



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION

Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2

Vaccination prioritaire de l'entourage des personnes immunodéprimées contre le SARS-Cov-2

Validé par le Collège le 29 avril 2021

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 Vaccination prioritaire de l'entourage des personnes immunodéprimées contre le SARS-Cov-2
Méthode de travail	Revue de la littérature
Objectif(s)	
Cibles concernées	Pouvoirs publics
Demandeur	Direction Générale de la Santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Sophie Tchakamian
Recherche documentaire	Marina Rennesson, Sylvie Lascols
Auteurs	Olivier Epaulard, Jean-Daniel Lelièvre, Sophie Tchakamian
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 29 avril 2021
Actualisation	
Autres formats	

Sommaire

Recommandations	4
1. Contexte	6
2. Impact de la Covid-19 chez les personnes immunodéprimées	7
3. Réponses adaptatives au SARS-CoV2	8
4. Réponses vaccinales chez les immunodéprimés	9
5. Synthèse des données sur l'efficacité des vaccins anti-SARS-CoV-2 chez les personnes immunodéprimées	10
6. Résumé des données sur l'efficacité des vaccins contre le SARS-CoV-2 sur la transmission	25
6.1. Arguments en modèle animal	25
6.2. Infections asymptomatiques chez les sujets vaccinés	25
6.3. Efficacité sur les formes asymptomatiques dans les études post-AMM	26
6.4. Impact sur le niveau de charge virale nasopharyngée	26
6.4.1. Vaccin Pfizer-BioNTech	26
6.4.2. Vaccin AstraZeneca	27
6.4.3. Vaccin Janssen	27
6.5. Impact sur l'incidence de l'infection autour des personnes vaccinées	27
7. Stratégies de « cocooning » vaccinal autour des immunodéprimés	28
8. Position des autres NITAGs/Pays sur les stratégies de vaccination contre la Covid-19 ou de « cocooning » chez les immunodéprimés (cf. annexe 1)	29
9. Estimation du nombre de personnes concernées par ces recommandations	30
Table des annexes	31
Références bibliographiques	51

Recommandations

La HAS rappelle que les personnes immunodéprimées, chez qui le risque de forme grave et de décès par la Covid-19 est important, doivent être vaccinées de façon prioritaire contre le SARS-CoV-2.

Cependant, du fait même de leur immunodépression, leur réponse immunitaire à la vaccination étant souvent diminuée rendant cette vaccination moins efficace, la HAS recommande qu'une stratégie de « cocooning » (vaccination de l'entourage) soit mise en place autour des personnes immunodéprimées adultes et enfants.

Les données actuelles concernant la réponse vaccinale de ces patients sont parcellaires. Il semble toutefois que cette stratégie de « cocooning » doit cibler actuellement en priorité :

- les personnes transplantées d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques,
- les personnes sous chimiothérapie lymphopénisante,
- les personnes recevant un traitement par anti-CD20
- les personnes dialysées chroniques.

Au cas par cas, les personnes sous immunosuppresseurs ne relevant pas de ces catégories ou porteuses d'un déficit immunitaire primitif devront être également concernées après avis spécialisé.

L'entourage des personnes immunodéprimées à vacciner est représenté par l'ensemble des personnes vivant sous le même toit qu'un sujet de la liste ci-dessus et des personnes contribuant à sa prise en charge (personnels de santé, aides à domicile, auxiliaires de vie, etc.) et des personnes susceptibles d'en assurer la garde (assistante maternelle, famille, garde-malade, etc.). Ces personnes doivent être considérées dès lors comme prioritaires à la vaccination contre la Covid-19 et être vaccinées le plus tôt possible et préférentiellement dans le même cercle que les personnes immunodéprimées dont ils sont proches.

Les vaccins à ARN et le vaccin Janssen, dont l'impact sur la transmission apparaît plus important selon les données actuelles, devraient être privilégiés dans cette indication¹.

L'entourage des personnes immunodéprimées, fratrie ou enfant, de moins de 16 ans devra être vacciné dès que les autorisations de mise sur le marché le permettront.

La stratégie de « cocooning » s'inscrit pleinement dans la campagne de vaccination menée selon la stratégie définie par la HAS et doit être menée en complémentarité du maintien des

¹ Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Avis du 6 avril 2021 : élargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-Covid-19. Paris: COSV; 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_6_avril_2021pdf.pdf

mesures barrières et de distanciation physique pour lutter efficacement contre l'épidémie par le SARS-CoV-2.

Cet avis est susceptible d'évoluer en fonction des données à venir, notamment d'immunogénicité.

1. Contexte

L'immunodépression est un état secondaire à un processus pathologique ou à l'utilisation de thérapeutiques immunosuppressives. Il convient de parler d'immunodépressions au pluriel tant les conséquences cliniques de ces états de diminution de la réponse immunitaire peuvent être variées. Il est ainsi important dans le contexte de la vaccination contre la COVID-19 de bien caractériser les anomalies qui prédisposent à des formes graves de la maladie de ceux associés à une mauvaise réponse immunitaire adaptative et donc dès lors à une réponse insuffisante à la vaccination. Ainsi, si un âge avancé est un facteur de COVID-19 sévère, cette gravité semble essentiellement liée à des anomalies de la réponse innée inflammatoire (1) et les données des essais cliniques ne montrent pas que l'âge avancé est un facteur de mauvaise réponse aux vaccins contre la Covid-19.

2. Impact de la Covid-19 chez les personnes immunodéprimées

Les personnes immunodéprimées sont plus à risque de formes graves de Covid-19 et de décès par Covid-19 (2). Des études suggèrent également que l'immunodépression est un facteur de risque indépendant de formes graves de Covid-19 et de décès, mais dont le rôle et l'importance restent à préciser en fonction des situations (3-7).

Les personnes transplantées d'organes sont celles dont le risque de forme grave est le plus élevé (RR > 3), même si le nombre de patients concernés dans chaque étude est limité (8-12).

Les autres situations à risque identifiées sont l'insuffisance rénale chronique qui a un impact important (RR > 2) sur les hospitalisations dans de nombreuses études (13-21) et qui apparaît moindre sur les décès à l'exception de l'insuffisance rénale chronique terminale (personnes dialysées et/ou en attente de transplantation) (4, 9-11, 22-28).

