'intérêt et l'attention portés à mon travail.

Table des matières

Liste des Enseignants de la faculté de pharmacie	2
Serment de Galien	4
Remerciements	5
Table des matières	6
Table des illustrations.....	9
Figures	9
Tableau	10
Abréviations	11
Introduction	12
1. Le virus responsable de la Covid-19	14
2. Les vaccins disposant d'une AMM française contre la Covid-19	18
2.1. Les vaccins à ARNm	18
2.2. Différence de formulation des LNPs entrant dans la composition des vaccins à ARNm et le Patisiran (Onpattro).....	25

2.3. Les vaccins à vecteurs viraux disponibles en France	25
3. La covid-19 chez les patients transplantés rénaux	29
4. La vaccination anti covid-19 chez les patients transplantés rénaux au CHRU de Tours	31
4.1. Préambule sur la vaccination	32
5. Anticorps anti protéine spike.....	36
6. Résultats des tests sérologiques.....	38
7. Résultats de l'étude sur la vaccination	41
7.1. Effets secondaires locaux	41
7.2. Effets secondaires systémiques	43
7.3. Comparaison de la prévalence des effets secondaires systémiques entre la première et la deuxième injection vaccinal	48
7.4. Conclusion.....	49
8. Lien entre effets secondaire et réponse vaccinale	50
8.1. Introduction	50
8.2. Effets secondaires locaux	51
8.3. Effets secondaires systémiques	52
8.3.1. Première injection vaccinale.....	52
8.3.2 Deuxième injection vaccinale.....	52
8.4 Conclusion.....	53

9. Limites de l'interprétation des résultats	54
10. Conclusion.....	55
Annexe	56
Bibliographie	60
Engagement de non plagiat	67

Table des illustrations

Figures

Figure 1 : L'organisation du génome du SARS-Cov-2.

Figure 2 : Organisation générale d'un coronavirus.

Figure 3 : Cycle de vie du virus SARS-Cov 2 dans une cellule pulmonaire.

Figure 4 : Organisation du réplisome du SARS-Cov-2.

Figure 5 : Brin d'ARNm tel que trouvé dans le vaccin Comirnaty.

Figure 6 : Organisation précise du brin d'ARNm composant le vaccin ARNm Comirnaty.

Figure 7 : Organisation des nanoparticules des lipides (LNPs) autour des brins d'ARNm.

Figure 8 : Fonctionnement des LNPs après injection du vaccin.

Figure 9 : Résumé du fonctionnement des vaccins à ARNm.

Figure 10 : Différence de composition en lipides des deux vaccins utilisant la technologie de l'ARNm ayant une AMM en France et de l'Onpattro.

Figure 11 : Fonctionnement général des vaccins à vecteurs viraux.

Figure 12 : Fonctionnement du vaccin à vecteur viral Janssen.

Figure 13 : Répartition des types de vaccins administrés dans notre échantillon de patients.

Figure 14 : Répartition des lieux de vaccinations dans notre échantillon de patients.

Figure 15 : Lieu de la première injection vaccinale dans notre échantillon de patients.

Figure 16 : Mois de la première injection vaccinale dans notre échantillon de patients.

Figure 17 : Cinétique des anticorps anti SARS-Cov-2 (44).

Figure 18 : Résultats des tests sérologiques après deux injections vaccinales.

Figure 19 : Résultats des tests sérologiques après trois injections vaccinales.

Figure 20 : Répartition des effets secondaires locaux (douleur, chaleur et gonflement) lors de la première injection.

Figure 21 : Répartition des effets secondaires locaux (douleur, chaleur et gonflement) lors de la deuxième dose.

Figure 22 : Répartition des effets secondaires systémiques lors de la première injection.

Figure 23 : Répartition de l'intensité des effets secondaires lors de la première injection vaccinale.

Figure 24 : Répartition des effets secondaires systémiques lors de la seconde injection.

Figure 25 : Intensité des effets secondaires lors de la seconde injection.

Tableau

Tableau I : Différences de prévalence des effets secondaires systémiques entre la première et la seconde injection.

Tableau II : résumé de la répartition des effets secondaires et de leurs p-value respectives.

Abréviations

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

AMM : autorisation de mise sur le marché

SARS-Cov-2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

ORF1 : open reading frame

PPS : non structural protein

RBD : receptor binding domain

ECA2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ARN : acide ribonucléique

TMPRSS2 : transmembrane protease serine 2

NSP : non structural protein

HAS : haute autorité de santé

SMR : service médical rendu

ASMR : amélioration du service médical rendu

EMA : European medicines agency

UTR : untranslated transcribed region

LNP : lipid nanoparticles

pKa : constante d'acidité

PEG : polyéthylène glycol

apoE : apolipoprotéine E

LT : lymphocyte T

LB : lymphocytes B

ADN : acide désoxyribonucléique

HLA : human leucocytes antigene

IgG : immunoglobulines G

p-value : valeur-p

Introduction

Durant mon année hospitalo-universitaire, j'ai eu l'opportunité d'effectuer différents stages au CHRU de Tours, dans le service de Néphrologie-Hypertension-Dialyses-Transplantation Rénale, localisé sur le site de Bretonneau. Au vu du contexte sanitaire, j'ai fait le choix d'orienter ma thèse sur la vaccination des transplantés rénaux.

En effet, en décembre 2019, un nouveau virus est découvert dans la ville de Wuhan, en Chine. Ce virus est rapidement responsable d'une épidémie, puis d'une pandémie avec 50 millions de cas recensés à travers le monde au 31 juillet 2021 et 437 798 471 cas au 16 Mars 2022 dont au moins 6 014 404 décès. Ce n'est pas la première fois qu'un nouveau coronavirus émerge dans le monde. En 2002, le premier SARS-Cov est détecté en Chine et en 2012 le MERS-Cov apparaît en Arabie Saoudite.

Dans la première partie de cette thèse, à dominante bibliographique, le virus responsable de la covid-19 sera présenté, notamment la protéine spike (S) ; les vaccins visant spécifiquement le développement d'une réponse immunitaire ciblant cette protéine avec génération d'anticorps neutralisants anti-S. Par la suite, les différents vaccins ayant obtenu une AMM en France seront évoqués et leurs différentes spécificités seront abordées.

La seconde partie de cette thèse donnera lieu à une interprétation basée sur des recherches personnelles.

Dans un premier temps, je présenterai les données de tolérance liées à la vaccination de patients transplantés rénaux suivis au CHRU de Tours.

Dans un second temps, je décrirai les concentrations d'anticorps circulant, induits par la vaccination.

Enfin, il sera question de savoir s'il y a un lien entre la présence d'effets secondaires suite à la vaccination et les taux d'anticorps circulant.

Cette problématique est intéressante à bien des égards car il faut savoir que les patients transplantés rénaux sont exclus de la majorité des études cliniques traitant de l'efficacité des vaccins (critère d'exclusion des études car ils sont moins répondeurs que la population générale). De plus, beaucoup de praticiens et de patients se demandent s'il y a un réel lien entre, par exemple, de la fièvre dans les deux jours suivant la vaccination et une meilleure

réponse immunitaire du patient (qui se traduirait par un taux d'anticorps circulant plus élevé, et donc une meilleure protection vaccinale).

Pour les patients, avoir des données spécifiques aux patients transplantés est aussi intéressant. Le fait d'approfondir les connaissances sur la vaccination permet aussi d'améliorer la couverture vaccinale par une meilleure compréhension du rapport bénéfice-risque attendu.

1. Le virus responsable de la Covid-19

Le virus responsable de la maladie à covid-19 est le « severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 », abrégé « SARS-Cov-2 ». Il s'agit d'un virus à ARN simple brin enveloppé, appartenant à l'ordre des Nidovirales et à la famille des Coronaviridae (1,2). Cette famille est elle-même constituée de quatre genres : Alpha-, Beta-, Gamma- et Delta-coronavirus (2).

Tous les coronavirus partagent la même structure. Ils possèdent une structure sphérique de 80 à 220 nm, enveloppée d'une bicouche lipidique sertie de plusieurs protéines.

Le génome viral est constitué de 26 000 à 32 000 paires de bases (3). Ce génome comporte plusieurs gènes : les gènes ORF1a et ORF1ab constituent à eux-seuls les 2 tiers du génome, soit les 20 000 premières paires de bases. Elles codent pour les protéines non structurales pps1a et pps1b (non-structural protein) (figure 1).

Les 10 000 paires de bases restantes codent pour plusieurs protéines structurales : la protéine de surface (S), d'enveloppe (E), de membrane (M) et de nucléocapside (N). Il y a de plus 9 protéines accessoires.

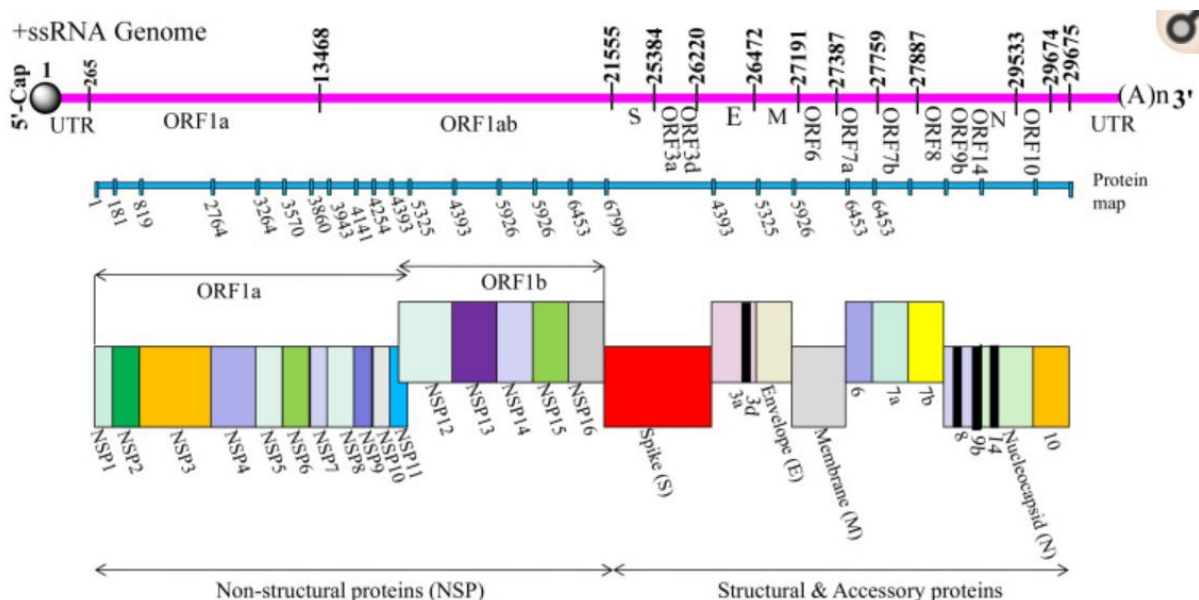


Figure 1 : l'organisation du génome du SARS-Cov-2 (3).

Sur la figure 2, on peut voir les quatre protéines structurales. La glycoprotéine S (appelée protéine de spicule ou protéine spike) est présente à la surface du SARS-Cov-2. C'est une protéine de surface qui a pour but de permettre l'entrée du virus dans la cellule cible (4). Cette protéine est elle-même constituée de 2 sous-unités : S1 et S2 qui forment un hétéro-dimère (5). La sous-unité S1 contient le domaine de liaison au récepteur, RBD (= receptor binding domain) tandis que la sous-unité S2 contient les éléments nécessaires à la fusion membranaire (5,6).

La glycoprotéine S se fixe à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (= ECA2), présente à la face externe des membranes plasmiques des cellules permissives à l'infection telles que les cellules épithéliales pulmonaires (7) (Figure 3).

C'est cette protéine S qui est actuellement la cible des vaccins mis sur le marché (3).

La protéine M est quant à elle indispensable pour incorporer des éléments viraux essentiels dans les virions synthétisés. La protéine E participe à l'assemblage viral tandis que la protéine N est associée à l'ARN génomique (8).

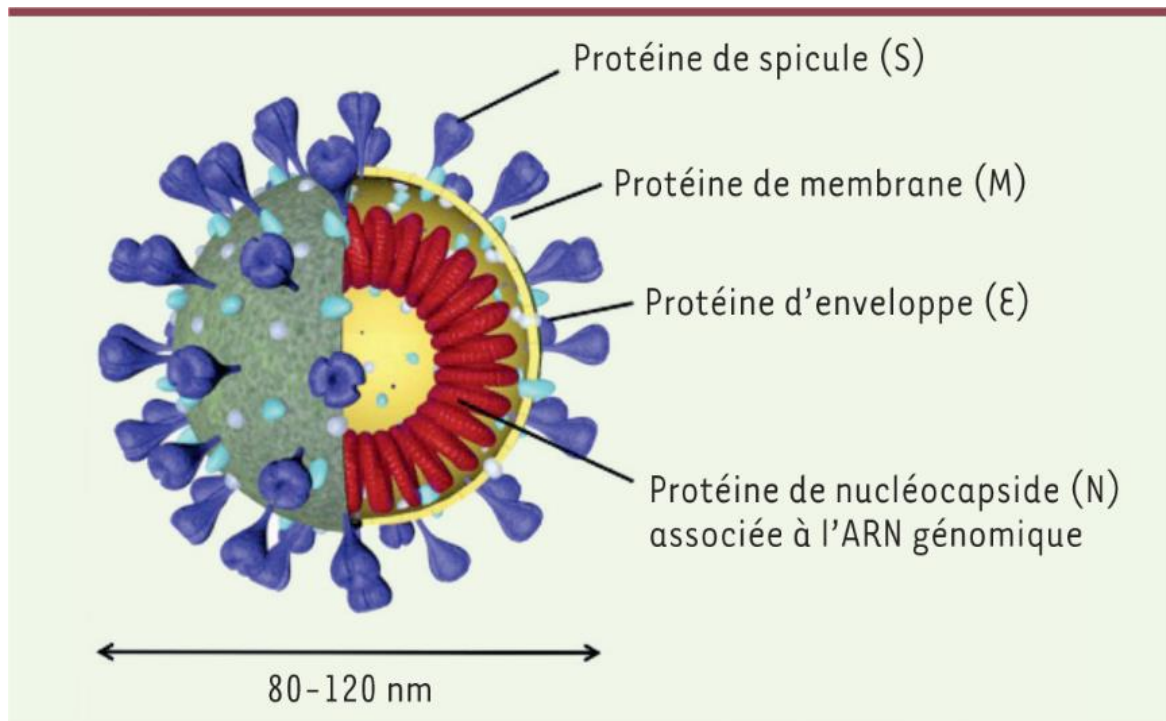


Figure 2 : Organisation générale d'un coronavirus (2).

