

## COVID LONG CHEZ DES INDIVIDUS INFECTÉS MALGRÉ LE VACCIN ET EFFET DU VACCIN SUR LES SYMPTÔMES

Dans les mois qui ont suivi la vague initiale de Covid, les cliniciens ont constaté et décrit, chez une proportion élevée de patients, des symptômes et signes résiduels touchant différents systèmes (symptômes systémiques et respiratoires en particulier, «Covid long» ou «post Acute Sequelae of COVID» (PASC)) dans les semaines et les mois suivant la phase aiguë d'une infection à SARS-CoV-2, avec le potentiel d'affecter négativement de manière significative l'état de santé de la population. Avec le passage de nouvelles vagues de Covid dues à la succession de variants préoccupants, se posent de nombreuses questions: les variants préoccupants (en particulier Omicron et dérivés) sont-ils suivis d'une même incidence de Covid long que le variant initial? Une infection par SARS-CoV-2 après une vaccination (breakthrough infection, BTI) est-elle suivie d'une même incidence de Covid long qu'une infection chez un patient non immun? Quel est l'effet d'une vaccination chez un patient présentant des symptômes de Covid long? Les deux études mentionnées dans cet article nous informent de manière substantielle sur la relation entre immunité et risque de Covid long. Elles contribuent ainsi à l'évaluation du rôle des vaccins dans la prévention de la troisième composante de l'impact de santé publique du Covid, après la mortalité et la surcharge du système de santé. Les auteurs de la première étude utilisent les bases de données nationales de santé de l'US Department of Veterans Affairs pour construire une cohorte de 33940 individus avec BTI et de divers groupes de contrôle, sans évidence d'infection par SARS-CoV-2: contemporains (n = 4983491),

historiques (n = 5785273) et vaccinés (n = 2566369). Avec six mois de suivi, ils montrent qu'au-delà de trente jours de maladie, par comparaison avec les contrôles contemporains, les individus avec BTI présentaient un risque accru de décès (rapport de risque (hazard ratio) (HR) = 1,75; IC 95%: 1,59-1,93) et de séquelles post-aiguës incidentes (Covid long, HR = 1,50; IC 95%: 1,46-1,54), incluant des manifestations cardiovasculaires, gastro-intestinales, rénales, psychiatriques, métaboliques, musculosquelettiques, neurologiques, ainsi que des troubles de la coagulation et hématologiques. Les résultats étaient semblables avec les contrôles historiques et vaccinés non infectés. En comparaison avec les individus infectés par SARS-CoV-2 sans vaccination préalable (n = 113474), les individus avec BTI présentaient un risque diminué de décès (HR = 0,66; IC 95%: 0,58-0,74) et de Covid long (HR = 0,85; IC 95%: 0,82-0,89). Ces résultats suggèrent que la vaccination avant l'infection confère une protection seulement partielle durant la phase subaiguë de la maladie et, par conséquent, se reposer sur la vaccination comme seule stratégie pourrait être insuffisant pour réduire les conséquences à long terme de l'infection par SARS-CoV-2. Les auteurs soulignent le besoin d'une optimisation continue des stratégies pour prévenir les infections malgré la vaccination et des soins de l'infection au stade subaigu si elle se produit malgré la vaccination. La deuxième publication exploite les données récoltées dans une étude de cohorte observationnelle consacrée au Covid-19 (Office for National Statistics COVID-19 Infection Survey) de la population résidant en Grande-Bretagne. Son objectif était d'estimer une

association entre la vaccination et les symptômes de Covid chez des adultes avec infection par SARS-CoV-2 avant la vaccination. Elle incluait 28356 participants de cette cohorte, âgés de 18 à 69 ans, ayant reçu au moins une dose d'un vaccin Covid à vecteur adénoviral ou à ARNm après avoir eu un test positif pour SARS-CoV-2. L'endpoint principal était la présence de symptômes de Covid long au moins douze semaines après l'infection pendant une période de suivi allant du 3 février au 5 septembre 2021. Les résultats étaient les suivants: l'âge moyen des participants était de 46 ans, 55,6% (n = 15 760) étaient des femmes et 88,7% (n = 25141) étaient d'ethnicité blanche. Le suivi médian était de 141 jours depuis la première vaccination (tous les participants) et 67 jours depuis la seconde dose de vaccin (83,8% des participants); 6729 participants (23,7%) rapportaient des symptômes de Covid long de sévérité quelconque au moins une fois durant le suivi. Une première dose de vaccin était associée à une baisse initiale de 12,8% (IC 95%: de -18,6% à -6,6%; P < 0,001) du risque de Covid long avec, par la suite, des données compatibles avec une augmentation ou une diminution du risque de Covid long de 0,3% par semaine (IC 95%: de -0,6% à 1,2% par semaine; P = 0,51). Une seconde dose était associée à une baisse initiale de 8,8% (IC 95%: de -14,1% à -3,1%; p = 0,003) du risque de Covid long avec, par la suite, des données compatibles avec une diminution continue du risque de Covid long de 0,8% par semaine (IC 95%: de -1,2% à -0,4% par semaine; p < 0,001). Il n'y avait pas d'hétérogénéité dans les associations entre vaccination et Covid long quels que soient les caractéristiques sociodémogra-