Le cancer est également un facteur de risque de décès de Covid-19, indépendamment de l'âge et du genre et dont l'influence globale apparaît variable dans les études (RR \approx 2), probablement selon le type de cancers et l'état d'immunodépression. Cette association semble en effet d'autant plus marquée qu'il s'agit d'un cancer récent et/ou en progression et/ou sous chimiothérapie (10, 24, 29, 30). Les personnes atteintes d'hémopathies malignes semblent encore plus à risque (11, 14, 23, 24).

De plus, certains traitements, comme les immunosuppresseurs anti-CD20 (par exemple le rituximab), semblent associés à un risque plus élevé d'hospitalisation et de décès (31-33).

3. Réponses adaptatives au SARS-CoV2

Afin de bien appréhender la question de la réponse à la vaccination, il est important de rappeler les acteurs en jeu dans la réponse adaptative contre le SARS-CoV2. Comme pour toute infection virale celle-ci met en jeu les lymphocytes B et T, CD4+ et CD8+. La réponse anticorps post infectieuse survient dans les 5 à 15 jours (34-37). Les résultats obtenus dans le modèle simiens ont mis en évidence l'importance de cette réponse dans la protection contre l'infection (38-40). Si la protection vaccinale précoce semble indépendante de la réponse anticorps, l'apparition d'une protection deux semaines après la première dose de vaccin survient à un moment où le titre d'anticorps est très faible voire nul (41, 42) - des éléments épidémiologiques permettent d'associer présence d'anticorps neutralisants et protection chez l'homme (43, 44). Par contre, les anticorps neutralisants ne sont pas associés à une réduction de la gravité de la maladie (35), et l'utilisation de plasma de convalescents a relativement peu d'impact sur l'évolution de la celle-ci (45, 46).

Des réponses lymphocytaires T spécifiques sont détectées après presque toutes les infections par le SARS CoV-2 (35, 47-49). On retrouve pour la réponse lymphocytaire T un large schéma d'immunodominance, où 8 à 9 antigènes sont nécessaires pour couvrir 80 % de la réponse (50). Si la réponse lymphocytaire T CD8 joue un rôle dans la protection dans le modèle simien (38), il semble que la réponse lymphocytaire T chez l'Homme impacte essentiellement la sévérité de la maladie (35, 48).

Ainsi ce sont bien les deux pans de la réponse adaptative qui sont déterminants contre l'infection SARS-CoV2 avec, comme attendu, un rôle plutôt protecteur contre l'infection de la réponse humorale et un impact sur la gravité de la maladie COVID-19 de la réponse cellulaire (51).

4. Réponses vaccinales chez les immunodéprimés

Les immunodépressions sont associées à un risque infectieux important variable selon le type d'immunodépression. Dès lors, il est recommandé que les sujets immunodéprimés soient vaccinés en suivant un calendrier vaccinal adapté à chaque déficit immunitaire. Les données disponibles concernant la réponse à la vaccination des personnes immunodéprimées sont très peu nombreuses. Globalement on peut considérer que le degré de l'immunodépression et surtout l'association d'une immunodépression lymphocytaire T et B sont associés à une mauvaise réponse vaccinale. Cela est observé notamment dans les transplantations d'organe solide (52), les greffes de moelle (53), les cas de proliférations lymphoïdes malignes (54), les pathologies tumorales en phase de traitement par chimiothérapies ou radiothérapies (55).

Le tableau est sans doute un peu plus complexe pour les sujets porteurs de pathologies auto-immunes ou inflammatoires et traités par immunosuppresseurs et notamment par biothérapies. Un traitement par glucocorticoïdes pendant ≥ 2 semaines à doses équivalentes à 15 mg/j est considéré comme immunosuppresseur, tout comme le méthotrexate (MTX) $\geq 0,4$ mg/kg/semaine, l'azathioprine $\geq 3,0$ mg/kg/jour ou la 6-mercaptopurine $\geq 1,5$ mg/kg/jour. Cependant, cette immunosuppression, ne s'associe pas forcément à une mauvaise réponse vaccinale (56). L'explosion récente du nombre de biothérapies ne permet pas d'avoir des données précises sur l'impact de leur utilisation sur la réponse vaccinale, qui peut d'ailleurs varier selon les vaccins (57). Il existe cependant un consensus clair sur l'effet suppressif du rituximab sur la réponse vaccinale notamment contre la grippe et le pneumocoque, ce qui explique le bien-fondé de la mise à jour du calendrier vaccinal avant l'administration de ce traitement (56). La réponse vaccinale peut être diminuée au cours de l'infection par le VIH mais essentiellement chez les patients ayant une maladie non contrôlée avec un taux de lymphocytes T CD4 bas (58). Les vaccins sont finalement inefficaces dans les déficits lymphocytaires T primitifs. Bien que la réponse humorale est par essence fortement diminuée chez les sujets porteurs d'un déficit humoral important (DICV et agammaglobulinémie), ces sujets sont protégés par l'utilisation d'une immunoprotection passive par immunoglobulines polyvalentes (59). D'autres conditions pathologiques peuvent s'accompagner d'un degré plus ou moins importante d'immunodépression. La réponse vaccinale notamment anti-hépatite B a largement été étudiée chez les insuffisants rénaux dialysés. L'insuffisance rénale entraîne un état d'immunosuppression multifactoriel conséquence d'un dysfonctionnement du système immunitaire inné et adaptatif, d'une inflammation chronique, d'un dysfonctionnement des cellules endothéliales et de l'urémie, s'associant à une mauvaise réponse vaccinale conduisant à adapter les schémas vaccinaux (60).

5. Synthèse des données sur l'efficacité des vaccins anti-SARS-CoV-2 chez les personnes immunodéprimées

La revue de la littérature au vendredi 23 avril 2021 a permis de retrouver 7 références sur l'efficacité des vaccins anti COVID-19 chez les sujets immunodéprimés publiées dans des revues à comité de lecture : 3 articles (61-63) et 3 lettres (64-66), ainsi que 7 références supplémentaires issues des bases de preprint (l'ensemble de ces références est résumé dans le tableau ci-dessous).

Les études publiées, parfois non comparatives, la plupart monocentriques, portent sur l'étude de la réponse humorale et parfois cellulaire de sujets immunodéprimés ayant été vaccinés le plus souvent avec des vaccins ARNm et, dans ce cadre, essentiellement avec le vaccin Pfizer. Elles concernent le plus souvent des sujets transplantés d'organes solides (62, 64-66), en particulier les greffés rénaux, mais également des patients hémodialysés chroniques (61) ou atteints de pathologies auto-immunes inflammatoires (63).