Cycle de l'infection du SARS-Cov-2 (8) :

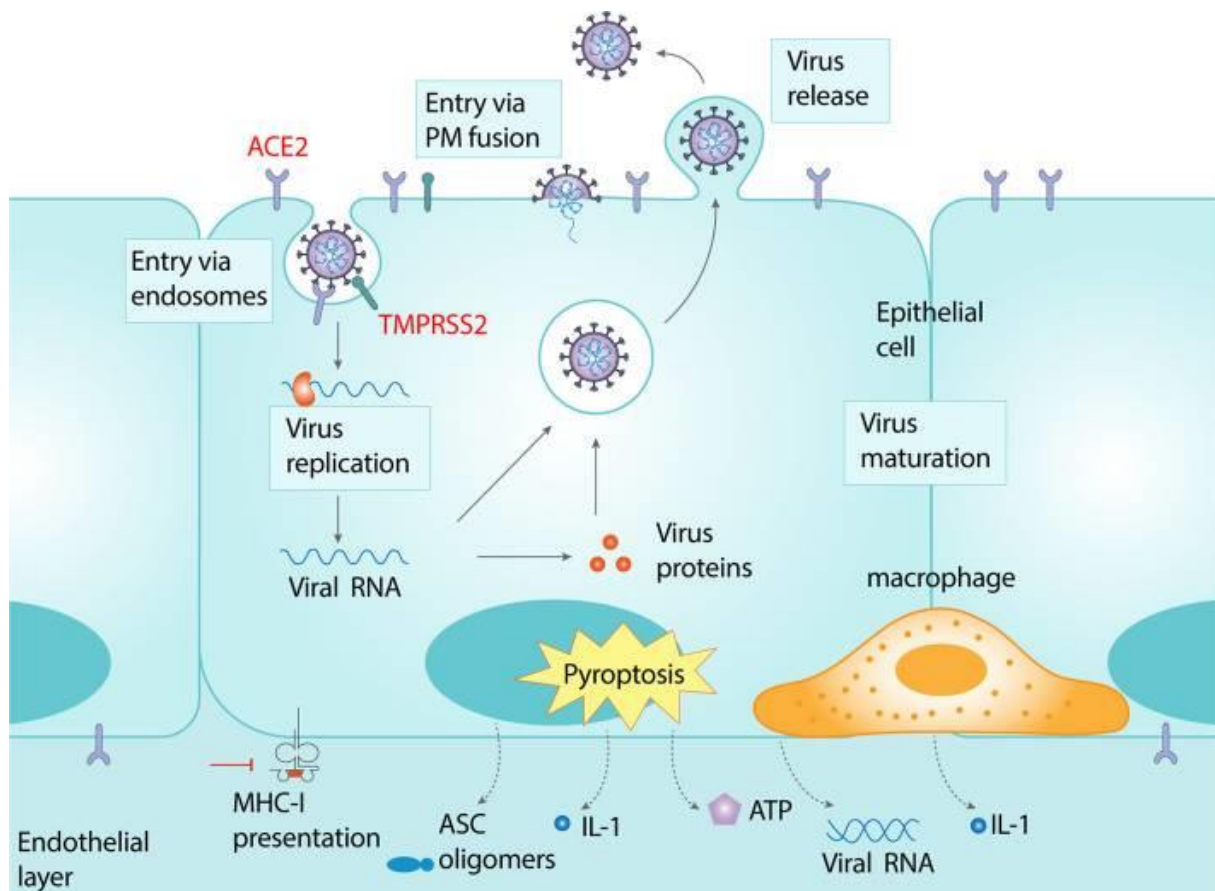


Figure 3 : cycle de vie du virus SARS-Cov 2 dans une cellule pulmonaire (9).

Le SARS-Cov-2 peut infecter les cellules cibles par deux méthodes différentes : soit par endocytose ou par fusion membranaire directe.

Par endocytose, le SARS-Cov-2 se lie à son site de liaison ACE2 via la sous-unité S1 de la protéine spike. Ce site de liaison est surtout retrouvé dans les cellules épithéliales ciliées des bronches, ce qui explique le fort tropisme du SARS-Cov-2 pour les cellules pulmonaires (9). Le site de liaison ACE2 est aussi retrouvé au niveau des artères, du rein, du cœur et du cerveau.

Une fois ceci réalisé, la sous-unité S2 change de conformation. Elle servira à la fusion membranaire (10). La transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2 sur la figure 3) permet le clivage au niveau de la jonction S1/S2 (11).

En plus du mécanisme d'endocytose, une entrée par fusion membranaire directe a également été décrite. Dans ce mécanisme, on observe une fusion entre le virus et la membrane de la cellule cible sans avoir recourt à un mécanisme d'endocytose.

Une fois entré dans le cytosol de la cellule cible, le gène de la réplication sera traduit en deux polyprotéines : pp1a et pp1b qui seront clivées en nombreuses protéines virales. Ces protéines s'assembleront pour former une ARN polymérase ARN dépendante. Cette polymérase est constituée de nombreuses protéines non structurales nsp7, nsp8, nsp9, nsp10, et nsp12, nsp13, nsp14 et nsp16 (8,9). Cette polymérase va permettre de synthétiser les protéines structurales qui pourront s'assembler afin de former de nouveaux virions (10).

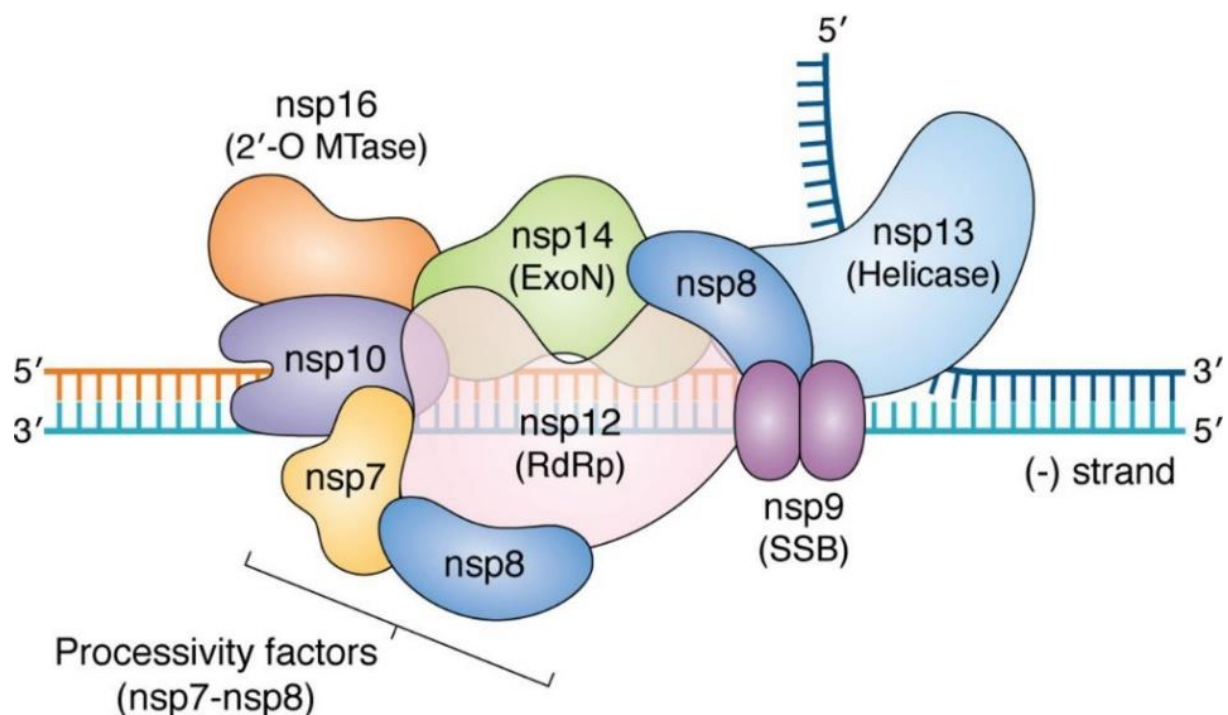


Figure 4 : Organisation du réplisome du SARS-Cov-2 (8).

Comme évoqué précédemment, ce réplisome est composé de plusieurs protéines non structurales : nsp7, nsp8, nsp9, nsp10, nsp12, nsp13, nsp14 et nsp16. Le réplisome va synthétiser de l'ARN viral qui sera complexé avec la protéine de structure N afin de former la nucléocapside. La nucléocapside sera ensuite combinée avec les glycoprotéines de surface afin de faire de nouveaux virions (10). Ceux-ci quitteront la cellule infectée par exocytose. Cela permettra d'aller infecter d'autres cellules et augmentera notablement la charge virale de la personne infectée.

2. Les vaccins disposant d'une AMM française contre la Covid-19

Il y a actuellement quatre vaccins disponibles en France ayant une AMM, avec pour indication : « ... pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-Cov-2 chez les individus âgés de 12 ans et plus » (12).

Deux d'entre eux utilisent la technologie de l'ARN messenger : le vaccin Comirnaty du laboratoire Pfizer-BioNTech (= BNT162b2) et le vaccin Spikevax du laboratoire Moderna (=ARNm-1273). Les deux autres utilisent la technologie des vecteurs viraux : le vaccin Vaxzevria du laboratoire AstraZeneca (=AZD1222) et le vaccin Janssen du laboratoire Johnson et Johnson (=Ad26.COV2.S) (13).

2.1 Les vaccins à ARNm

L'ARN messenger a été découvert en 1961 par trois scientifiques Français de l'Institut Pasteur à Paris : Jacques MONOD, François JACOB et François GROS (14). Grâce à leurs recherches et leurs découvertes, Jacob MONOD, François JACOB et André LWOFF recevront le prix Nobel de médecine en 1965.

Le premier traitement ayant une AMM en France utilisant la technologie de l'ARN messenger est le Patisiran (Onpattro) en 2019 (15). Il s'agit d'un ARN messenger interférant double brin. Celui-ci cible spécifiquement une séquence conservée génétiquement. Grâce à un processus naturel, il entraîne la dégradation catalytique de l'ARNm de la transthyrétine dans le foie. Cela entraîne une diminution de la concentration de cette protéine. Il est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2. A ce titre, la HAS a délivré un SMR important et une ASMR modérée (15,16) pour ce traitement.

En dehors de cet acide ribonucléique qui est destiné à un usage très spécifique, ce n'est qu'en 2020 que la technologie à ARN messenger a pris de l'ampleur avec les vaccins contre la covid-19. Grâce à cette technologie, on a noté une accélération très importante du temps requis pour développer sur le marché un vaccin. A noter que cela a été aussi favorisé par des moyens énormes et le soutien de la grande majorité des instances de santé internationales. Là où il faut compter environ dix ans pour un vaccin « classique », il a fallu à peine plus d'un an pour les vaccins à ARNm anti-COVID19.

Les premiers vaccins ayant obtenu une autorisation temporaire d'utilisation par l'EMA sont des vaccins à ARNm. Le vaccin Comirnaty a reçu une AMM conditionnelle le 21 décembre 2020 et le vaccin Spikevax une AMM conditionnelle le 12 janvier 2021.

Ce sont les vaccins qui ont obtenu les meilleurs chiffres d'efficacité dans les différentes études cliniques. Il s'agit de vaccins administrés en intra-musculaire. Ils sont constitués d'une séquence d'ARNm codant pour la protéine spike du SARS-Cov-2 enveloppée de nanoparticules lipidiques, qui augmentent sa conservation (17). En effet, l'ARNm étant très fragile, il faut qu'il soit protégé avant d'être administré.

La séquence d'ARNm possède plusieurs mutations indispensables au bon fonctionnement des vaccins (figure 5).

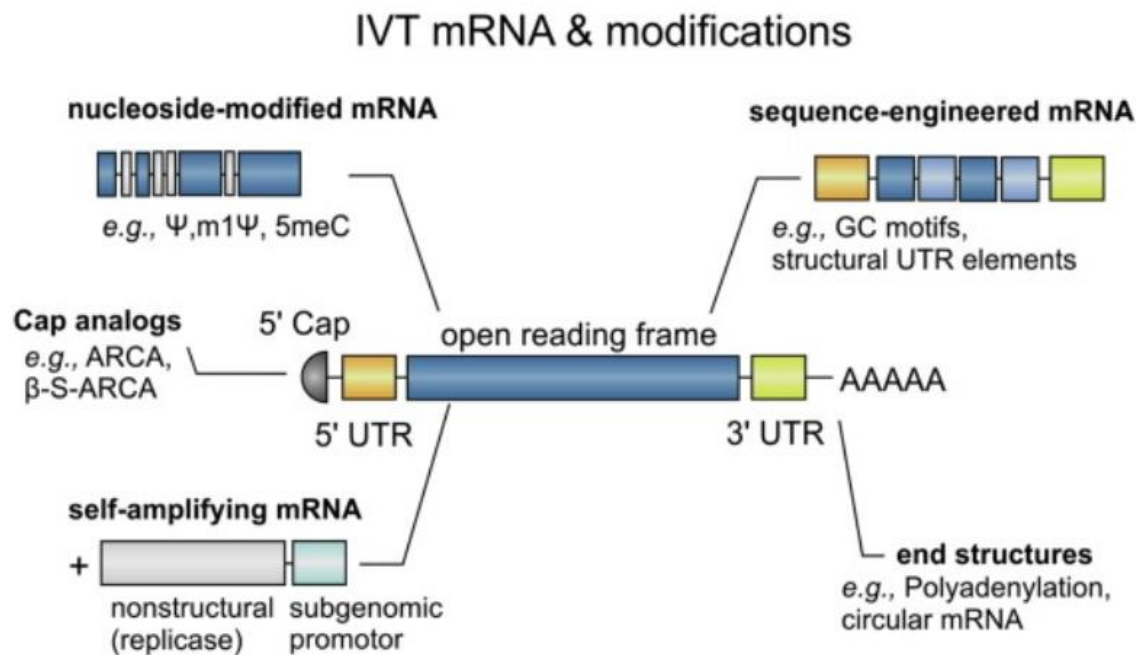
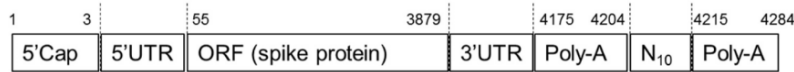


Figure 5 : brin d'ARNm tel que trouvé dans le vaccin Comirnaty (18).

Le brin d'ARN messenger constituant les vaccins Comirnaty et Spikevax est constitué de brins d'ARNm simple brin comportant plus de 4000 paires de bases (18).

Le brin d'ARNm codant pour la protéine S possède 2 mutations (K986P et V987P) qui permettent d'augmenter la stabilité du brin d'ARNm (19).

Tozinameran (4284 bases)



All uridine in mRNA are replaced by N1-methyl-pseudouridine.

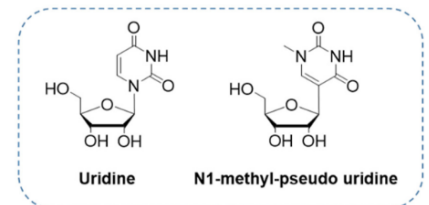


Figure 6 : organisation précise du brin d'ARNm composant le vaccin ARNm Comirnaty (22).

Ce brin d'ARNm a été fortement modifié au niveau des zones régulatrices : la coiffe cap5', la queue poly A et les zones non transcrites « untranslated transcribed region » = UTR (5'UTR et 3'UTR). Cela permet d'augmenter la stabilité in vivo de l'ARNm et de diminuer son immunogénicité (19) :

- Les parties 5'UTR et 3'UTR augmentent l'efficacité de la traduction.
- La coiffe 5'cap influe la réponse immunitaire ainsi que la production de la protéine.
- La queue poly A joue un rôle important pour la traduction et la stabilité de l'ARNm (20).
- Toutes les bases uridines sont remplacées par des bases N1-methyl-pseudouridine, ce qui améliore la traduction en protéines.

Pour que le vaccin entraîne une réponse immunitaire, il faut que la séquence d'ARNm soit délivrée dans le cytoplasme (contrairement à l'ADN qui devra être présent au niveau du noyau). La technologie ARNm a donc un avantage de fonctionnement comparativement à l'ADN (21).

En revanche, il a fallu trouver un moyen de protéger cet ARNm, et ce, pour plusieurs raisons (figure 7) :

- Premièrement, l'ARNm est chargé négativement de par ses groupements phosphates portant des charges négatives ; l'ARNm ne peut donc pas passer au travers des membranes cellulaires.
- Deuxièmement, il est rapidement dégradé dans le milieu extracellulaire par les ribonucléases.
- Troisièmement, pour que l'ARNm soit internalisé dans les cellules, il faut qu'il soit repéré par des détecteurs intracellulaires, notamment les endosomal toll-like récepteurs (19,22).