phiques, l'état de santé, l'hospitalisation avec Covid-19, le type de vaccin (à vecteur d'adénovirus ou à ARNm) et le temps écoulé entre l'infection à SARS-CoV-2 et la vaccination. Les auteurs en concluent que la probabilité d'observer des symptômes de Covid long décroît transitoirement après une première dose de vaccin Covid-19 et que cet effet est répété, mais plus soutenu, après une seconde dose, au moins lors d'un suivi médian de 67 jours, contribuant ainsi à limiter l'impact du Covid long sur la population. Un suivi plus long serait évidemment souhaitable. **Commentaire:** Il y a un an et demi, beaucoup d'entre nous ont rêvé, à la suite de la publication de l'efficacité initiale élevée des vaccins à ARNm contre un Covid clinique, qu'ils seraient également efficaces pour réduire la transmission et limiter les séquelles du Covid. La décroissance relativement rapide des taux d'anticorps et la survenue des variants d'échappement immunitaire ont produit un tableau en demi-teinte. Il en va de même concernant la relation entre vaccins et Covid long, comme le montrent les deux publications mentionnées. Les résultats de la première étude ont été jugés décevants, avec un HR de 0,85 pour la survenue d'un Covid long après infection malgré un vaccin, comparé à une infection chez un non vacciné (donc une réduction du risque de Covid long de 15% environ). Cependant, si l'on regarde la protection contre différents symptômes, on constate un effet protecteur nettement plus marqué (HR aux environ de 0,5) pour des symptômes parmi les plus spécifiques du post-Covid (symptômes pulmonaires, fatigue, troubles de la coagulation, troubles rénaux), tandis

que l'effet est moins marqué en particulier pour des symptômes fréquents et relativement peu spécifiques, comme les problèmes de santé mentale, gastro-intestinaux et cardio-vasculaires. En tout état de cause, les auteurs calculent une réduction de l'excès de symptômes liés au Covid long de 10 à 100 pour mille selon le symptôme et la sévérité de l'infection aiguë. La deuxième étude met en évidence le fait qu'après un Covid suivi de symptômes de Covid long, une première dose de vaccin réduit de manière transitoire la prévalence des symptômes de Covid long, tandis qu'une deuxième dose semble, dans la limite du suivi, induire une réduction plus durable. Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse que le vaccin est capable de

corriger un processus immuno-pathogénétique induit par l'infection par le SARS-CoV-2. Cette observation importante d'un rôle thérapeutique d'un vaccin conçu pour prévenir l'infection est à poursuivre sur une durée plus longue et à confirmer par une étude indépendante. Une étude des mécanismes de cette amélioration serait également d'un intérêt fondamental pour la compréhension du Covid long. Ensemble, ces résultats suggèrent que la vaccination contre le Covid a le potentiel de réduire la prévalence de Covid long et ceci par les effets cumulatifs suivants: en réduisant le risque a) de présenter des symptômes persistants de Covid long chez ceux qui en ont déjà lorsqu'ils sont vaccinés, mais aussi b) de développer des symptômes de Covid long en

cas de Covid acquis malgré la vaccination; c) d'être infecté en premier lieu et d) de transmettre le virus après infection. Même si tous ces effets ne sont que partiels, cumulativement leur impact sur les différentes issues adverses de l'infection par SARS-CoV-2, dont le Covid long, est substantiel. Ceci est probablement vrai quel que soit le variant dans la mesure où l'échappement immunitaire est relatif et où un taux d'anticorps plus élevé protège relativement mieux même des variants les plus récents. On peut, sans grand risque de se tromper, parier qu'un surcroît d'immunité après une dose de rappel supplémentaire se traduirait, à l'automne prochain, par une réduction du risque de mortalité, d'hospitalisation et de Covid long en cas d'infection. Il est donc regret-

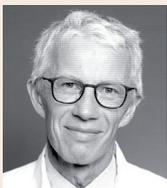
table d'avoir laissé périmer des stocks de vaccins plutôt que d'en avoir encouragé l'administration jusqu'à une quatrième dose à l'ensemble des populations à risque de Covid sévère.