Si les premières données publiées montrent, dans l'ensemble des pathologies explorées, un retard et une diminution des réponses humorale et cellulaire chez les patients immunodéprimés par rapport à des sujets immunocompétents, les méthodes et les temps de mesure utilisés sont hétérogènes suivant les études et ne permettent pas de conclure formellement.

Cependant, l'ensemble des résultats disponibles sont concordants chez les sujets transplantés d'organes solides (transplantés rénaux le plus souvent) et ne concernent que les vaccins à ARNm :

- dans l'étude de Yi et al. (62), après dose unique (vaccins ARNm, aucun des patients transplantés rénal ou maintenus sous immunosuppression ne présentaient de réponse humorale (contrairement au groupe contrôle où tous les sujets ont présenté une réponse Ac),
- dans l'étude de Chavarot et al. (66), à J28 après 1 dose vaccinale (vaccins ARNm) (2/101 patients (2,0%) ont développé un pic d'Ac et une réponse T a été observée chez 2/40 patients (5%) à J28 et 7/23 patients (30,4%) 1 mois après la deuxième injection
- dans l'étude de Benotmane et al. (64), 26/242 (10,8%) patients avaient une sérologie positive à J28 après la 1ère dose de vaccin Moderna et pour les patients ayant présenté une séroconversion, la transplantation était plus ancienne, le traitement par immunosuppresseurs était moins lourd et leur fonction rénale était mieux préservée.

Par ailleurs, les premiers résultats chez les sujets sous hémodialyse chronique sont discordants et semblent plutôt en faveur d'une réponse immunitaire quasi-préservée, avec une séroconversion chez 22/26 (84,6 %) des sujets dialysés dans l'étude de Sattler et al. (67) et

54/56 (96 %) des sujets dialysés dans l'étude de Grupper et al. (61), 32/36 (88,9 %) des sujets dialysés au second prélèvement dans l'étude de Schrezenmeier et al. (68), avec toutefois, dans cette étude, un taux de séroconversion moindre au 1^{er} prélèvement de 55,6 % et avec une réponse T spécifique détectée chez 21/31 (67,7 %) de ces patients (contre 42/44 des témoins non dialysés) et enfin de 55/64 (86 %) dans l'étude d'Attias (soumise à publication). En revanche, l'étude de Simon et al. (69) montre une réponse humorale diminuée avec une des taux d'Ac nettement moins importants à 21 jours après la vaccination avec 2 doses de vaccin Pfizer (taux médian chez les patients dialysés de 171 U/ml versus 2 500 U/ml chez les témoins).

Chez les patients souffrant d'un cancer, l'étude d'Agha et al. (70) montre une absence de production d'Ac pour 46 % des patients atteints d'hémopathie maligne et pour 23 % des patients atteints de LLC - B, malgré le fait que près de 70 % de ces patients ne suivaient pas de traitement spécifique. Les résultats de l'étude de Monin-Aldama et al. (71) sont concordants et montrent après une dose, un taux de séroconversion de moins de 15 % chez les patients atteints d'une hémopathie maligne, de moins de 40 % chez les patients atteints de cancer solide (vs >90 % chez les témoins sains, $p < 0,001$). Une réponse cellulaire T est retrouvée chez 14/17 des sujets sains (82 %) à J21 post-vaccination, 22/31 patients avec cancer solide (71 %) et 9/18 (50 %) patients avec hémopathie maligne. Cependant, chez les patients atteints de cancer solide, le taux de séroconversion a augmenté à 95 % dans les 2 semaines suivant le rappel (après 2 doses) mais l'effectif de patients atteints d'un cancer hématologique ayant reçu une 2nd dose était trop faible pour conclure.

Enfin, concernant les traitements immunosuppresseurs, l'étude de Braun-Moscovici et al. (72) montre que chez des patients avec maladie rhumatismale inflammatoire auto-immune, 137/156 patients (88 %) ont présenté une réponse Ac et parmi les 19 (12 %) patients non répondeurs, 11 avaient été traités avec des agents de déplétion des lymphocytes B. L'étude de Kennedy et al. (73) sur l'impact de l'infliximab sur la réponse immunitaire à la vaccination par BNT162b2 ou ChAdOx1 nCoV-19, rapporte des concentrations moyennes géométriques d'Ac anti-SRAS-CoV-2 plus faibles chez les patients traités par infliximab que par vedolizumab, après BNT162b2 (6,0 U / mL [5,9] vs 28,8 U / mL [5,4] $P < 0,0001$) et ChAdOx1 nCoV-19 (4,7 U / mL [4,9] vs 13,8 U / mL [5,9] $P < 0,0001$). L'analyse multivariée (réalisée pour chaque vaccin séparément) montre que les concentrations d'Ac sont plus faibles chez les patients traités par infliximab versus vedolizumab : FC= 0,29 [IC95 % = 0,21, 0,40], $p < 0,0001$) pour le BNT162b2 et FC = 0,39 [IC95 % = 0,30, 0,51], $p < 0,0001$ pour le ChAdOx1 nCoV-19. Dans les deux modèles, un âge ≥ 60 ans, l'utilisation d'immunomodulateurs, une maladie de Crohn sous-jacente et un tabagisme sont associés à des concentrations d'Ac inférieures. A noter que les taux de séroconversion sont plus élevés après une dose unique (de l'un ou l'autre vaccin) chez les patients ayant déjà été infectés par le SARS-CoV-2 et après deux doses de vaccin BNT162b2.

Les données disponibles sur l'efficacité des vaccins anti-SARS-CoV-2 chez les patients immunodéprimés sont donc, à ce jour, très limitées et parcellaires. Elles concernent

essentiellement les vaccins à ARNm et ne couvrent pas l'ensemble des populations concernées par cet avis. Cependant, par extension, cet avis concerne ainsi d'autres populations immunodéprimées non évaluées à ce jour.

Pour les pathologies étudiées, la réponse immunitaire post-vaccinale est clairement diminuée chez les personnes transplantées d'organes solides, les patients avec hémopathie maligne et les patients traités par infliximab pour une pathologie rhumatismale auto-immune. Chez les patients sous dialyse chronique, les premiers résultats disponibles montrent, à l'inverse, le plus souvent, une réponse immunologique relativement préservée en termes de séroconversion mais avec des titres d'anticorps diminués et une réponse cellulaire T diminuée.

Il n'a pas été retrouvé de publications concernant d'autres populations immunodéprimées.