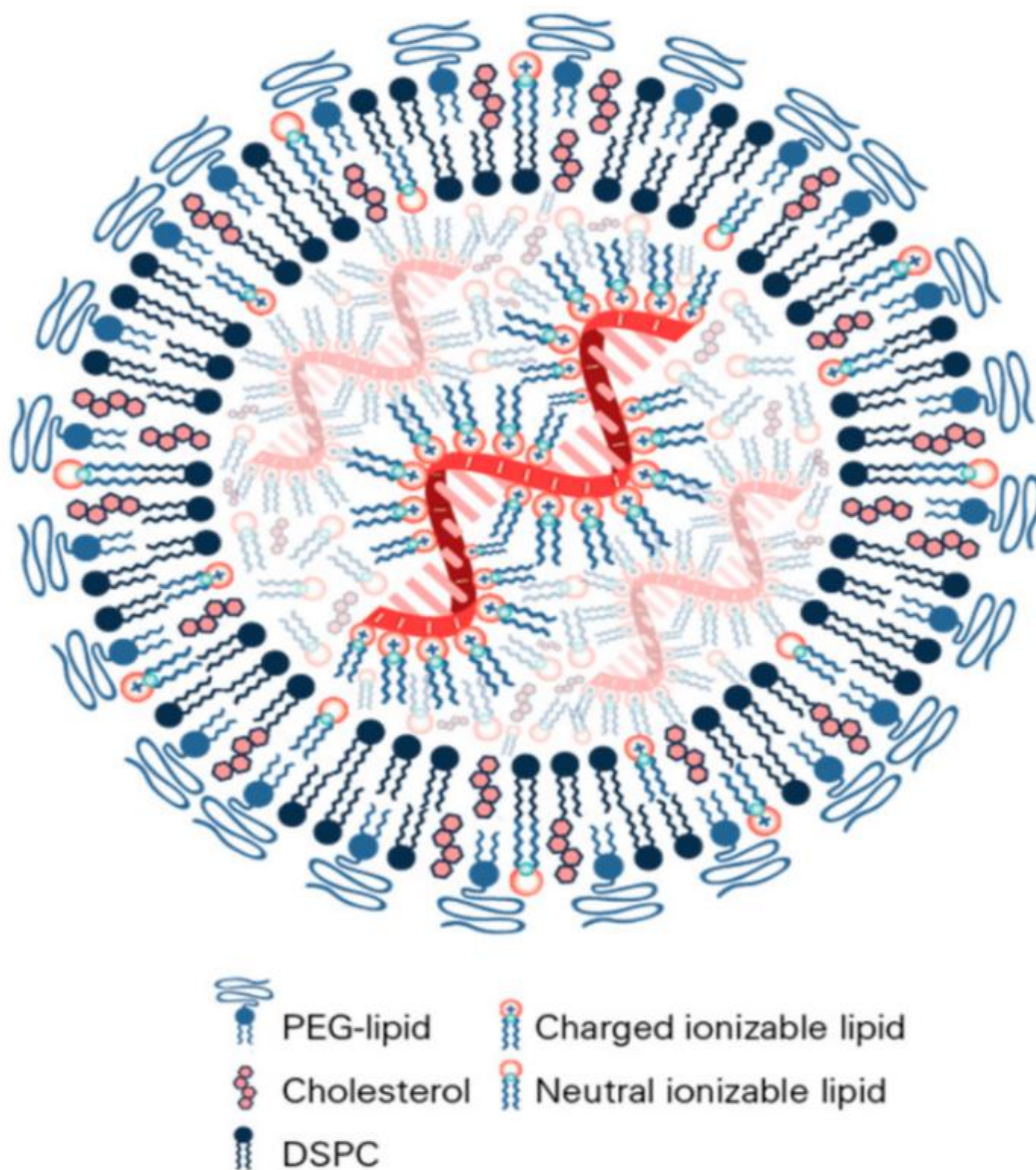


Figure 7 : organisation des nanoparticules de lipides (LNPs) autour des brins d'ARNm (20).

Une des solutions trouvées pour lutter contre cela s'avère être les nanoparticules lipidiques (LNPs = lipid nanoparticles). Les brins d'ARNm sont donc « encapsulés » dans ces LNPs. Dans les deux vaccins à ARNm actuellement disponibles en France, on s'aperçoit que la composition des nanoparticules de lipides entourant l'ARNm est très similaire. Ainsi, dans les deux solutions proposées, on retrouve un lipide ionisable avec un pKa compris entre 6 et 6,7, un cholestérol, un phospholipide et un polyéthylène glycol (=PEG) (23).

Le cholestérol et le PEG lipide contribuent ainsi à la stabilité générale des LNPs.

Il est à noter que les vaccins à ARNm n'utilisent pas d'adjuvant (aluminium par exemple) qui peuvent parfois être controversés. Les adjuvants sont utilisés dans les autres vaccins pour augmenter l'intensité de la réaction immunitaire des vaccins (24).

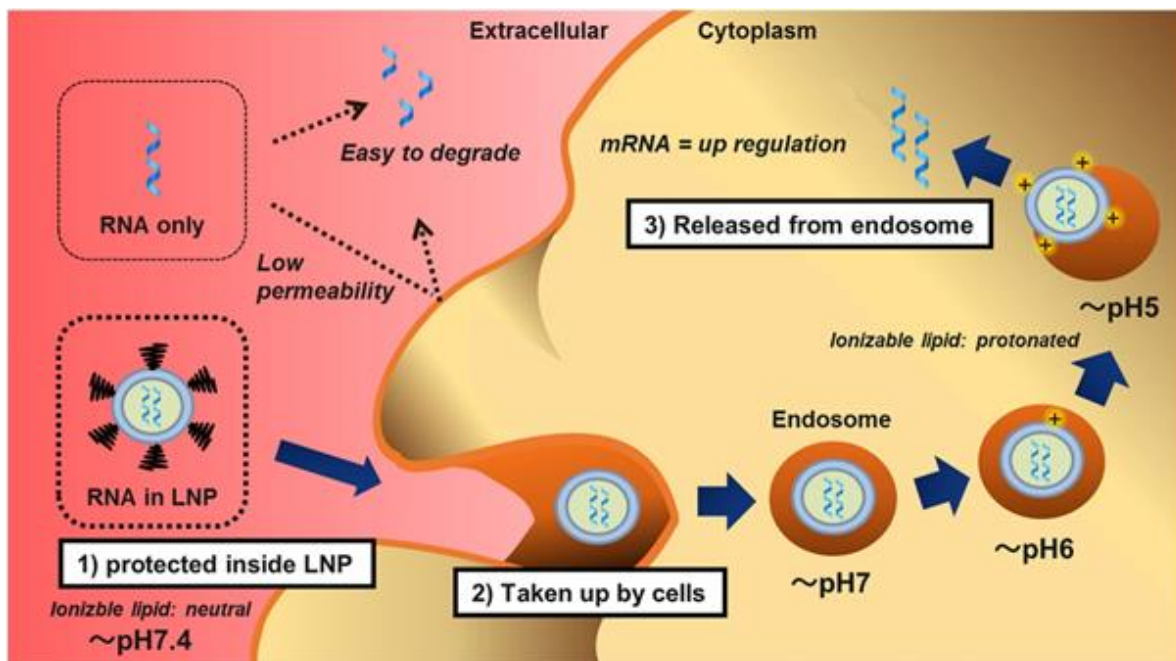


Figure 8 : Fonctionnement des LNPs après injection du vaccin (adapté de 22).

Tous les lipides composant les nanoparticules de lipides ont un rôle bien défini :

Les lipides ionisables ne seront pas chargés dans le milieu extra cellulaire du fait de leur pKa inférieur à 7,4. Une fois parvenu dans le cytoplasme de la cellule qui a incorporé l'ARNm, il deviendra protoné car le pH sera plus faible (aux alentours de 5). Du fait de la charge positive après endocytose, les LNPs ont alors une structure hexagonale, ce qui relâche l'ARNm.

Dans le liquide extra cellulaire, l'ARNm est protégée grâce au LNP. Puis elle est endocytée via l'apolipoprotéine E.

L'apoE est une lipoprotéine impliquée dans le métabolisme lipidique. Le gène codant pour l'apoE est très polymorphe (trois allèles possible : E2, E3 et E4). Des études ont montré que ce polymorphisme génétique pourrait être à l'origine d'un plus grand risque d'infection au covid-19 et au développement d'une forme grave de la maladie, notamment due à l'allèle E4.

De plus, l'allèle E4 étant pro-inflammatoire, il augmente le risque de développer des pathologies cardiovasculaires, des démences et du diabète de type 2 (25,26).

Concernant la vaccination, il est donc logique de supposer une différence de réponse au vaccin en fonction du polymorphisme de l'apoE.

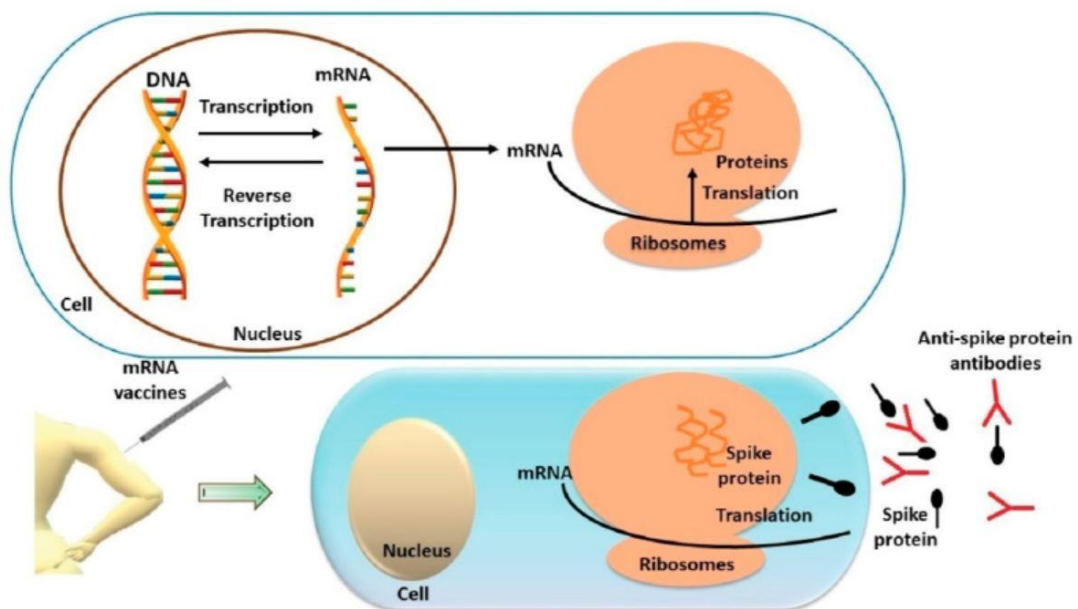


Figure 9 : Résumé du fonctionnement des vaccins à ARNm (19).

Comme on peut le voir sur la figure 9, suite à l'injection d'un vaccin à ARNm, l'ARNm codant pour la protéine spike du SARS-Cov-2 sera délivré dans le cytosol des cellules par fusion des membranes plasmiques des cellules présentes au site d'injection (ici les cellules musculaires) et des LNPs. L'ARNm reste uniquement dans le cytosol (pas de possibilité de passage dans le noyau et donc d'interférence avec l'ADN humain).

Les ribosomes présents dans le cytosol de ces cellules vont se mettre à traduire l'ARNm en protéine (dans le cas de nos vaccins, la protéine spike). Cette protéine spike sera ensuite relarguée à l'extérieur des cellules. Cela provoquera un afflux de cellules immunitaires vers le site d'injection du fait de la réaction inflammatoire locale.

Parmi elles, les cellules dendritiques dérivées de monocytes vont présenter à leurs surfaces des « morceaux de protéine spike » appelés peptides. Cela est possible car la protéine spike sera considérée comme étrangère au corps humain.

Les cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (ici les cellules dendritiques) ont la capacité de maturer et de migrer dans le système lymphatique. Elles y rencontrent les lymphocytes T CD4 dans les ganglions lymphatiques et leur présentent des peptides issus de la protéine spike.

Les LT CD4 vont contribuer à l'activation des LT CD8 cytotoxiques (qui reconnaissent les peptides présentés par le HLA de classe I) et des lymphocytes B (qui reconnaissent les antigènes natifs solubles). Ce sont ces lymphocytes B qui donneront naissance aux plasmocytes producteurs d'anticorps dirigés contre la protéine spike (22).

Ces anticorps seront des anticorps anti-spike qui permettront lors d'un éventuel futur contact avec le virus d'empêcher (ou au minima de réduire) l'entrée du SARS-Cov-2 dans nos cellules humaines.

Les LT CD8 cytotoxiques donneront , quant à eux, des cellules tueuses qui permettront de détruire les cellules infectées (17,20,22,27).

2.2 Différence de formulation des LNPs entrant dans la composition des vaccins à ARNm et le Patisiran (Onpattro)


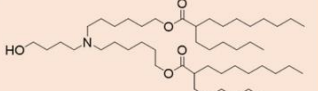
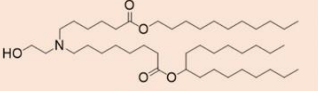
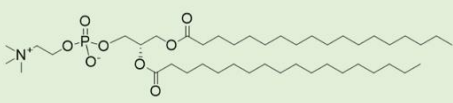
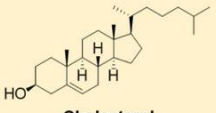
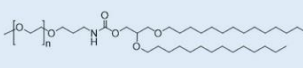
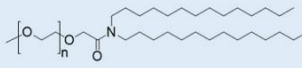
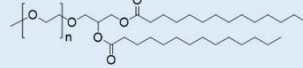
Active ingredient (Company)	Patisiran (Alnylam)	Tozinameran (Pfizer/BioNTech)	Elasomeran (Moderna)
Ionizable lipid	 DLin-MC3-DMA	 ALC-0315	 SM-102
Phospholipid	 DSPC		
Sterol	 Cholesterol		
PEG-lipid	 PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	 ALC-0159	 PEG ₂₀₀₀ -DMG

Figure 10 : Différence de composition en lipides des deux vaccins utilisant la technologie de l'ARNm ayant une AMM en France et de l'Onpattro (22).

La figure 10 nous permet de constater que les enveloppes lipidiques des deux vaccins partagent de multiples similitudes. Les différences entre les deux vaccins se situent au niveau du lipide ionisable ainsi qu'au niveau du polyéthylène glycol (PEG).

2.3 Les vaccins à vecteurs viraux

Les deux vaccins à vecteurs viraux disponibles en France sont le vaccin Vaxzevria développé par le laboratoire AstraZeneca, en collaboration avec Oxford, ainsi que le vaccin Janssen développé par le laboratoire Johnson et Johnson.

Ce type de vaccin utilise un virus non pathogène comme vecteur, c'est-à-dire comme le transporteur d'un gène qui sera à l'origine de la synthèse de la protéine immunogène d'intérêt (28).

Ici, « l'équivalent » des LNPs retrouvé dans les vaccins à ARNm est donc bien un virus.

Les virus utilisés pour les vaccins à vecteurs viraux font partie de la famille des adénovirus. Ceux-ci sont isolés de vertébrés qui peuvent être différents en fonction des vaccins. Par exemple, le vaccin Vaxzevria utilise un adénovirus de chimpanzé alors que le Janssen utilise un adénovirus humain (sérotypage 26). Ces deux virus ont été modifiés afin d'encoder un gène qui code pour la protéine S du SARS-CoV-2 (29).

Les adénovirus qui jouent le rôle de vecteurs sont modifiés afin de ne pas pouvoir se répliquer. Le gène EA1 est enlevé afin d'inhiber la réplication virale (30,31). Il est très important pour la réplication des adénovirus car c'est le premier gène transcrit. Le fait d'enlever le gène EA1 entraîne donc une inhibition de la réplication des adénovirus. Cela assure une parfaite innocuité aux vaccins à vecteurs viraux.

Dans la majorité des cas, le gène EA3 est également supprimé. Cela a pour intérêt d'augmenter la capacité du génome à accueillir des transgènes.