#### Pascal Meylan

Professeur honoraire  
Faculté de biologie et de médecine  
Université de Lausanne, 1015 Lausanne  
pascal.meylan@unil.ch

- Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022 May 25. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0.
- Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ.* 2022 May 18;377:e069676. doi: 10.1136/bmj-2021-069676.

#### CARTE BLANCHE



#### Pr Christophe Luthy

Service de médecine interne  
et de réadaptation de Beau-Séjour  
Hôpitaux universitaires de Genève  
1211 Genève 14  
christophe.luthy@hcuge.ch

#### LA MÉDECINE NE VAUT RIEN, RIEN NE VAUT LA MÉDECINE

La médecine ne vaut rien. La médecine est incapable de changer le monde ni le monde qui est en nous. La médecine ne permet pas de contrer les puissances meurtrières, de soutenir les peuples qui subissent les tyrannies les plus infâmes, de stopper la course vers des cataclysmes environnementaux. La médecine s'avère inapte face à d'innombrables inégalités: apporter de l'eau dans les régions où elle manque, parer à la dénutrition, se

prémunir face à l'obésité et se débarrasser de la malbouffe. La médecine est impuissante pour bousculer un ordre où la finance décide de la valeur de la plupart des choses. La médecine n'est pas compétente de rendre bons les méchants. Ceux qui nous aiment peuvent nous trahir ou nous tuer. On escroque les assurances. Les drames quotidiens et les violences continuent. Alzheimer et le cancer sont deux mots qui continuent à faire des malheurs. Des trains déraillent, la tôle tranche des corps vivants. Des individus mendient dans la rue avec des enfants dans les bras. La solitude des individus demeure endémique. La médecine ne garantit pas la juste distribution de l'aspirine, des antibiotiques ou des vaccins par exemple. La médecine n'empêche pas les ressentiments, les jalousies, la haine, la vengeance ni les passions tristes qui dépravent nos esprits. La médecine ne parvient pas à nous protéger contre toutes les laideurs du monde. Toutes ces choses nous cernent, nous pénètrent parfois et avilissent nos cœurs. En somme, la médecine ne peut (presque) rien contre le fait que vivre fait mal.

A contrario, plusieurs éléments se révèlent d'une incroyable force. Il arrive que les valeurs éthiques de la médecine aiguisent notre refus d'un monde où nos cœurs sont aussi formatés que nos âmes. Il arrive que la médecine réanime notre envie d'être libres, le désir de rêver, le souhait de redonner des couleurs au monde. Il arrive que la médecine exalte notre goût de l'impossible lorsque plus rien ne semble pouvoir être attendu. Il arrive que la médecine ajoute des joies, de l'appétit pour la vie et du courage. Il arrive que la médecine repousse les handicaps et la mort. Il arrive que la médecine nous permette de mieux comprendre le chemin emprunté et les options qui sont devant nous. La médecine nous permet de mieux comprendre les individus et le monde. Elle nous permet d'apprécier la beauté des choses simples et la complexité de la vie. Il existe tant de pardons qui ne s'expriment pas, tant d'envies de détruire qui se doublent d'immenses désirs d'aimer ou d'être aimés. La médecine peut aussi défendre les droits des individus, leurs droits à faire triompher leurs souhaits et de respecter leurs légèretés, leurs

droits d'exprimer de la tristesse ou de la terreur. La médecine donne un accès au soulagement pour celui qui respire difficilement ou pour celui dont les articulations sont douloureuses. Des mains s'appuient sur les avant-bras et font circuler la chaleur. Des yeux caressent lorsqu'on sent l'abîme ou que les larmes surviennent car on ressent le sens du mot chagrin, l'âcre ou le sale. La médecine nous permet d'approcher la plupart des choses qui sont dans notre monde et que nous ignorons ou que nous ne savons pas voir. La médecine nous permet de faire reculer des ombres, les colères qui grondent, les effets de la fureur des hommes, jusqu'à certains des effets secondaires de la nature qui se dérègle. Le mal commet toujours d'inqualifiables dommages collatéraux. La médecine ne vaut peut-être pas grand-chose comparativement aux bouleversements du monde, mais peu de choses valent autant que la médecine.