Il est également à noter qu'il n'existe pas, à ce jour, de données cliniques d'efficacité vaccinale pour les vaccins développés contre la Covid-19 chez les sujets immunodéprimés, du fait de la non-inclusion de cette population dans les essais cliniques de phase 3. En effet, ces essais ont inclus essentiellement des adultes plutôt jeunes et en bonne santé. Et, bien que les personnes ayant une infection à VIH traitée et stable n'en ont pas été exclus pour les vaccins à ARNm (Pfizer et Moderna), les données spécifiques sur l'innocuité et l'efficacité de ces vaccins dans cette population sont encore limitées.

Aussi l'ensemble des résultats nécessitent d'être affinés et consolidés par la réalisation d'études multicentriques portant sur de plus grands effectifs, utilisant de préférence des méthodes de mesures validées et harmonisées, pour l'ensemble des vaccins disponibles, selon un schéma vaccinal complet et avec des durées de suivi plus longues. La HAS note que des essais cliniques sont déjà en cours de réalisation chez les personnes immunodéprimées.

Enfin, l'étude récente de Monin-Aldama et al. (71) a suggéré que les réponses immunitaires étaient meilleures chez les patients atteints de cancer qui avaient reçu leur chimiothérapie au moins deux semaines avant la vaccination. Aussi, la question de l'articulation, dans le temps, entre vaccination et initiation d'un traitement immunosuppresseur ou chimiothérapique devra également être explorée.

Annexe 1: Résumé de l'ensemble des données disponibles sur la réponse humorale +/- cellulaire à la vaccination anti-SARS-CoV-2 chez les patients immunodéprimés

Référence	Objectif	Méthodologie	Principaux Résultats
Yi et al., 2021 (62)	Etude de la réponse humorale après 2 doses de vaccin à ARNm (Pfizer ou Moderna) chez les patients transplantés rénaux versus patients en insuffisance rénale terminale, en attente de greffe ; sans atcd de Covid-19 (test RT-PCR ou sérologie -).	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion de 1130 sujets vaccinés par 2 doses de Pfizer ou Moderna - Mesure des titres d'Ac totaux et d'IgG anti-SRAS-CoV-2 + IgG anti-nucléocapside et anti-S. - au moment de la seconde dose 	<ul style="list-style-type: none"> - 1130 sujets ont été vaccinés dont 461 ont reçu 2 doses du vaccin Pfizer-BioNTech ou Moderna mRNA-1273. - 145 patients transplantés rénaux avec un temps médian à partir de la transplantation de 5 ans (IQR 3,10). - 9/145 6,2% ont montré une réponse Ac post dose 1 et avant dose 2 - 8/9 (73%) avaient des titres d'Ac IgG anti-SRAS-CoV-2 totaux allant de 1:50 à <1: 450. - Aucun patient n'avait d'AC anti-nucléocapside - Comparativement, 27/31 patients (87%) en IRT (groupe contrôle) ont produit une réponse anticorps au moment de la dose 2 (p <0,05). Les titres d'IgG anti-Spike allaient de 1:50 à > 1: 1350. - Après dose unique, aucun des patients transplantés rénal ou maintenus sous immunosuppression ne présentaient de réponse Ac contrairement au groupe contrôle où tous les sujets ont présenté une réponse Ac.

<p>Chavarot et al., 2021 (66)</p>	<p>Etude de la réponse humorale et cellulaire T post-vaccinale (vaccin à ARNm Pfizer ou Moderna) chez les patients transplantés rénaux traités par belatacept (CTLA4-Ig)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion de 101 patients dans 2 centres : 54 (53.5%) à l'hôpital Necker (Paris) et 47 (46.5%) à l'hôpital Rangueil (Toulouse) - Ac évalués à J28 et J60 après la 1ère dose à l'aide du test d'anticorps IgG II Quant (Abbott) à Necker et kit ELISA (Beijing Wantai Biological Pharmacy Ent Co., Ltd, Chine) à Toulouse Les deux tests affichent une spécificité (> 99%) et une sensibilité élevées (respectivement 97% et 90% pour les tests WANTAI et Abbott). - Réponses des lymphocytes T évaluées par test immunospot enzymatique (EliSpot) à J28 et J60 / réponse positive si réactivité S1 > 20 spots. 	<ul style="list-style-type: none"> - 68 hommes (67,3%), âge médian: 64 ans [53–73] traités par belatacept. - temps médian entre transplantation rénale et vaccination de 59 mois, [29-104]. - Belatacept associé à l'acide mycophénolique (n = 79, 78,2%), mTOR inhibiteurs (n = 12, 11,9%), tacrolimus (n = 8, 7,9%), azathioprine (n = 2, 2,0%) et stéroïdes (n = 97, 96,0%). - Aucun patient n'avait d'atcd d'infection au SARS-CoV-2 - A J28 post dose1, 2/101 patients (2,0%) ont développé un pic d'AC. - Sur les 35/101 patients (34,7%) avec test sérologique 1 mois après la 2ème dose, 2 patients (5,7%) ont développé des anticorps anti-spike. Le délai entre la vaccination et l'injection de belatacept n'ont pas eu d'incidence sur le taux de séroconversion. - La réponse T a été observée chez 2/40 patients (5,0%) à J28 et chez 7/23 patients (30,4%) 1 mois après la deuxième injection.
-----------------------------------	--	---	--