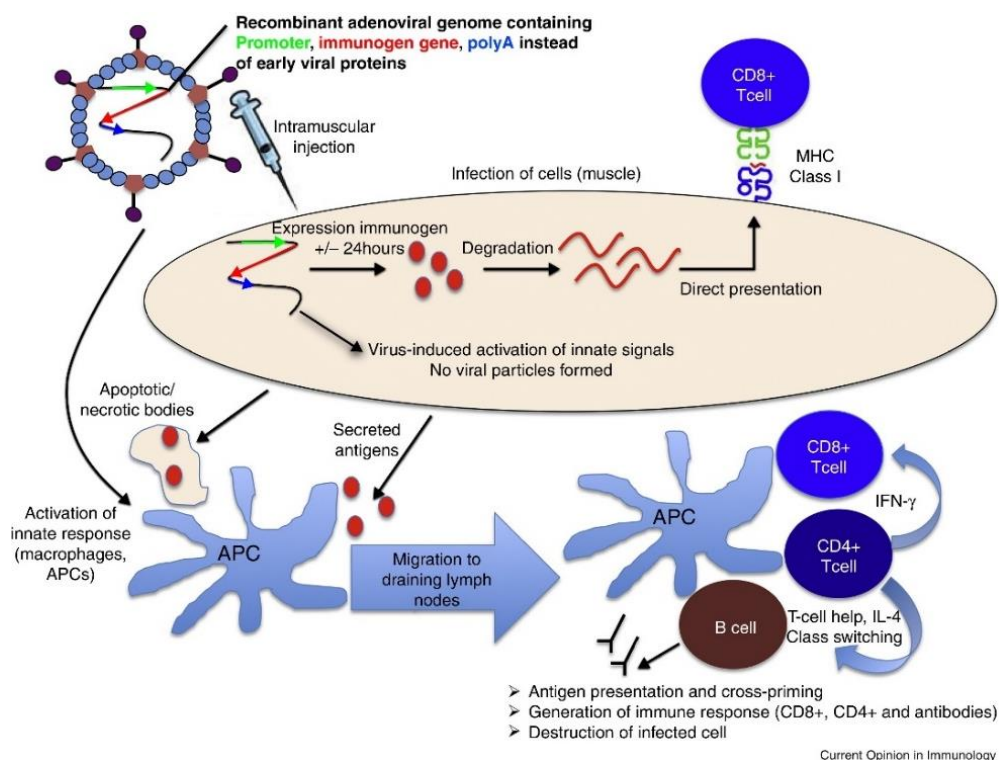


Figure 11 : Fonctionnement général des vaccins à vecteur viraux (28).

On peut noter une différence majeure entre les deux vaccins : Vaxzevria est composé du gène complet codant pour la protéine spike alors que le vaccin Janssen est, lui, composé d'une protéine pré-fusion.

Comme on peut le constater sur la figure 11, suite à l'injection des vaccins à vecteurs viraux, les adénovirus inoffensifs sont absorbés par les cellules du corps humain présentent au niveau du site d'injection.

L'adénovirus transfère alors le matériel génétique (ici de l'ADN) dans le noyau de la cellule cible. Cet ADN sera par la suite transcrit en ARN, puis traduit en protéines dans le cytoplasme par les ribosomes.

Une fois ceci réalisé, le mode d'action est le même que pour les vaccins utilisant la technologie de l'ARNm : les cellules émettront par exocytose et exprimeront à leurs surfaces des peptides ainsi que la protéine spike en entier.

Cela entraîne le déclenchement de la réponse immunitaire. On observe ainsi un afflux de cellules présentatrices d'antigènes qui migrent à leur tour dans les ganglions lymphatiques pour présenter ces peptides aux LT CD4.

Les LT CD4 activeront ensuite des LT CD8 qui se développeront en cellules tueuses et des LB qui feront enfin des plasmocytes afin de synthétiser des anticorps anti-spike (28–30).

La figure 12 résume le fonctionnement spécifique du vaccin Janssen. Lors de l'injection de celui-ci, les adénovirus sont internalisés par les cellules présentes au point d'injection. Le gène codant pour la protéine S pré-fusion est transcrit en ARNm dans le noyau des cellules, puis traduit en protéine. S'ensuit la mise en place de la réaction immunitaire. Grâce au vaccin, on a donc un taux élevé d'anticorps dirigés contre la protéine spike.

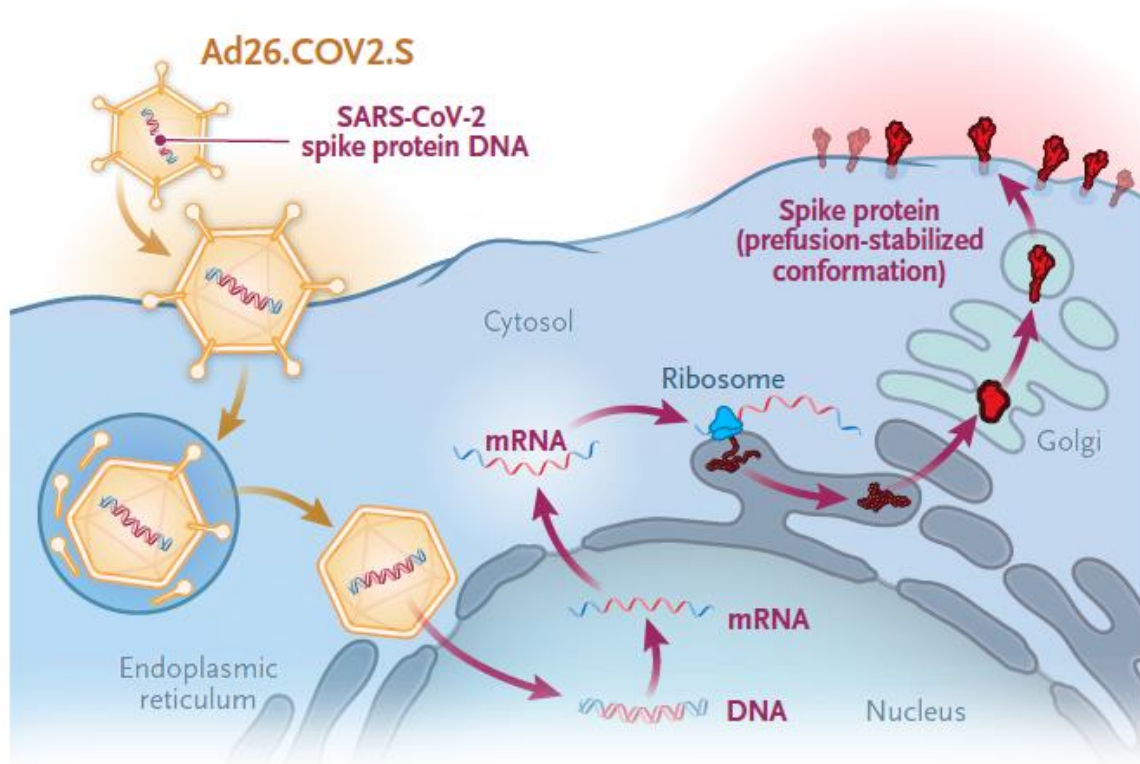


Figure 12 : Fonctionnement du vaccin à vecteur viral Janssen (29).

3. La covid-19 chez les patients transplantés rénaux

En France, on estimait à 41 374 la population de personnes vivant avec une transplantation de rein fin 2019 (32).

Les patients transplantés sont plus à risque de forme grave et de décès dus à la covid-19. Des études ont montré que la mortalité due au covid-19 était comprise entre 1 et 10% selon les études dans la population générale. Par contre, ce taux avoisine les 14% à 20% chez les patients transplantés (33–36). D'autres études ont montré que le risque de décès à l'hôpital pour les patients ayant une transplantation d'organe était deux fois et demi supérieur en cas d'infection au Sars-Cov-2 (35).

Il faut néanmoins se demander si les patients transplantés sont plus à risque de développer une forme grave de la covid-19 (ou de décéder) parce qu'ils sont immunodéprimés ou parce qu'ils correspondent à une population de patients présentant de multiples facteurs de risques. Une étude a montré que l'évolution vers une forme grave de la covid-19 était équivalente entre personnes transplantées et non transplantées avec comorbidités équivalentes (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie ou asthme notamment) (36).

Les essais cliniques d'envergure ont démontré une efficacité vaccinale d'environ 95% après un schéma vaccinal complet contre le risque de développer une infection au Sars-Cov-2 et d'évoluer vers une forme grave de la covid-19 (37–39,39–41). Mais, pour rappel, ces études ont pour critères d'exclusion les patients transplantés et / ou recevant des traitement immunosuppresseurs (37).

Il était donc intéressant de s'intéresser aux patients immunodéprimés. Une étude a porté sur la présence d'anticorps neutralisants au Royaume-Uni, suite à la vaccination (Comirnaty ou Vaxzevria), suite à une infection au SARS-Cov-2 ou suite à la vaccination et une infection ainsi que son évolution au cours du temps. C'est une problématique importante car la présence d'anticorps neutralisants décroît avec le temps, ce qui pose la question des rappels éventuels. Il est apparu dans cette étude qu'après deux doses de Comirnaty, la séropositivité induite par la vaccination est de 85% dans les 14 à 73 jours après la deuxième injection. La

séropositivité induite par la vaccination diminue et est de seulement 51% 201 jours après la deuxième injection. On a donc une baisse considérable de la présence d'anticorps neutralisants au cours du temps. Concernant le vaccin Vaxzevria, la présence d'anticorps neutralisants est de 58% 14 à 73 jours après la deuxième injection. Chez les patients qui ont aussi été infectés, la séropositivité induite par la vaccination reste supérieure à 90%, même un an après. On peut donc conclure de cette étude que la protection reste très élevée dans le temps si les patients ont un schéma vaccinal complet et s'ils ont aussi été infectés par le SARS-Cov-2 (42).

Aujourd'hui, on considère qu'environ 2/3 des patients répondent à la vaccination sur la base d'un schéma renforcé avec 3 injections initiales, puis des rappels tous les six mois (43–45).

Il faut garder à l'esprit que cela s'applique à la population générale. En effet, les patients transplantés sont sous traitements immunosuppresseurs, ce qui induit des résultats différents, du fait d'un système immunitaire amoindri.

4. La vaccination anti covid-19 chez les patients transplantés rénaux au CHRU de Tours

1643 patients transplantés étaient suivis au CHRU de Tours à la date du 31/12/2021. Parmi ces patients, des données de tolérance vaccinales et de sérologie anti protéine spike ont été recueillies.

Pour cela, deux différents procédés ont été appliqués concernant les données de tolérance :

- Soit un questionnaire a été complété par le patient lui-même et a été rendu lors d'une visite de consultation au CHRU (voir annexe 1).
- Soit un entretien téléphonique s'est déroulé pour les patients qui n'ont pas pu rendre leurs fiches.

Le premier patient suivi qui a été vacciné a eu sa première injection le 5 janvier 2021 en centre de vaccination.

Une fiche à remplir après chacune des deux injections vaccinales a été distribuée à chaque patient. Chacun a donc reçu deux fiches au total.

Le 6 avril 2021, le Haut Conseil d'Orientation de la stratégie vaccinale a recommandé l'injection d'une troisième dose de vaccin ARNm pour les patients dialysés et transplantés. Cette troisième injection devait avoir lieu minimum quatre semaines après la deuxième (46).

Lors du début de cette troisième injection vaccinale, le CHRU a distribué une troisième fiche de tolérance vaccinale aux patients. Ces derniers devaient une nouvelle fois la renseigner une fois le vaccin reçu.

Les sérologies ont, quant à elles, été recueillies de deux façons différentes :

- soit en laboratoire de biologie médicale avec envoi des résultats au CHRU,
- soit directement pendant les visites de consultation au CHRU.

Le recueil des données a été clôturé fin octobre 2021. Les données complètes de 511 patients transplantés (soit 34% de tous les patients transplantés suivis au CHRU) ont donc servi à l'analyse des données.

4.1 Préambule sur la vaccination

La figure 13 nous montre que 78% des patients ont été vaccinés avec le vaccin Comirnaty. Le vaccin Spikevax arrive en seconde position avec 15% des patients. Les deux vaccins utilisant la technologie de l'ARN messenger représentent donc 93% des patients vaccinés.

On remarque également que 6% des patients suivis ont été vaccinés avec des vaccins à ARN messenger différents.

La grande majorité de nos patients a donc été vaccinée avec des vaccins utilisant la technologie de l'ARN messenger.

Cela n'est pas forcément étonnant puisque ces deux vaccins ont été les premiers à être disponibles. En effet, les patients transplantés rénaux étant prioritaires, ils ont pu faire partie des premiers à être vaccinés. De plus, dès le début, les vaccins utilisant la technologie de l'ARNm ont été privilégiés aux autres vaccins du fait de leur efficacité jugée plus importante sur les patients étant à risque élevé de développer une forme grave de la covid-19.

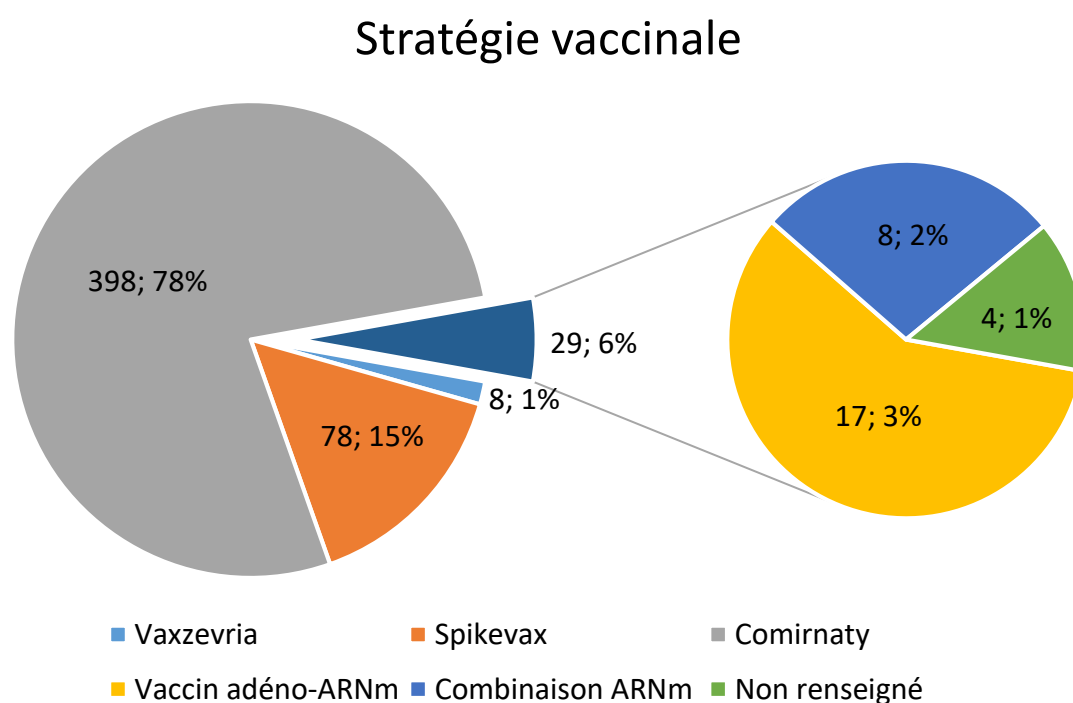


Figure 13 : répartition des types de vaccins administrés dans notre échantillon de patients.

La figure 14 nous renseigne sur le lieu de vaccination des patients suivi au CHRU Bretonneau. La majorité des patients suivis (54%) a été vaccinée en centres de vaccination et au CHRU de Tours (24% des cas). Les autres lieux de vaccination (centres hospitaliers hors CHRU, pharmacies, cabinets des médecins traitants...) ne représentent que 22% des patients.

Cela correspond au type de vaccins administrés. En effet, au début de la campagne vaccinale, les vaccins à ARNm n'ont été disponibles qu'en centres de vaccination pendant plusieurs mois après le début de la campagne vaccinale. Le vaccin Spikevax n'a, quant à lui, été disponible qu'à partir du 24 mai 2021 en pharmacie et le vaccin Comirnaty seulement à partir du 1^{er} octobre de la même année.

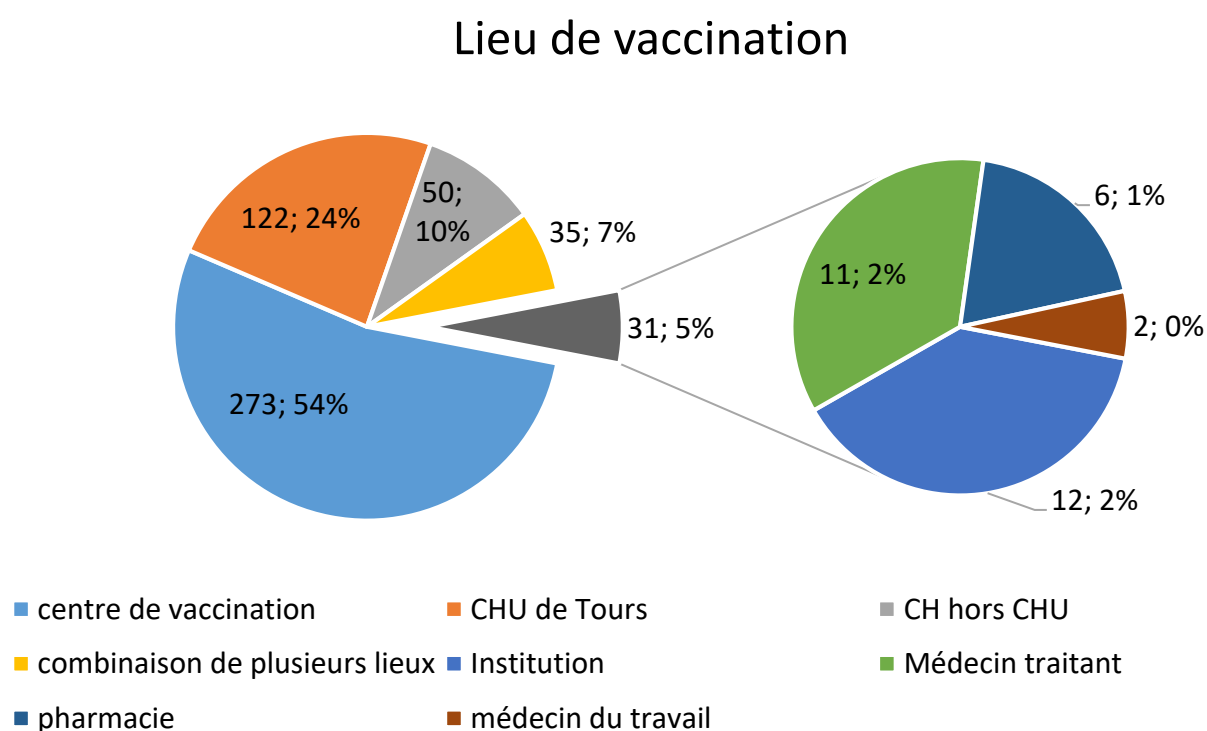


Figure 14 : répartition des lieux de vaccinations dans notre échantillon de patients.

La figure 15 montre le lieu de la première injection vaccinale. On remarque que ce sont les centres de vaccination ainsi que le CHRU de Tours qui constituent les principaux lieux de la première injection vaccinale. Ils représentent 80% de l'effectif des vaccinés.

Cela rejoint donc les données précédentes. On peut de plus supposer que les patients ont aussi privilégié les centres de vaccinations ainsi que le CHRU pour des raisons de facilités d'accès. En effet, les centres de vaccination ont reçu dès le début de la campagne vaccinale beaucoup plus de doses que la médecine de ville et le CHRU s'avère être un rendez-vous obligatoire pour les transplantés. Il était donc plus pratique pour eux de se faire vacciner en même temps que leur visite de suivi.

Lieu de la première injection vaccinale

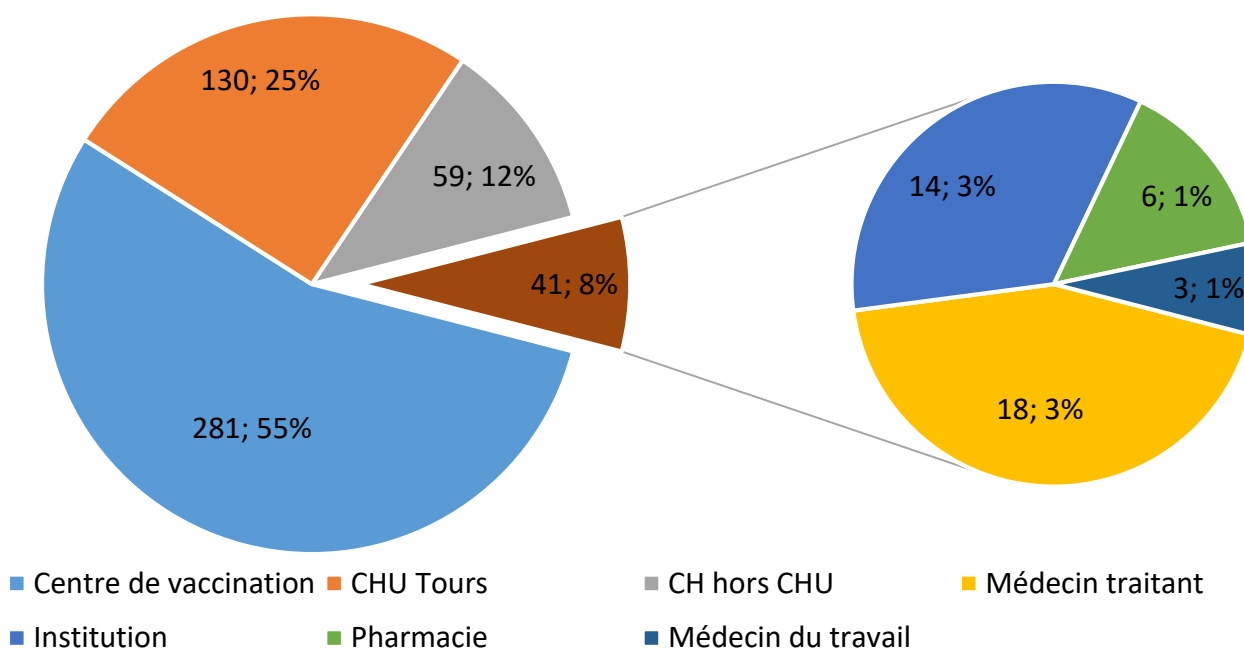


Figure 15 : lieu de la première injection vaccinale dans notre échantillon de patients.

La figure 16 montre que les patients transplantés ont principalement été vaccinés sur le premier trimestre 2021. Le mois de mars englobe le plus de primo-vaccinations, soit 180. Février arrive en seconde position avec 120 primo vaccinés, puis janvier avec 80 environ. Durant les mois d'été, le nombre de primo-vaccinations était faible. Cela peut s'expliquer par le fait que les gens avaient pris conscience dès le début d'année de l'intérêt de la vaccination et que beaucoup avaient donc déjà reçu leur première dose afin d'obtenir le passeport sanitaire pour les mois d'été (instauration progressive à partir du mois de juillet).

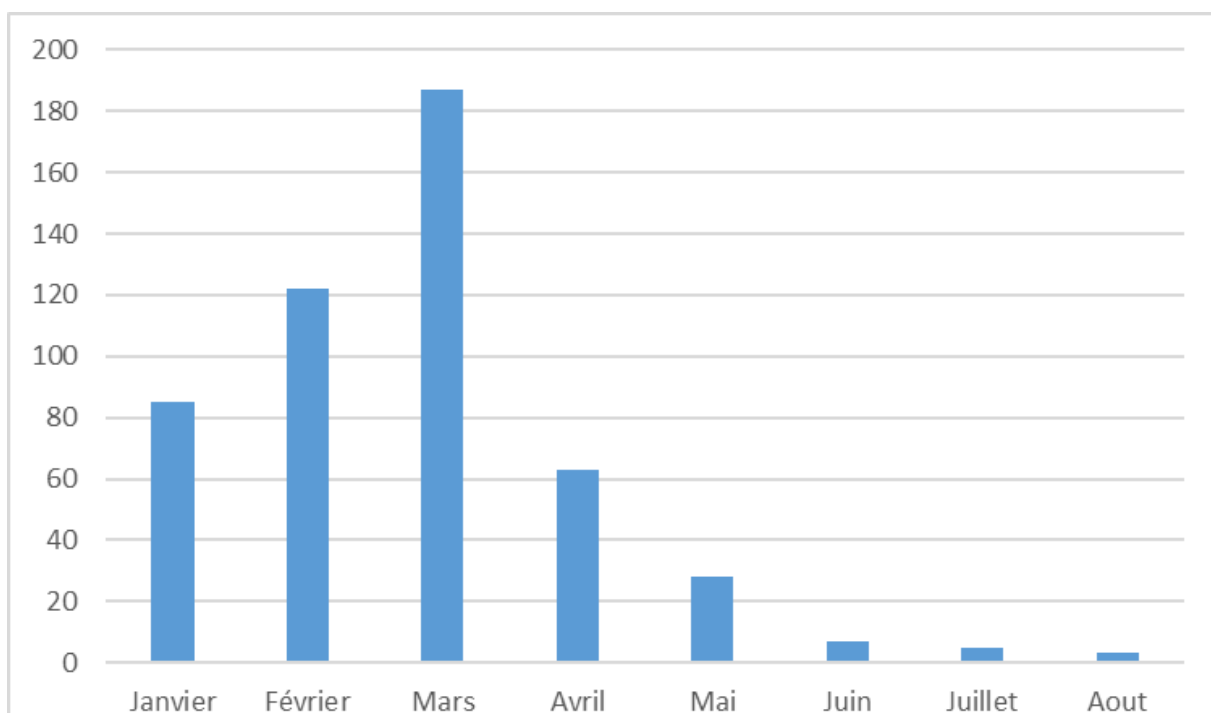


Figure 16 : mois de la première injection vaccinale dans notre échantillon de patients.

5. Anticorps anti protéine spike

Les taux d'anticorps ont été mesurés de différentes façons possibles : soit directement au CHRU Bretonneau lors d'une visite de suivi, soit dans un laboratoire de biologie médicale. En ville, les tests ont été réalisés par le biais de différents fournisseurs.

Trois tests ont été utilisés :

- le test immunoluminométrique de Diasorin – Liaison,
- le test d'immunodosage chimiluminescent de DXI Beckman
- le test electrochimiluminescence de Cobas Roche.

Pour tous ces tests, on a recherché les anticorps IgG dirigés contre les antigènes S1 et S2 (qui, je le rappelle, sont les deux sous-unités de la protéine spike du SARS-Cov-2.)

Ces trois tests ont obtenu de très bons résultats de sensibilité lors d'essais de comparaison et sont donc tout à fait indiqués dans le dosage d'anticorps anti-sars-Cov-2 post-vaccination (47).

La figure 17 décrit la cinétique des anticorps anti SARS-Cov-2 suite à une infection par le virus.

Pour rappel, comme visualisé sur la figure les anticorps de type IgG sont ceux qui resteront longtemps dans l'organisme.

Les résultats des tests suivants sont exprimés en BAU/mL. La valeur seuil est de 50. Cela signifie donc qu'un résultat inférieur à 50 est considéré comme étant négatif (patient non répondeur suite à la vaccination) tandis qu'un résultat supérieur à 50 est considéré comme étant positif.

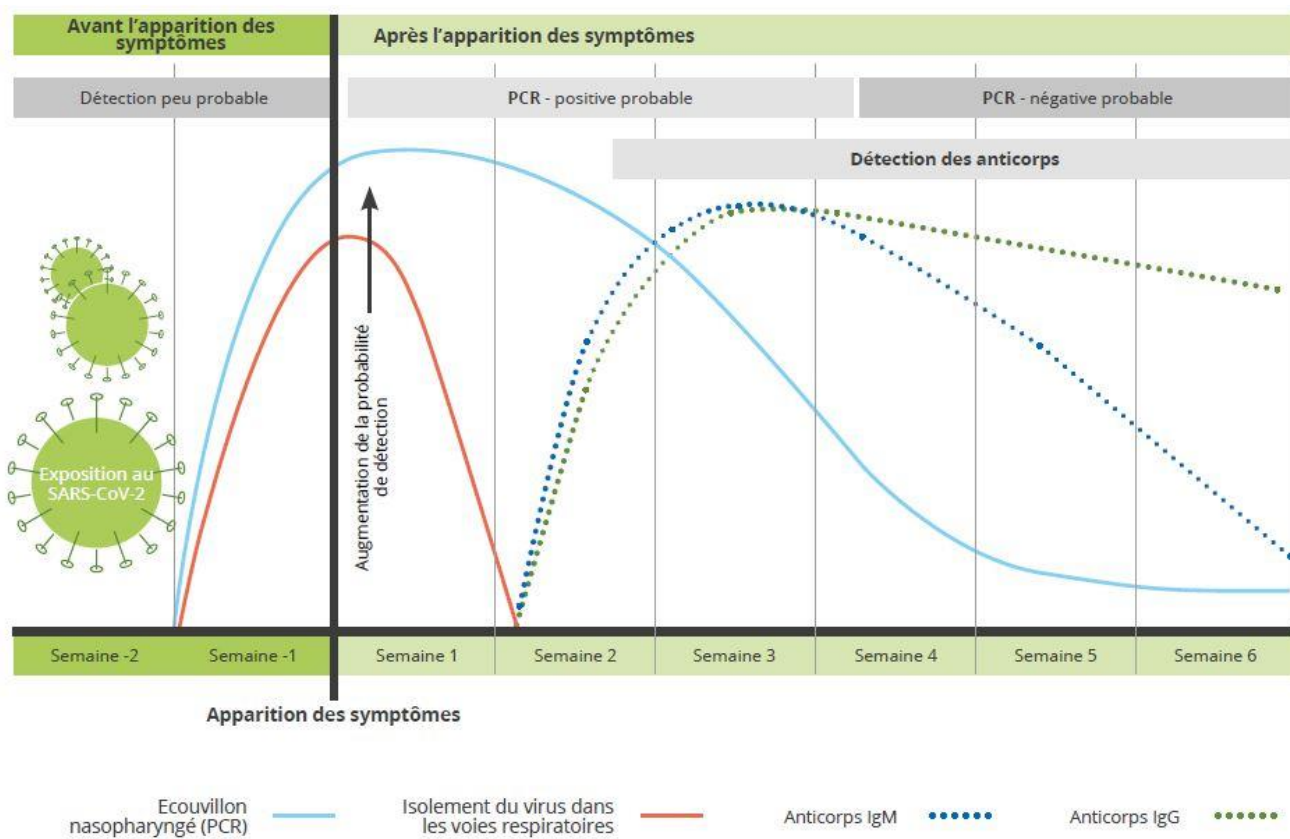


Figure 17 : cinétique des anticorps anti SARS-Cov-2 (48).

6. Résultats des tests sérologiques

La figure 18 montre qu'après deux injections vaccinales, seuls 31% des patients transplantés rénaux suivi au CHRU Bretonneau ont développé suffisamment d'anticorps pour entraîner une positivité des tests sérologiques.

Les données sont recueillies sur un total de 52 patients. C'est donc un faible échantillon de patients. Cela est dû au faible nombre de résultats récupérés. En effet, ces tests ont été réalisés uniquement en laboratoire de biologie médicale en ville car les tests ont démarré plus tard au CHRU.

On peut donc se poser la question de la représentativité de notre échantillon par rapport à notre pool de patients global car on a ici seulement un patient sur dix de représenté.

Quoi qu'il en soit, c'est un résultat très faible. Cela confirme donc en première lecture que les patients transplantés répondent moins bien aux vaccins que la population générale. Le fait que ces patients suivent des traitements immunosuppresseurs doit probablement jouer un rôle. Peut-être aussi se sentent-ils moins impliqués par les tests ou enquêtes.