Benotmane et al., 2021 (64)	Etude de la réponse humorale après 1 dose vaccinale de vaccin Moderna chez des transplantés rénaux	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion de 242 sujets transplantés rénaux ayant reçu 1 dose de 100 microg du vaccin mRNA-1273 à Strasbourg entre le 21 et le 28 janvier 2021, sans atcd de Covid-19 et avec sérologie négative le jour de la 1ère injection. - Réponse humorale Ac anti-S à J28 après la 1ère dose par Architect IgG II Quant test (Abott) / positif si titres >50 AUs/ml (seuil arbitraire) 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 patient a développé une Covid-19 de forme modérée, 7 jours après la 1ère dose vaccinale - 26/242 (10,8%) avaient une sérologie positive à J28 après la 1ère dose - Titres IgG médians : 224 AUs/ml (écart interquartile : 76-496) dans le groupe avec séroconversion vs <6,8 AUs/ml dans le groupe n'ayant pas présenté de séroconversion. - Séroconversion plus fréquente si transplantation plus ancienne, moins d'immunosuppresseurs et meilleure fonction rénale
Boyarsky et al., 2021 (65)	Etude de la réponse humorale après 1 dose de vaccin à ARNm (Pfizer ou Moderna) chez des transplantés d'organes solides	<ul style="list-style-type: none"> - Cohorte prospective de 436 sujets transplantés d'organes solides, recrutés via les médias sociaux, aux USA, vaccinés contre le SRAS-CoV-2 entre le 16 décembre 2020 et le 5 février 2021, sans atcd d'infection par le SARS-CoV-2. - Les participants ont subi un prélèvement sanguin à domicile avec le dispositif de prélèvement sanguin TAPII (Seventh Sense Biosystems) ou une ponction veineuse standard. - Les échantillons TAPII ont été testés en utilisant un test immunoenzymatique (EUROIMMUN) qui teste les Ac anti-S1 - Les échantillons de ponction veineuse ont été testés en utilisant le test immunoenzymatique anti-SARS-CoV-2 S (Roche Elecsys) qui teste les Ac 	<ul style="list-style-type: none"> - Age médian : 55,9 ans (IQR : 41,3-67,4 ans), 61% de femmes ; 52% ont reçu le vaccin BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) et 48% le vaccin ARNm-1273 (Moderna). - Temps médian depuis la transplantation : 6,2 ans (IQR, 2,7-12,7 ans). - Trt immunosuppresseur d'entretien : tacrolimus (83%), corticostéroïdes (54%), mycophénolate (66%), azathioprine (9%), sirolimus (4%) et évérolimus (2%). - À une médiane de 20 jours (IQR, 17 à 24 jours) après la 1ère dose, les Ac (anti-S1 ou anti-RBD) détectables chez 76/436 participants (17%; IC95%=14% -21%). - La réponse Ac était moins fréquente :

		<p>anti-RBD. (sensibilité de 87,1 % et spécificité de 98,9% pour EUROIMMUN3 et sensibilité de 84,0% et spécificité de 100% pour Roche Elecsys4).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - chez les sujets trt par immunosuppresseur anti-métabolite (37% vs 63%, respectivement; rapport ajusté du taux d'incidence [TRI], 0,22 [IC95%=0,15-0,34], p<.001). - chez les sujets plus âgés (TRI ajusté, 0,83 [IC95%=0,73-0,93] par 10 ans, p=0,002). - chez ceux ayant reçu le vaccin Pfizer (31% vs 69% pour le vaccin Moderna) - Les sujets vaccinés par Moderna étaient plus susceptibles de développer une réponse Ac : IRR ajusté =2,15 [IC95%=1,29-3,57], p = 0,003). - Association similaire dans une analyse de sensibilité limitée à ceux testés 14 à 21 jours après la vaccination (n = 245; TRI ajusté=2,29 [IC95%=1,32-3,94], p = 0,003).
<p>Sattler et al., 2021 (67)</p>	<p>Etude de la réponse humorale et cellulaire chez les transplantés rénaux après vaccination prime-boost avec le BNT162b2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion 39 de sujets vaccinés en bonne santé (groupe contrôle) et de 39 sujets (appariement sur l'âge) transplantés rénaux sous trt immunosuppresseur + 26 sujets hémodialysés, sans atcd d'infection au SARS-CoV-2 (sans histoire d'infection antérieure et test Elisa -). - Tous les sujets ont été vaccinés entre janvier et février 2021 avec une seconde dose à J21. - Etude de l'immunité humorale à J0 et J8+/-1 et de l'immunité cellulaire à J8+/-1 après boost. 	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse humorale IgG anti-S1 retrouvées chez 39/39 de sujets du groupe contrôle, 22/26 (84,6%) des sujets dialysés et 1/39 (2,6%) des sujets transplantés rénaux à J8+/-1 après boost (p significatif). - Réponse IgA similaire et retrouvée chez 38/39 des sujets sains, 22/26 (84,6%) des sujets hémodialysés et 4/39 (10,3%) des sujets transplantés. - A J23+/-5 post boost, 2/24 (8,3%) des sujets transplantés ont présenté une séroconversion en IgG et 3/24 (13,4%) en IgA.

		<ul style="list-style-type: none"> - Le sérum de 24 sujets transplantés rénaux a été additionnellement analysés à J23+/-5 après boost. - Surrogate Test de neutralisation « sVNT », (GenScript, Piscataway Township, USA) - Test ELISA pour la détection des Ac anti-RBD / positif si scores d'inhibition >=30% - Ac HLA pre et post-vaccination par plateforme Luminox avec LABScreen Mixed and Single Antigen beads (One lambda) / positif si l'intensité de fluorescence moyenne >1000 	<p>4/39 et 1/39 personnes transplantées ont présenté une séroconversion IgA et IgG au jour 8 ± 1 après la 2ème dose avec des changements mineurs jusqu'au jour 23 ± 5.</p> <p>- Bien que la plupart des patients transplantés montrent des réponses de cellules T auxiliaires spécifiques du pic, les fréquences ont été considérablement réduites par rapport aux témoins et aux patients dialysés, accompagnées d'une large altération de la production de cytokines effectrices, de la différenciation de la mémoire et des signatures liées à l'activation.</p> <p>- Les réponses des lymphocytes T CD8 + spécifiques au pic étaient moins élevées que leurs homologues CD4 + chez les témoins sains et les patients hémodialysés et presque indétectables chez les patients transplantés.</p> <p>- Les signes d'alloréactivité promus par BNT162b2 n'ont pas été documentés au cours de la période d'observation</p>
<p>Grupper et al., 2021 (61)</p>	<p>Etude de la réponse humorale post-vaccination par le vaccin BNT162b2 chez les patients en hémodialyse d'entretien et des facteurs qui y sont associés.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion de 56 patients sous hémodialyse d'entretien (groupe dialyse) et 95 agents de santé (groupe témoin) - Tous les participants avaient reçu 2 doses du vaccin BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) 	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse Ac chez 96% (54/56) des sujets du groupe dialyse vs 100% du groupe contrôle. - Taux d'IgG dans le groupe dialyse (médiane, 2900; intervalle interquartile, 1128–5651) < groupe contrôle (médiane, 7401; intervalle interquartile, 3687–15471) (p<0,001).