Résultats des tests sérologiques après 2 injections vaccinales

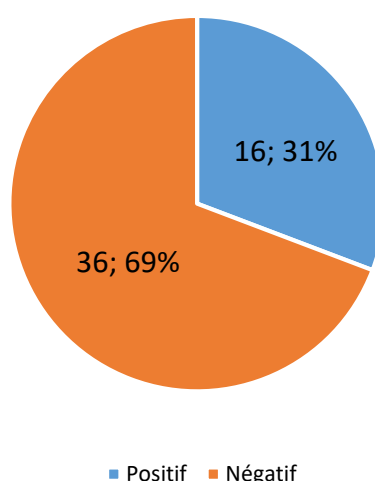


Figure 18 : résultats des tests sérologiques après deux injections vaccinales.

La figure 19 nous informe qu'on observe une amélioration du nombre de personnes ayant une sérologie positive après administration d'une dose de vaccin supplémentaire. Désormais, 35% des patients suivis ont un taux d'anticorps considéré comme positif.

Les données ont été ici recueillies sur un total de 374 patients et sont issues, soit de sérologies réalisées en laboratoire de biologie médicale de ville, soit de sérologies réalisées au CHRU.

On note donc une amélioration grâce à la troisième dose. Mais les résultats restent dans l'absolu faible et bien inférieurs aux résultats des études d'efficacité des vaccins obtenus au sein de la population générale.

Résultats des tests sérologiques après 3 injections vaccinales

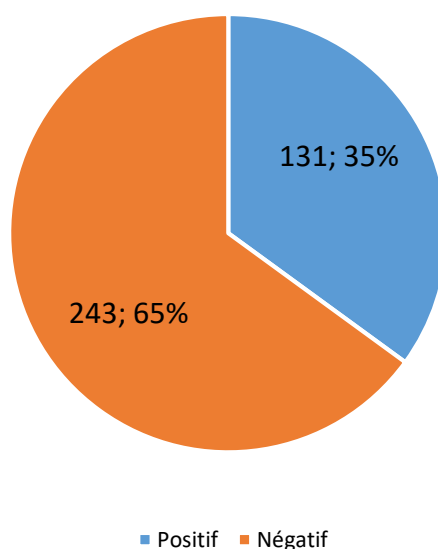


Figure 19 : résultats des tests sérologiques après trois injections vaccinales.

Une étude menée en France, parmi des patients transplantés rénaux, confirme les résultats obtenus ici. Dans cette étude, seuls 4,3% des patients transplantés rénaux sont répondeurs à la vaccination après deux injections (contre 100% dans le groupe placebo composé de personnels médicaux). De plus, chez les patients hémodialysées, 85% sont répondeurs (49).

Dans une autre étude menée sur 436 patients transplantés, vaccinés à 52% avec le vaccin Comirnaty et à 48% avec le vaccin Spikevax, les résultats sont similaires. Seuls 17% des patients (soit 76 sur 436) sont répondeurs à la vaccination (50).

Enfin, une dernière étude menée à Tours chez les patients transplantés rénaux relativise l'amélioration de la réponse immunitaire liée à la troisième injection. En effet, dans cette étude, 30% des patients transplantés ont une sérologie IgG supérieure à 30 BAU/mL après deux injections vaccinales. Ce chiffre n'est pas significativement différent : 39% ; après trois injections (51).

Il est donc important pour les patients transplantés du maintien des gestes barrières. La troisième dose a été possible en France depuis le 11 avril 2021 chez les patients sévèrement immunodéprimés (dont font partie les patients transplantés rénaux), suite à l'avis du Conseil d'Orientation de la stratégie vaccinale. La troisième injection devait être réalisée dans un délai supérieur à quatre semaines après la deuxième injection. En plus de cette information, différentes études ont montré l'intérêt de la troisième dose chez les patients transplantés ; augmentation de la réponse immunitaire ce qui se traduit par une meilleure réponse vaccinale (44,46,52).

► La présence d'un traitement immunosuppresseur a donc plus d'importance sur la réponse immunitaire des patients que certains paramètres et facteurs de risque tels que l'âge, le sexe ou certaines comorbidités.

On peut donc en déduire que les traitements immunosuppresseurs inhibent la réponse immunitaire post-vaccinale des patients greffés.

7. Résultats de l'étude sur la vaccination

7.1 Effets secondaire locaux

Au niveau local, trois informations ont été renseignées par les patients :

- douleur au point d'injection,
- chaleur
- gonflement.

Les patients pouvaient renseigner les valeurs « oui » ou « non ». Il n'y a donc pas de notion d'intensité pour les effets secondaires locaux.

Comme montré dans la figure 20, l'effet indésirable le plus souvent rencontré concerne la douleur au point d'injection. Elle est retrouvée chez respectivement 51% des patients ayant une sérologie positive et 55% des patients avec une sérologie négative. Cela signifie que plus de la moitié des patients a souffert d'au moins un effet indésirable local. Concernant la chaleur et le gonflement au point d'injection, ce sont des effets secondaires qui ont été peu évoqués par les patients.

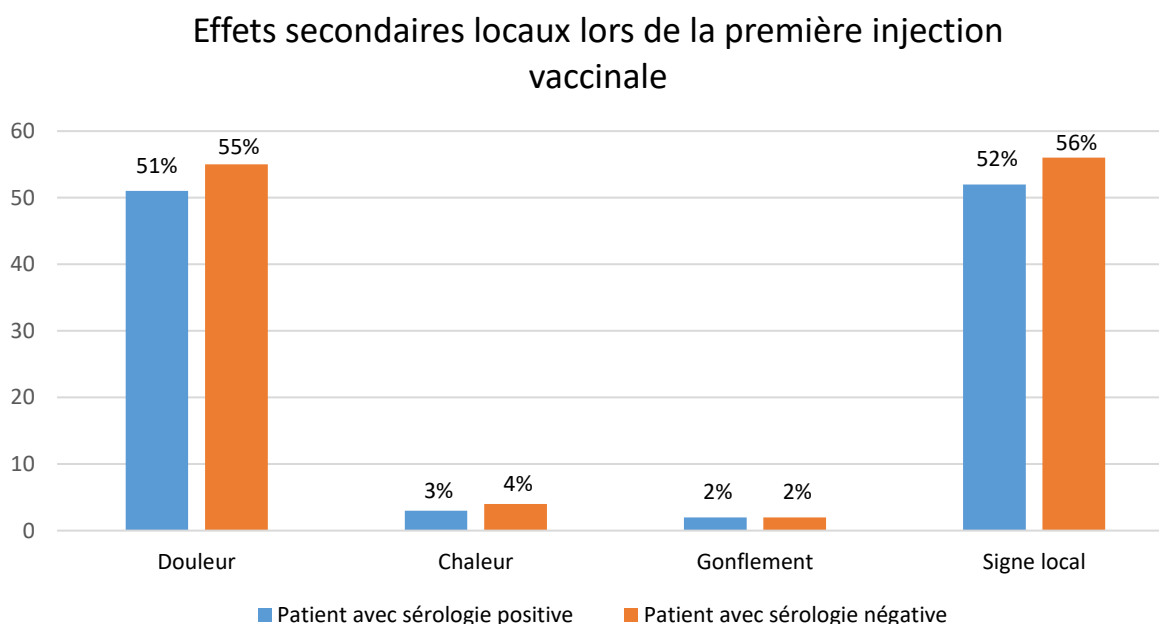


Figure 20 : répartition des effets secondaires locaux (douleur, chaleur et gonflement) lors de la première injection.

La figure 21 nous permet de constater des résultats similaires, bien que légèrement inférieurs, tant lors de la seconde injection, que lors de la première injection. 48% des patients ayant une sérologie positive et 52% des patients avec une sérologie négative se sont plaint de douleurs au point d'injection. La chaleur et le gonflement au point d'injection restent des effets secondaires peu rencontrés chez les différents patients.

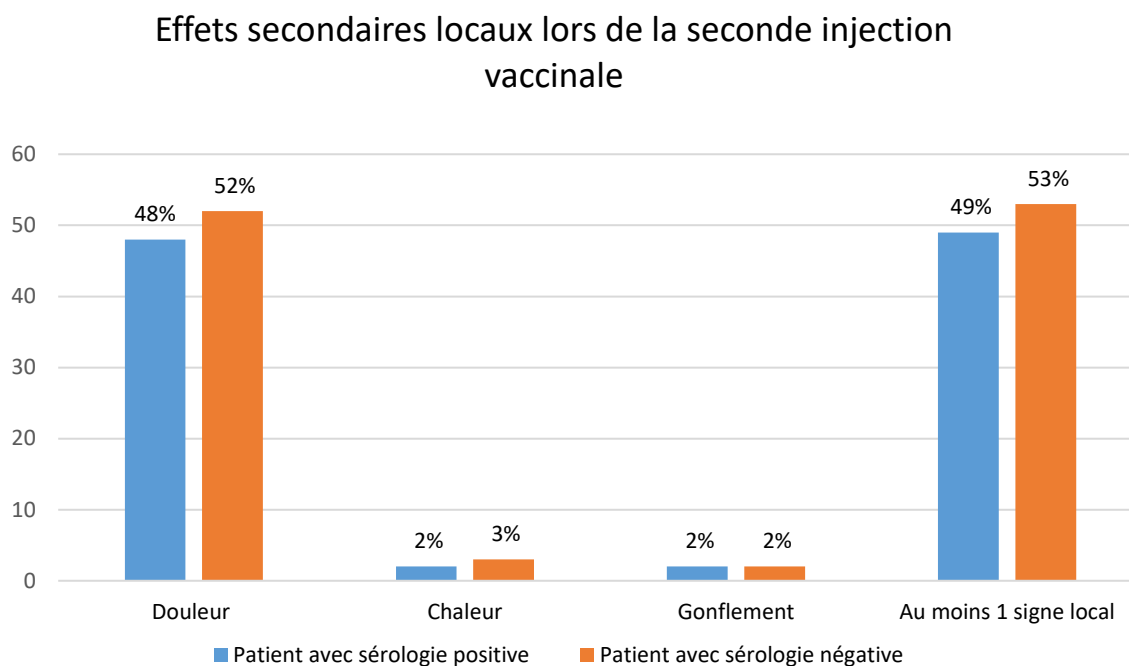


Figure 21 : répartition des effets secondaires locaux (douleur, chaleur et gonflement) lors de la deuxième dose.

7.2 Effets secondaire systémiques

Plusieurs effets systémiques pouvaient être déclarés par les patients :

Fièvre : non / 38-38,4 / 38,5-38,9 / 38,9-40 / >40,

Fatigue : non / peu intense / intense / très intense,

Maux de tête : non / peu intenses / intenses / très intenses,

Douleurs musculaires : non / peu intenses / intenses / très intenses,

Douleurs articulaires : non / peu intenses / intenses / très intenses,

Frissons : non / peu intenses / intenses / très intenses,

Vomissements : non / une fois / plusieurs fois,

Diarrhée : non / une fois / plusieurs fois,

Lors de la première injection, la figure 22 montre que la fatigue est l'effet secondaire systémique le plus fréquent. 21% des patients avec une sérologie positive et 19% avec une sérologie négative ont déclaré se sentir fatigués.

Après la fatigue, ce sont les céphalées et les myalgies qui prédominent. Les céphalées sont retrouvées chez 18% des patients avec une sérologie positive et 5% des patients avec une sérologie négative. Concernant les myalgies, 14% des patients avec une sérologie positive et 10% des patients avec une sérologie négative ont déclaré en ressentir.

36% des patients ayant une sérologie positive et 24% des patients avec une sérologie négative ont déclaré la présence d'au moins un effet secondaire systémique.

A première vue, on remarque que la fréquence des effets secondaires systémiques est légèrement plus importante chez les patients avec une sérologie positive que négative. De plus la fréquence des effets secondaires systémiques est plus rare que la fréquence des effets secondaires locaux.

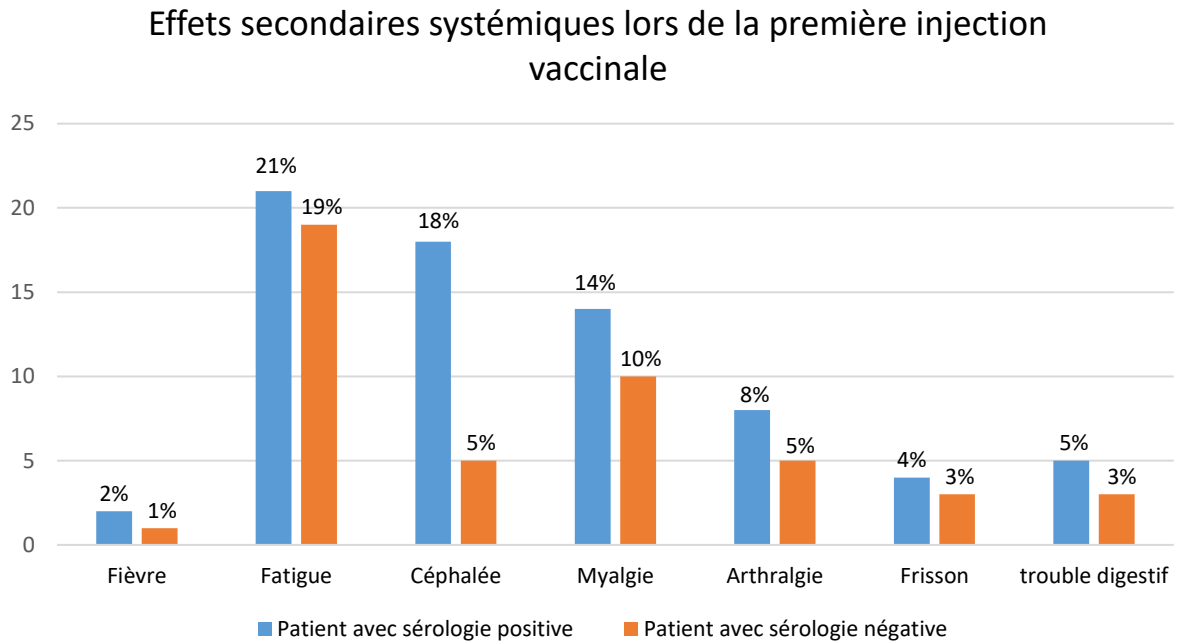


Figure 22 : répartition des effets secondaires systémiques lors de la première injection.

Le recueil de l'intensité des effets secondaires systémiques a été réalisé selon différentes notions en fonction des effets secondaires. Pour la fièvre, le recueil s'est fait en fonction de la température mesurée par le patient. On trouve une température comprise entre 38 et 38,4°C (=peu intense), une deuxième catégorie comprise entre 38,5 et 38,9°C (=intense) et enfin deux prises de températures supérieures à 39°C (=très intense).

La fatigue, les céphalées, myalgies et arthralgie ainsi que les frissons ont été évalués directement par le patient selon les choix suivant :

- non
- peu intenses,
- intenses
- très intenses.

L'interprétation subjective de chaque personne est donc à prendre en compte dans ce domaine.

La figure 23 regroupe les différents effets secondaires systémiques. Ces effets secondaires ont été décrits comme majoritairement peu intenses par les patients lors de la première injection.

► En effet, les effets secondaires systémiques ont donc été décrits comme peu intenses dans 62% des cas en moyenne.

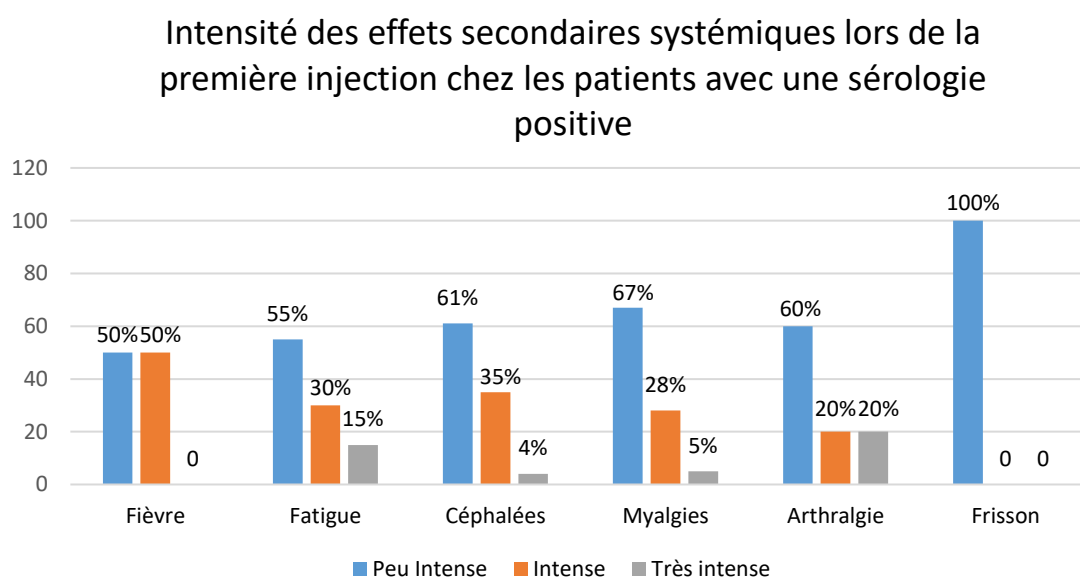


Figure 23 : répartition de l'intensité des effets secondaires lors de la première injection vaccinale.

La figure 24 nous informe qu'on retrouve une similitude concernant la fréquence des effets secondaires systémiques entre la première et la deuxième injection vaccinale. La fatigue est ressentie par 27% des patients avec une sérologie positive et 18% des patients avec une sérologie négative. C'est donc la fatigue qui est aussi l'effet secondaire systémique le plus fréquent.

Lors de la seconde injection vaccinale, 33% des patients avec une sérologie positive et 28% des patients avec une sérologie négative ont ressenti au moins un effet secondaire systémique.

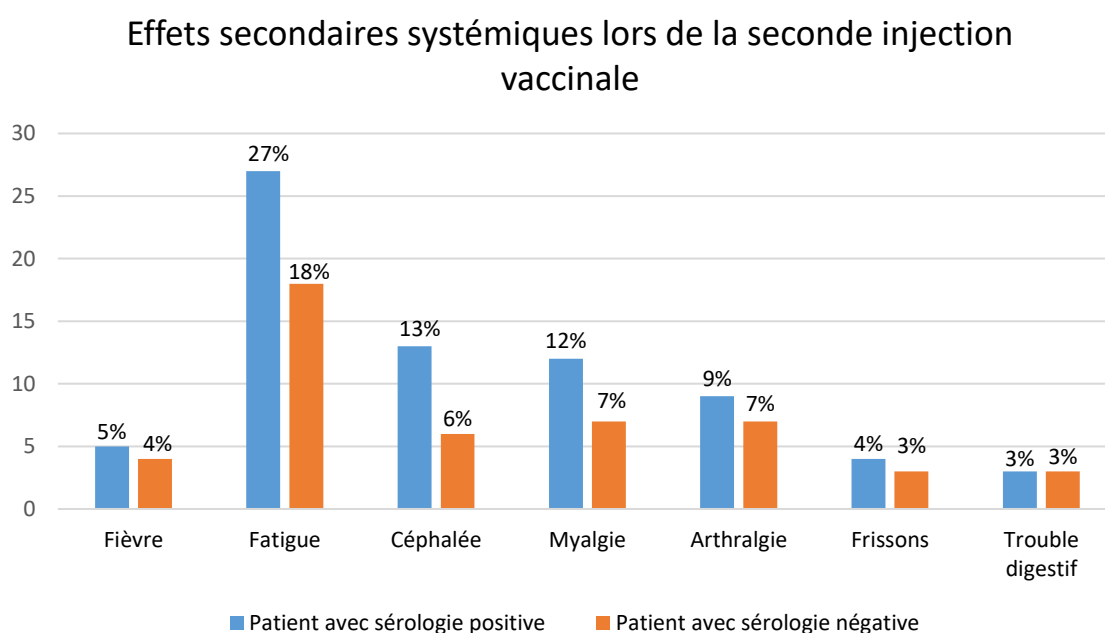


Figure 24 : répartition des effets secondaires systémiques lors de la seconde injection.

On remarque sur la figure 25 que la fréquence des effets secondaires ne varie que très légèrement entre la première et la deuxième vaccination : la fréquence de la fièvre, de la fatigue, de l'arthralgie augmente légèrement. A contrario, la fréquence des céphalées et des myalgies diminue. Concernant les troubles digestifs ainsi que les frissons, ils semblent identiques entre la première et la deuxième injection.

► Globalement, les effets secondaires systémiques ont donc été décrits comme peu intenses dans 58% des cas en moyenne.

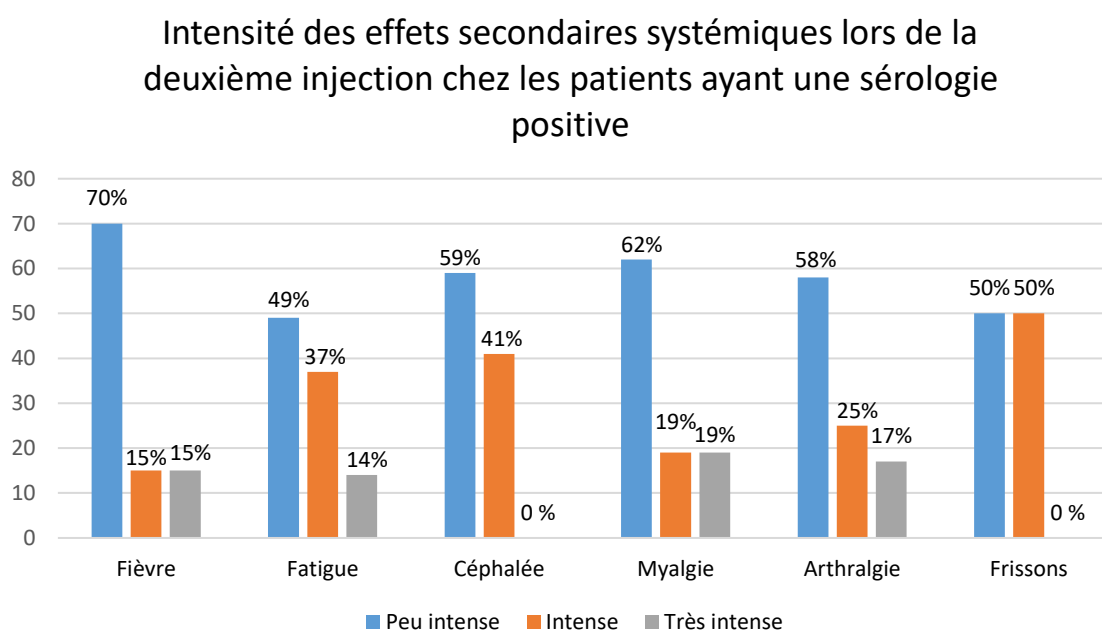


Figure 25 : intensité des effets secondaires lors de la seconde injection.

7.3 Comparaison de la fréquence des effets secondaires systémiques entre la première et la deuxième injection vaccinale

Effets secondaires	Fréquence 1 ^{ère} injection, %	Fréquence 2 ^{ème} injection, %
Fièvre	1,3	4,2
Fatigue	19,3	20,9
Céphalées	9,6	8,6
Myalgies	11,5	9,1
Arthralgie	6,1	7,8
Frissons	3,5	3,7
Troubles digestifs	3,4	3,2

Tableau I : différences de fréquence des effets secondaires systémiques entre la première et la seconde injection.

7.4 Conclusion

Les données sont rassurantes sur plusieurs aspects :

Les effets secondaires locaux sont présents chez plus d'un patient sur deux mais avec une forte prédominance de la douleur au point d'injection. La chaleur et le gonflement sont eux très peu présents. Ce sont des données rassurantes car cela n'impacte pas de façon importante la qualité de vie des patients. De plus, ce sont des effets transitoires.

Des études menées spécifiquement chez les patients transplantés rénaux confirment les résultats obtenus ici.

Par exemple, une étude publiée dans « the Lancet » a porté sur les patients vaccinés uniquement avec le vaccin Vaxzevria. 88% des patients étaient âgés de 18 à 55ans, 73% des patients-de 56 à 69 ans et 61% des patients de plus de 70 ans. Tous se sont plaints d'au moins un effet secondaire local lors de la vaccination. Comme dans notre observation, l'effet secondaire le plus fréquent s'avère être la douleur au point d'injection (53).

Concernant les effets secondaires systémiques, les informations recueillies sont elles aussi rassurantes. Ils sont peu présents dans notre population (à l'exception de la fatigue). Dans tous les cas, ils sont majoritairement qualifiés comme peu intenses et transitoires. Là encore, cela impacte peu la qualité de vie des patients.

Des études réalisées sur le vaccin Spikevax par « The New England Journal of Medicine » confirment les résultats obtenus ici. Dans ces études, les effets secondaires ressentis lors de la vaccination sont très majoritairement caractérisés comme étant bénins ou modérés. Les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés sont la fatigue, les frissons, les maux de tête, les myalgies et les douleurs au point d'injection (54,55).



Le rapport bénéfice / risque de la vaccination pour les immunodéprimés est donc clair : mieux vaut se faire vacciner car les effets secondaires sont mineurs.

8. Liens entre effets secondaires et réponse vaccinale

8.1 Introduction

Après avoir décrit les effets secondaires déclarés par les patients suivis et les taux d'anticorps circulants, nous allons désormais voir s'il y a un potentiel lien entre fréquence des effets secondaires déclarés (locaux et systémiques) et les taux d'anticorps circulants. Pour cela, nous allons effectuer plusieurs tests du Chi-2 d'indépendance.

Dans tous ces tests, nous utiliserons un seuil de significativité $\alpha = 0,05$.

En cas d'effectif inférieur à 5 ou moins dans un groupe, le test du Chi-2 ne peut pas être réalisé. Ici, dans tous les tests réalisés, les effectifs sont toujours supérieurs à 5.

Les tests du Chi-2 peuvent donc tous être effectués.

Le tableau II résume la répartition des effets secondaires déclarés par les patients suivis, en valeur absolu et en pourcentage ainsi que les p-values obtenues suite aux différents tests du Chi-2 réalisés.

	SÉROLOGIE POST VACCINALE		
	Positive (n=131)	Négative (n=243)	p-value
Effets indésirables locaux 1 ^{ère} injection	68 (51,9%)	137 (56,4%)	0,407
Effets indésirables locaux 2 ^{ème} injection	64 (48,9%)	130 (53,5%)	0,391
Effets systémiques 1 ^{ère} injection	47 (35,9%)	59 (24,3%)	0,018
Fatigue 1 ^{ère} injection	27 (20,6%)	45 (18,5%)	0,624
Effets systémiques 2 ^{ème} injection	44 (33,6%)	88 (36,2%)	0,328
Fatigue 2 ^{ème} injection	35 (26,7%)	43 (17,7%)	0,040

Tableau II : résumé de la répartition des effets secondaires et de leurs p-value respectives

Les tests du Chi-2 ont été réalisés à l'aide d'Excel en utilisant les fonctions CHISQ.TEST pour le calcul de la valeur du Chi-2 théorique. La valeur du Chi-2 critique est, quant à elle, obtenue à l'aide de la fonction Excel KHI2.INVERSE

Dans tous les tests du Chi-2 réalisés, le nombre de degrés de liberté est de 1. La valeur du Chi-2 critique sera donc toujours la même, à savoir Chi-2 critique = 3,84.

L'hypothèse initiale de tous les tests du Chi-2 est que la fréquence des effets secondaires (locaux et systémiques) déclarés ainsi que les taux d'anticorps circulants sont indépendants.

Tous les détails des calculs des tests du Chi-2 sont consultables en annexe II.

8.2 Effets secondaires locaux

Dans un premier temps, nous nous vérifierons s'il y a un potentiel lien entre la présence d'au moins un effet secondaire local et les taux d'anticorps circulant.

Lors de la première injection vaccinale, nous trouvons une valeur du Chi-2 théorique de 0,40729115.

Nous avons donc un Chi-2 théorique inférieur au Chi-2 critique (qui est pour rappel de 3,84). Nous ne pouvons donc pas rejeter l'hypothèse initiale selon laquelle les valeurs sont indépendantes. Nous ne pouvons également pas présumer d'un lien éventuel entre fréquence d'au moins un effet secondaire local et taux d'anticorps circulant.

Lors de la deuxième injection vaccinale, nous trouvons une valeur du Chi-2 théorique de 0,39127746.

Là aussi, nous avons donc un Chi-2 théorique inférieur au Chi-2 critique. Nous ne pouvons donc pas rejeter l'hypothèse initiale. Lors de la deuxième injection vaccinale, on ne peut donc pas conclure sur un potentiel lien entre la fréquence d'au moins un effet secondaire local et les taux d'anticorps circulant.

8.3 Effets secondaires systémiques

Concernant la fréquence des effets secondaires systémiques, nous nous intéresserons à la présence d'au moins un effet secondaire systémique ainsi que la fatigue (étant l'effet secondaire systémique le plus souvent déclaré).

8.3.1 Première injection vaccinale

35,9% des patients suivis ont déclaré ressentir au moins un effet secondaire systémique lors de la deuxième injection vaccinale.

Nous calculons un Chi-2 théorique de 0,01758153. Nous avons donc un Chi-2 théorique inférieur au Chi-2 critique. Nous ne pouvons donc pas conclure sur le lien éventuel entre fréquence d'au moins un effet secondaire systémique et taux d'anticorps circulant lors de la première injection vaccinale.

Concernant la fréquence de la fatigue dans notre groupe de patients, nous calculons un Chi-2 théorique de 0,6244488. Nous avons donc là aussi un Chi-2 théorique inférieur au Chi-2 critique. Nous ne pouvons donc pas conclure sur le lien éventuel entre fréquence de la fatigue et taux d'anticorps circulant.

8.3.2 Deuxième injection vaccinale

Concernant la deuxième injection vaccinale, nous calculons un Chi-2 théorique de 0,3282732 pour la présence d'au moins un effet secondaire systémique.

Le Chi-2 théorique concernant la fréquence de la fatigue est de 0,04048688.

Nous avons donc dans les deux cas un Chi-2 théorique inférieur au Chi-2 critique. Nous ne pouvons donc pas conclure sur la présence d'un éventuel lien entre fréquence des effets secondaires systémiques et taux d'anticorps circulant.

8.4 Conclusion

Dans tous les tests du Chi-2 d'indépendance réalisés, nous avons un Chi-2 théorique inférieur au Chi-2 critique. Nous ne pouvons donc pas établir de supposé lien entre fréquence des effets secondaires, qu'ils soient locaux ou systémiques, et les taux d'anticorps circulant.

En fait, il n'y a pas de lien (avec une probabilité de 95%) entre par exemple une douleur au bras suite à la vaccination et/ou une fièvre pendant deux ou trois jours après la vaccination et les taux d'anticorps circulant.

9. Limites de l'interprétation des résultats

Tous les résultats obtenus sont intéressants, et ce, pour plusieurs raisons. Il faut néanmoins garder en tête certaines limites :

- Pour certains effets secondaires, il y a un faible nombre de patients. Il y a donc un problème de représentativité.
- Les effets secondaires recueillis par les patients sont très subjectifs et sont autoévalués (exception faite de la fièvre). Quelle est la différence entre une myalgie intense et une myalgie très intense ?
- Peu de patients ont rendu leurs fiches, ce qui a compliqué et rallongé la récupération des résultats. On pourrait de plus penser que les résultats obtenus par téléphone sont moins fiables que ceux obtenus par fiche. En effet les résultats obtenus par téléphone ont été obtenus pour certains, plusieurs semaines après les vaccinations. Les patients ne se souviennent pas forcément en détails des effets secondaires. Enfin, on peut supposer que les patients qui ont rendu leurs fiches font preuve d'un intérêt supplémentaire à l'étude clinique.