		<ul style="list-style-type: none"> - Tests sérologiques : test Quant II IgG anti-Spike SARS-CoV-2 (Abbott) à une médiane de 30 jours après la 2nde dose du vaccin 	<ul style="list-style-type: none"> - Corrélation inverse entre taux d'IgG et âge (dans les 2 groupes). - Risque d'être dans le quartile inférieur significativement plus élevé pour les personnes plus âgées (rapport de côtes, 1,11 par année d'âge; IC95%=1,08 à 1,20; p = 0,004) et pour le groupe dialysé par rapport au groupe témoin (rapport de côtes , 2,7; IC95%=1,13 à 7,51; p = 0,05). - Dans le groupe de dialyse, un âge plus avancé et un nombre de lymphocytes plus faible sont associés à une réponse Ac dans le quartile inférieur (rapport de côtes, 1,22 pour 1 an de plus; IC95%=1,13 à 1,68; p = 0,03) et rapport de côtes, 0,83 pour 10^{-e3}/μl; IC95%=0,58 à 0,97; p = 0,05).
<p>Schrezenmeier et al., 2021 (68)</p>	<p>Etude de la réponse humorale et des lymphocytes T chez les patients en dialyse chronique, après 2 doses de vaccin à ARNm Tozinameran (BNT162b2 BioNTech / Pfizer)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion de 43 patients sous dialyse avant la vaccination avec deux doses de Tozinameran à 21 jours d'intervalle. - 36 patients ayant terminé la période d'observation. - Sérum analysés à ~1 et ~3-4 semaines après la 2nde dose. - Réponse des lymphocytes T spécifiques du SRAS-CoV-2 évaluées à un moment ultérieur par un test de libération d'interféron-gamma (IGRA). 	<ul style="list-style-type: none"> - Age médian des patients sous dialyse chronique :74,0 ans (IQR 66,0, 82,0). - 69,4% d'hommes - 20 patients /36 (55,6%, IC95%=38,29-71,67) ont développé des Ac IgG anti-SRAS-CoV-2 lors du 1er prélèvement - 32 patients /36 patients (88,9%, IC95%=73,00-96,38) ont présenté une séropositivité lors du 2ème échantillonnage. - Taux de conversion et titres d'Ac significativement < à ceux d'une cohorte de vaccinés d'âge similaire

		<ul style="list-style-type: none"> - Comparaison à un groupe de 44 patients âgés sans dialyse après l'immunisation avec Tozinameran. 	<p>mais sans dialyse chronique (> 90% de séroposivité).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponses des lymphocytes T spécifiques 3 semaines après la 2ème vaccination détectées chez 21/31 patients dialysés vaccinés (67,7%, IC95%=48,53-82,68) contre 42/44 (93,3%, IC95%=76,49-98,84) chez les témoins d'âge similaire.
Simon et al., 2021 (69)	Etude de cohorte prospective de patients hémodialysés et 80 témoins sains vaccinés avec le vaccin ARNm BNT162b2 (BionTech / Pfizer, administrés en 2 doses avec un intervalle de 21 jours	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion de 81 patients hémodialysés et 80 témoins sains vaccinés avec le vaccin ARNm BNT162b2 - Les événements indésirables (EI) de la vaccination évalués à l'aide d'un questionnaire standardisé. - Comparaison entre les 2 groupes par analyse multivariée - Etude de la corrélation entre réponse anti-HBs et réponse Ac anti-SRAS-COV-2 chez les patients hémodialysés 	<ul style="list-style-type: none"> - Titres Ac des patients dialysés significativement plus faibles que les patients témoins sains 21 jours après la vaccination : médiane patients dialysés : 171 U / ml versus médiane témoins : 2500 U / ml. - L'âge a également une influence significative mais moins prononcée sur les titres d'Ac. - Les patients dialysés ont présenté moins d'EI que le groupe témoin. - Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre la réponse en anticorps du vaccin contre l'hépatite B et la réponse en anticorps du vaccin contre le SRAS CoV-2.
Attias P. et al. Antibody response to BNT162b2 vaccine in maintenance hemodialysis patients	Etude de la réponse humorale après le vaccin ARNm BNT162b2 chez les patients sous hémodialyse d'entretien	<ul style="list-style-type: none"> - Cohorte monocentrique de 69 patients sous hémodialyse d'entretien - Analyse des titres d'IgG anti-S (Beckman Coulter Access, plage de référence pour la positivité des anticorps S / CO> 1, zone grise 0,8-1) 	<ul style="list-style-type: none"> - 378 échantillons analysés et échantillons disponibles jusqu'à la semaine 6-7 pour 64 patients - 13 patients avec ATCD de Covid-19 ou une sérologie de base positive. - Taux global de séroposivité de 18% après 1 dose et de 55/64 (86%) au dernier point.

Données transmises à titre gracieux, soumises pour publication			<ul style="list-style-type: none"> - Age = facteur de risque de moindre positivité les > 70 ans moins susceptibles d'atteindre la séropositivité au dernier point (28/37 (75%), p = 0,01) - À l'inverse, statut immunodéprimé sans influence sur le taux de séroconversion (7/8 (87%)) - Taux de séropositivité précoce associé à des atcd de COVID-19 : à partir de S2, les titres moyens anti-S1 significativement > vs naïfs d'infection, même après 2 doses - Patients naïfs d'infection : augmentation progressive des niveaux d'IgG anti-S1, avec taux de séropositivité de 10/56 (18%) avant dose2 et de 43/52 (82%) au dernier point. Age plus avancé associé à une réduction du taux de séropositivité tardive. - 2 patients naïfs d'infection ont développé une infection paucisymptomatique par le SRAS-CoV-2, 5 et 6 semaines après la première dose de vaccin avec titres anti-S1 respectivement de 0,5 et 1,4.
Agha et al., 2021 (70)	Etude de la réponse immunitaire humorale après 2 doses de vaccin à ARNm (Moderna ou Pfizer) chez des patients atteints d'hémopathies malignes	<p>Mesure de la production d'Ac anti-RBD chez 67 patients atteints d'hémopathies malignes qui ont reçu 2 doses de vaccin ARNm (Moderna) ou Pfizer.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 patients avec COVID-19 ont été exclus. - - dosages d'Ac via la plateforme semi-quantitative Beckman Coulter SARS-CoV-2, résultats interprétés comme positifs ($\geq 1,00$), 	<ul style="list-style-type: none"> - Age médian : 71 ans / 47,8% (32/67) de femmes - Tumeurs malignes sous-jacentes : LLC, 19,4% (13/67), lymphomes (31,3%, 21/67), myélome multiple (43,3%, 29/67), autres tumeurs malignes myéloïdes (5,97%, 4/68) - 34 patients (44,8%) sous trt pour leur cancer et 37 (55,2%) en observation.