10. Conclusions

A l'issue de cette étude, il est possible de faire plusieurs constats.

- Les patients transplantés rénaux sont une population de patients à risque d'évolution vers une forme grave de la covid-19 et de décès supérieurs à la moyenne. Ce risque supplémentaire ne semble pas être lié à la transplantation ou aux traitements immunosuppresseurs en eux-mêmes mais au fait que les patients transplantés souffrent généralement d'un grand nombre de comorbidités (diabète et hypertension artérielle notamment).
- Chez les patients transplantés rénaux, le taux d'anticorps post-vaccination est bien plus faible que dans la population générale. Il semblerait que ce faible taux d'anticorps soit principalement dû aux traitements immunosuppresseurs de ces patients.
- Les vaccins à ARN messenger constituent une nouvelle thérapeutique qui semble bien engagée pour prendre de plus en plus d'ampleur à l'avenir. Depuis le début de l'année 2022, deux nouveaux médicaments exploitant la technologie de l'ARN messenger sont disponibles en officine Française (Givlaari et Waylivra). De plus, Il est probable que cette technologie soit le pilier de développement de nouvelles thérapeutiques (médicaments et vaccins) tout au long de cette décennie.
- Le bénéfice de la vaccination l'emporte aujourd'hui sur les risques encourus. Les effets secondaires s'avèrent majoritairement mineurs et peu durables, que ce soit pour la population générale que pour les immunodéprimés.
- La troisième dose améliore la couverture vaccinale, tant pour la population générale que pour les transplantés rénaux. Ces derniers semblent être un public « prioritaire » du fait de leurs nombreuses comorbidités et réponse immunitaire plus faible.
- Les patients ayant souffert d'effets secondaires locaux ou systémiques ne semblent pas bénéficier d'un taux d'anticorps supérieur à la moyenne des patients transplantés.

Annexes

Questionnaire pour évaluer la tolérance de la première injection vaccinale anti-COVID 19 chez les patients transplantés rénaux

Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : / /

Nom du vaccin : _____ Date vaccination : / /

Injection : ☐ première ☐ seconde

Lieu de vaccination

☐ CHU ☐ Autre service de néphrologie ☐ Centre de vaccination ☐ Pharmacie ☐ Cabinet médical

☐ Autre : si oui lequel

Signes locaux (au point d'injection)

- Douleur ☐ non ☐ oui
- Chaleur ☐ non ☐ oui
- Gonflement ☐ non ☐ oui

Signes généraux :

- Fièvre : ☐ non ☐ 38-38,4°C ☐ 38,5-38,9°C ☐ 38,9-40,0°C ☐ > 40,0°C
- Fatigue : ☐ non ☐ peu intense ☒ intense ☐ très intense
- Maux de têtes : ☐ non ☐ peu intenses ☒ intenses ☐ très intenses
- Douleurs musculaires : ☐ non ☐ peu intenses ☒ intenses ☐ très intenses
- Douleurs articulaires : ☐ non ☐ peu intenses ☐ très intenses
- Frissons : ☐ non ☐ peu intenses ☒ intenses ☐ très intenses
- Vomissements : ☐ non ☐ une fois ☐ plusieurs fois
- Diarrhée : ☐ non ☐ une fois ☐ plusieurs fois

Annexe 1 : fiche questionnaire remise au patient et rendue lors d'une visite de consultation au
CHRU

Effets secondaires locaux, première injection vaccinale :

Effectifs observés :

	Effets indésirables locaux +	Effets indésirables locaux -	Total
Sérologie +	68	63	131
Sérologie -	137	106	243
Total	205	169	374

Effectifs théoriques :

	Effets indésirables locaux +	Effets indésirables locaux -	Total
Sérologie +	71,8048128	59,1951872	131
Sérologie -	133,195187	109,804813	243
Total	205	169	374

Chi-2 critique = 3,841458821

Chi-2 théorique = 0,407291143

Effets secondaires locaux, deuxième injection vaccinale :

Effectifs observés :

	Effets indésirables locaux +	Effets indésirables locaux -	Total
Sérologie +	64	67	131
Sérologie -	130	113	243
Total	194	180	374

Effectifs théoriques :

	Effets indésirables locaux +	Effets indésirables locaux -	Total
Sérologie +	67,9518717	63,0481283	131
Sérologie -	126,048128	116,951872	243
Total	194	180	374

Chi-2 théorique = 0,391277445

Effets secondaires systémiques, première injection vaccinale :

Effectifs observés :

	Effets indésirables systémiques +	Effets indésirables systémiques -	Total
Sérologie +	47	84	131
Sérologie -	59	184	243
Total	106	268	374

Effectifs théoriques :

	Effets indésirables systémiques +	Effets indésirables systémiques -	Total
Sérologie +	37,1283422	93,8716578	131
Sérologie -	68,8716578	174,128342	243
Total	106	268	374

Chi-2 théorique = 0,017581532

Fatigue, première injection vaccinale :

Effectifs observés :

	Fatigue +	Fatigue -	Total
Sérologie +	27	104	131
Sérologie -	45	198	243
Total	72	302	374

Effectifs théoriques :

	Fatigue +	Fatigue -	Total
Sérologie +	25,2192513	105,780749	131
Sérologie -	46,7807487	196,219251	243
Total	72	302	374

Chi-2 théorique = 0,624448779

Effets secondaires systémiques, deuxième injection vaccinale :

Effectifs observés :

	Effets indésirables systémiques +	Effets indésirables systémiques -	Total
Sérologie +	43	88	131
Sérologie -	68	175	243
Total	111	263	374

Effectifs théoriques :

	Effets indésirables systémiques +	Effets indésirables systémiques -	
Sérologie +	38,8796791	92,1203209	131
Sérologie -	72,1203209	170,879679	243
Total	111	263	374

Chi-2 théorique = 0,328273195

Fatigue, deuxième injection vaccinale :

Effectifs observés :

	Fatigue +	Fatigue -	Total
Sérologie +	35	96	131
Sérologie -	43	200	243
Total	78	296	374

Effectifs théoriques :

	Fatigue +	Fatigue -	Total
Sérologie +	27,3208556	103,679144	131
Sérologie -	50,6791444	192,320856	243
Total	78	296	374

Chi-2 théorique = 0,040486879

Annexe II : calculs des tests du Chi-2

Bibliographie :

1. Al-Aalim AM, Hamad MA, AL-Iedani AA. Some insights of novel COVID 19 virus: structure, pathogenicity and immunity aspects. Iraqi J Vet Sci [Internet]. 1 avr 2020 [cité 1 août 2021];34(2):287-93. Disponible sur: https://vetmedmosul.com/article_164533_92357af6945ac7d261216d30021533c6.pdf
2. Juckel D, Dubuisson J, Belouzard S. Les coronavirus, ennemis incertains. médecine/sciences [Internet]. 1 juin 2020 [cité 1 août 2021];36(6-7):633-41. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2020/06/msc200147/msc200147.html>
3. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. Cells [Internet]. 6 avr 2021 [cité 1 août 2021];10(4):821. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8067447/>
4. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. J Clin Pathol [Internet]. 1 juill 2020 [cité 1 août 2021];73(7):366-9. Disponible sur: <https://jcp.bmj.com/content/73/7/366>
5. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. J Med Virol [Internet]. 2021 [cité 1 août 2021];93(1):275-99. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26254>
6. Kaur M, Sharma A, Kumar S, Singh G, Barnwal RP. SARS-CoV-2: Insights into its structural intricacies and functional aspects for drug and vaccine development. Int J Biol Macromol [Internet]. 15 mai 2021 [cité 1 août 2021];179:45-60. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813021005109>
7. Enzyme de conversion de l'angiotensine 2. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 1 août 2021]. Disponible sur:

https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Enzyme_de_conversion_de_l%27angiotensine_2&oldid=182631515

8. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. J Biol Chem [Internet]. 11 sept 2020 [cité 15 août 2021];295(37):12910-34. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925817499546>
9. Sanyal S. How SARS-CoV-2 (COVID-19) spreads within infected hosts — what we know so far. Emerg Top Life Sci [Internet]. 11 déc 2020 [cité 15 août 2021];4(4):383-90. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7733667/>
10. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. Rev Médecine Interne [Internet]. 1 juin 2020 [cité 5 sept 2021];41(6):375-89. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866320301648>
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell [Internet]. 16 avr 2020 [cité 4 avr 2022];181(2):271-280.e8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294>
12. Vaccin - Spikevax (Moderna) - ANSM [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/covid-19-vaccine-moderna>
13. Bertholom C. Les vaccins Covid-19 : où en est-on ? Option/Bio [Internet]. 1 janv 2021 [cité 5 sept 2021];32(627):18-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0992594521000192>
14. Découverte de l'ARN messager, en 1961 [Internet]. Institut Pasteur. 2021 [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/decouverte-arn-messenger-1961>
15. ONPATTRO (patisiran) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912140/fr/onpattro-patisiran

16. Médicament ONPATTRO 2MG/ML PERF FL5ML 1 - Infos médicaments [Internet].
[cité 2 avr 2022]. Disponible sur:
<https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=542292&p=r00ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYbAAAAAAMJXBAGAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEBW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvbGFuZy9TdHJpbmc7TAACc2VxAH4AAxhwAAhGVAAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUI MTEVSdAAWODEyNDQyNzI4MTM3Mjg3MTE5ODk4ND==>
17. Galibert F. Les vaccins à ARN anti-COVID-19. Bull Acad Natl Med [Internet]. mars 2021 [cité 5 sept 2021];205(3):199-202. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7796673/>
18. Suzuki Y, Ishihara H. Difference in the lipid nanoparticle technology employed in three approved siRNA (Patisiran) and mRNA (COVID-19 vaccine) drugs. Drug Metab Pharmacokinet [Internet]. 10 oct 2021 [cité 10 oct 2021];100424. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1347436721000458>
19. Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, Verbeke R, Kersten G, Jiskoot W, et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. Int J Pharm [Internet]. mai 2021 [cité 25 juill 2021];601:120586. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517321003914>
20. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov [Internet]. avr 2018 [cité 10 oct 2021];17(4):261-79. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrd.2017.243>
21. Hassett KJ, Benenato KE, Jacquinet E, Lee A, Woods A, Yuzhakov O, et al. Optimization of Lipid Nanoparticles for Intramuscular Administration of mRNA Vaccines. Mol Ther - Nucleic Acids [Internet]. 15 avr 2019 [cité 2 oct 2021];15:1-11. Disponible sur:
[https://www.cell.com/molecular-therapy-family/nucleic-acids/abstract/S2162-2531\(19\)30017-4](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/nucleic-acids/abstract/S2162-2531(19)30017-4)
22. Calina D, Hernández AF, Hartung T, Egorov AM, Izotov BN, Nikolouzakakis TK, et al. Challenges and Scientific Prospects of the Newest Generation of mRNA-Based Vaccines against SARS-CoV-2. Life [Internet]. 31 août 2021 [cité 3 oct 2021];11(9):907. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8467884/>

23. Sabnis S, Kumarasinghe ES, Salerno T, Mihai C, Ketova T, Senn JJ, et al. A Novel Amino Lipid Series for mRNA Delivery: Improved Endosomal Escape and Sustained Pharmacology and Safety in Non-human Primates. *Mol Ther* [Internet]. 6 juin 2018 [cité 10 oct 2021];26(6):1509-19. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525001618301187>
24. Technologie des adjuvants de vaccins [Internet]. SEPPIC. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.seppic.com/fr/technologies/adjuvants-vaccins>
25. EMA. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
26. COVID-19 VV : vaccins à vecteur viral contre la COVID-19 - Vaccins - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/covid-19-vv-vaccins-a-vecteur-viral-contre-la-covid-19/>
27. Sakurai F, Tachibana M, Mizuguchi H. Adenovirus vector-based vaccine for infectious diseases. *Drug Metab Pharmacokinet* [Internet]. 1 févr. 2022 [cité 28 janv 2022];42:100432. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1347436721000537>
28. Hasanpourghadi M, Novikov M, Ertl HCJ. COVID-19 Vaccines Based on Adenovirus Vectors. *Trends Biochem Sci* [Internet]. 1 mai 2021 [cité 28 janv 2022];46(5):429-30. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968000421000475>
29. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>
30. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 30 avr 2020 [cité 6 mars 2022];382(18):1708-20. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>

31. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* [Internet]. 11 juin 2020 [cité 6 mars 2022];382(24):2372-4. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2010419>
32. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, et al. Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 déc. 2021 [cité 6 mars 2022];73(11):e4090-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1097>
33. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int* [Internet]. 1 juin 2020 [cité 6 mars 2022];97(6):1076-82. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253820303616>
34. Jering KS, McGrath MM, Mc Causland FR, Claggett B, Cunningham JW, Solomon SD. Excess mortality in solid organ transplant recipients hospitalized with COVID-19: A large-scale comparison of SOT recipients hospitalized with or without COVID-19. *Clin Transplant* [Internet]. 2022 [cité 3 mars 2022];36(1):e14492. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ctr.14492>
35. Chavarot N, Gueguen J, Bonnet G, Jdidou M, Trimaille A, Burger C, et al. COVID-19 severity in kidney transplant recipients is similar to nontransplant patients with similar comorbidities. *Am J Transplant* [Internet]. 2021 [cité 3 mars 2022];21(3):1285-94. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.16416>
36. Baden LR, Sahly HME, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 30 déc. 2020 [cité 25 juill 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2035389>
37. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. 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. *The Lancet* [Internet]. 19 déc. 2020 [cité 5 mars 2022];396(10267):1979-93. Disponible sur: <https://www.thelancet.com/article/S0140-67362032466-1/fulltext#seccesstitle150>

38. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 17 déc. 2020 [cité 11 mars 2022];383(25):2427-38. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>
39. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 12 nov 2020 [cité 11 mars 2022];383(20):1920-31. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>
40. Danese E, Montagnana M, Salvagno G, Gelati M, Peserico D, Pighi L, et al. Comparison of five commercial anti-SARS-CoV-2 total antibodies and IgG immunoassays after vaccination with BNT162b2 mRNA. *J Med Biochem*. 25 avr 2021;40:335-40.
41. brochure_Isn_sars_cov-2_igg_fr_082020_0(1).pdf.
42. Danthu C, Hantz S, Dahlem A, Duval M, Ba B, Guibbert M, et al. Humoral Response after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in a Cohort of Hemodialysis Patients and Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1 sept 2021 [cité 11 mars 2022];32(9):2153-8. Disponible sur: <https://jasn.asnjournals.org/content/32/9/2153>
43. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* [Internet]. 4 mai 2021 [cité 11 mars 2022];325(17):1784-6. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4385>
44. dgs_urgent_n43_vaccination_modalites_d_administration_des_rappels.pdf.
45. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* [Internet]. 12 août 2021 [cité 11 mars 2022];385(7):661-2. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2108861>
46. Del Bello A, Abravanel F, Marion O, Couat C, Esposito L, Lavayssière L, et al. Efficiency of a boost with a third dose of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA-based vaccines in solid

organ transplant recipients. Am J Transplant [Internet]. 2022 [cité 11 mars 2022];22(1):322-3. Disponible sur:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.16775>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21505255**

N° Thèse : **25**

Nom et Prénom : **TESSIER Denis**

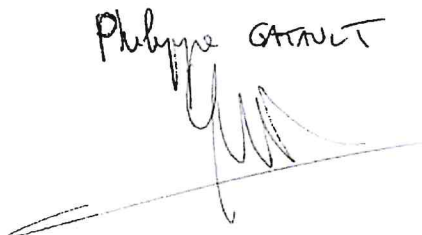
Sujet : **Vaccination anti covid-19 chez les patients transplantés rénaux au CHRU de Tours :
déploiement, sécurité et efficacité**

Tours, le : **16/05/2023**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Mélanie Bouvin-Pley



Philippe GARNIER


**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