		<p>équivoques (> 0,80 à <1,00), ou non réactifs (\leq 0,80). Résultats positifs confirmés par le 35 Siemens SARS-CoV-2 Total Ig Assay.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sur les 62 patients dont le type de vaccin était disponible, 50,8% (34/67) ont reçu BNT162b2 et 41,8% (28/67) ARNm-1273. - durée médiane de 23 jours (IQR 16 - 31 jours) entre la 2e dose de vaccin et le test Ac. - Absence de production d'Ac pour 46% des patients atteints de HM - 23% des patients atteints de LLC à cellules B avaient des Ac détectables, malgré le fait que près de 70% de ces patients ne suivaient pas de traitement anticancéreux.
<p>Monin-Aldama et al., 2021 (71)</p>	<p>Etude sur l'innocuité et l'efficacité immunitaire du vaccin BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) chez des patients atteints de tumeurs malignes solides et hématologiques</p>	<p>Cohorte prospective de sujets le plus souvent professionnels de santé, entre le 8 décembre 2020 et le 18 février 2021</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparaison entre 54 témoins sains et 151 patients pour la plupart âgés et atteints de tumeurs malignes solides et hématologiques, respectivement, du taux de séroconversion en IgG anti-S (Test ELISA, seuil de positivité : 70 EC50), de la réponse des lymphocytes T et la neutralisation de la souche SARS-CoV-2 Wuhan et d'un variant préoccupant (VOC) (B.1.1.7). - Etude sur l'innocuité du vaccin BNT162b2 jusqu'à 5 semaines après la première dose. - Prélèvements sanguins réalisés en pré-vaccination, 3 et 5 semaines après dose 1. 	<ul style="list-style-type: none"> - 151 patients cancéreux et 54 témoins inclus - 31/151 vaccinés à J1 et J21 et 118/151 avaient une 2ème dose planifiée à 12 semaines après dose 1 - 16/54 témoins ont eu leur 2 doses et 38/54 avaient la 2ne dose planifiée. - Tolérance satisfaisante. - Après 1 dose, taux de séroconversion : <ul style="list-style-type: none"> - >90% chez les témoins sains - <40% chez les patients cancéreux solides - <15% chez les patients atteints d'un cancer hématologique ($p < 0,001$). - L'ensemble des sujets sains répondeurs conservent une capacité de neutralisation sur le variant anglais ;

		<ul style="list-style-type: none"> - Test de neutralisation sur souche Wuhan et sur B.1.1.7 - Réponse cellulaire T explorée par fluorospot - Réponse post-boost 	<p>la plupart des patients avec cancer solide ou hématothologique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse cellulaire T : chez 14/17 sujets sains (82%) à J21 post-vaccination, 22/31 patients avec cancer solide (71%) et 9/18 (50%) avec cancer hématothologique. - Chez les patients atteints de cancer solide, le taux de séroconversion a augmenté à 95% dans les 2 semaines suivant le rappel (après 2 doses) - Effectif trop faible de patients atteints d'un cancer hématothologique ayant reçu une 2nd dose pour conclure
<p>Geisen et al., 2021 (63)</p>	<p>Etude sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins ARNm anti-SRAS-CoV-2 dans une cohorte de patients immunodéprimés et atteints de pathologie chronique inflammatoire, par rapport à des témoins sains.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Etude prospective ayant inclus 42 sujets sains (professionnels de santé) et 26 patients atteints de pathologie chronique inflammatoire - Titres Ac par ELISA (Euroimmun QuantiVac) avant la dose 1 et 7 jours après la dose 2. - Test de neutralisation Elisa (cPass system) - L'activité de la maladie et les effets secondaires ont été évalués avant et 7 jours après chaque dose. - 5 patients immunisés par le vaccin Moderna, tous les autres par le vaccin Pfizer 	<ul style="list-style-type: none"> - Age moyen 37,5 ans (témoins) et 50,5 ans (sujets avec pathologie chronique inflammatoire) - 69,2% de femmes chez les témoins vs 64,3% chez les patients - principale pathologie : polyarthrite rhumatoïde (N=8), rhumatisme psoriasique ou psoriasis (n=6), spondylarthropathie (N=3), Maladie de Crohn (N=3)... - 20 patients traités par bDMARD, 8 par DMARD conventionnels, 7 par stéroïdes / 1 sous trithérapie, 18 sous bithérapie, 7 sous monothérapie - AC anti-SRAS-CoV-2 + activité neutralisante détectés chez tous les participants

			<ul style="list-style-type: none"> - Titres d'IgG significativement plus faibles chez les patients que chez les témoins (2053 unités d'anti-corps de liaison (BAU) / mL \pm 1218 vs 2685 \pm 1102). - Effets secondaires comparables dans les deux groupes. - Aucun EIG - Aucune poussée de la maladie sous-jacente
Braun-Moscovici et al., 2021 (72)	Etude prospective monocentrique pour évaluer la réponse humorale au vaccin à ARNm contre le SRAS CoV2, chez les patients avec une pathologie rhumatismale auto-immune inflammatoire (AIRD) traités avec des médicaments immunomodulateurs	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion de patients consécutifs traités à l'institut de rhumatologie qui ont reçu 1 dose de Pfizer. - Test sérologique 4 à 6 semaines après avoir reçu la deuxième dose - Ac IgG (Ab) anti-SARS COV2 ont été détectés à l'aide du test SARS-Cov-2 IgG II Quant (Abbott) 	<ul style="list-style-type: none"> - 156 patients (76% de femmes), âge moyen 59,1 (21-83) ans), durée moyenne de la maladie 10,8 (1-55) ans. - 35% ont reçu uniquement des nbDMARD conventionnels, 64% des b/tsDMARD, 34% ont reçu un traitement combiné avec des csDMARD et des b/tsDMARD et 32% des corticostéroïdes (dose moyenne 5,8 mg (2,5-20 mg) de prednisone). - 137 patients (88%) étaient séropositifs pour les IgG Ab contre le SRAS CoV2 (médiane 2832,5 UA / ml, intervalle 58-29499). - 19 (12%) patients ont eu des tests négatifs, dont 11/19 ont été traités avec des agents de déplétion des lymphocytes B. - Effets secondaires déclarés mineurs (douleurs musculaires, maux de tête, fièvre légère). - Maladie rhumatismale est restée stable chez tous les patients.

<p>Kennedy et al., 2021 (73)</p>	<p>Etude de la réponse humorale des patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin traités par infliximab (vs vedolizumab) et vaccinés avec 1 dose de vaccin</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les réponses en anticorps et les taux de séroconversion chez les patients traités par infliximab (n = 865) ont été comparés à une cohorte traitée par vedolizumab (n = 428), un anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ sélectif pour l'intestin. - CJP : concentrations d'Ac anti-S, 3 à 10 semaines après la vaccination chez les patients sans preuve d'infection antérieure. - CJS : taux de séroconversion et les réponses Ac après une infection antérieure ou une deuxième dose du vaccin BNT162b2. 	<ul style="list-style-type: none"> - Concentrations moyennes géométriques d'Ac anti-SRAS-CoV-2 plus faibles chez les patients traités par infliximab que par vedolizumab, après BNT162b2 (6,0 U / mL [5,9] vs 28,8 U / mL [5,4] P <0,0001) et ChAdOx1 nCoV -19 vaccins (4,7 U / mL [4,9]) vs 13,8 U / mL [5,9] P <0,0001). - - - Modèles multivariés : Concentrations d'Ac plus faibles chez les patients traités par infliximab vs vedolizumab et ayant reçu le BNT162b2 (FC= 0,29 [IC95% = 0,21, 0,40], p <0,0001) et ChAdOx1 nCoV-19 (FC = 0,39 [IC95% 0,30, 0,51], p <0,0001). - Dans les deux modèles, âge \geq 60 ans, utilisation d'immunomodulateurs, maladie de Crohn et tabagisme associés à des concentrations inférieures. - Taux de séroconversion après une dose unique de l'un ou l'autre vaccin plus élevés chez les patients ayant déjà été infectés par le SRAS-CoV-2 et après deux doses de vaccin BNT162b2.
----------------------------------	---	---	---

6. Résumé des données sur l'efficacité des vaccins contre le SARS-CoV-2 sur la transmission

La pertinence de l'utilisation d'une stratégie de « cocooning » par la vaccination repose sur l'impact des vaccins sur la transmission.

L'étude des données de la littérature met en évidence plusieurs types de résultats témoignant d'un tel effet :

- La moindre charge virale des personnes développant une infection après avoir été vaccinées et une excrétion virale de plus courte durée (74-77), essai de phase III Janssen).
- La moindre incidence des infections asymptomatiques chez les personnes vaccinées (77, 78) ;
- La moindre incidence des infections autour des personnes vaccinées (79).

Pour le détail des données, se référer aux Recommandations de la HAS relatives à la vaccination contre la COVID 19 de l'entourage de certaines populations vulnérables et synthèse des données relatives à l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 sur la transmission du SARS-COV-2 (80).

6.1. Arguments en modèle animal

Les études chez le primate non humain montrent un impact de la vaccination sur la charge virale. En effet, les animaux vaccinés puis chez qui une infection virale est tentée présentent dans certains cas de moindres niveaux de charge virale nasopharyngé :

- vaccin Pfizer-BioNTech : absence de virus en nasal et en oropharyngé chez les animaux vaccinés (81) ;
- vaccin Moderna : charge virale nasale plus faible chez les animaux vaccinés (82) ;
- vaccin AstraZeneca : pas de différence (83) ;
- vaccin Janssen : charge virale nasale plus faible (84).

6.2. Infections asymptomatiques chez les sujets vaccinés

Si la vaccination protège contre les formes asymptomatiques, elle permet d'éviter à des personnes d'être contagieuses sans le savoir.

- Données lors des essais d'AMM
- Vaccin Pfizer-BioNTech : absence de données

- Vaccin Moderna : la PCR réalisée systématiquement lors de la 2^{de} dose vaccinale montre une moindre fréquence des infections asymptomatiques (efficacité évaluable à 61,4 %, mais à prendre avec recul car non prévu au protocole)
- Vaccin AstraZeneca : certains participants réalisaient chaque semaine un auto-prélèvement ; le schéma vaccinal retenu pour l'AMM n'était pas associé à une fréquence significativement moindre d'infections asymptomatiques
- Vaccin Janssen : un suivi sérologique basé sur la détection d'anticorps contre la protéine de nucléocapside (et non contre la protéine spike, qui peuvent être post-infectieux ou post-vaccinaux) montre une séroconversion plus fréquente dans le groupe placebo, avec une efficacité sur les formes asymptomatiques estimée à 74 % [IC95 % : 46,8 ; 88,4].

6.3. Efficacité sur les formes asymptomatiques dans les études post-AMM

- Etude de Dagan et al. (85) (vaccin Pfizer/BioNTech) : l'efficacité sur les infections asymptomatiques est de 29 % 14 à 20 jours après la 1^{ère} dose, 52% [IC95 % : 41 ; 60], 21 à 27 jour après la 1^{ère} dose, et 90% [IC95 % : 83 ; 94], 7 jours après la 2^{de} dose ;
- Etude de Tande et al. (86) (vaccin Pfizer/BioNTech essentiellement) : l'efficacité sur les infections asymptomatiques est de 79 % [IC95 % : 63 ; 88], 10 jours après la 1^{ère} dose ;
- Etude de Weekes et al. (87) (vaccin Pfizer/BioNTech) : diminution par 4,3 du risque d'infection asymptomatique par le SARS-CoV-2 chez les personnels de santé 12 jours après la 1^{ère} dose.

6.4. Impact sur le niveau de charge virale nasopharyngée

6.4.1. Vaccin Pfizer-BioNTech

- Etude de Levine-Tiefenbrun et al. (74) : la charge virale des personnes infectées malgré une vaccination était 4 fois moindre que celle des personnes infectées et n'ayant pas été vaccinées
- Etude de McEllistrem et al. (75) : la charge virale des personnes infectées malgré une vaccination était inférieure de 250 fois moindre (2,4 log décimal) que celle des personnes infectées et n'ayant pas été vaccinées
- Etude de Petter et al. (76) : la charge virale des personnes infectées malgré une vaccination était inférieure de 0,82 Ct à celle des personnes infectées et n'ayant pas été vaccinées (résultat observé en fin de campagne de vaccination des sujets âgés)

6.4.2. Vaccin AstraZeneca

L'analyse complémentaire d'Emery et al. (77) de l'étude de phase III a montré que parmi les cas asymptomatiques ou sans précision sur la présence de symptômes, la charge virale des personnes infectées malgré une vaccination était à 28,8 Ct contre 20,2 pour celle des personnes infectées et n'ayant pas été vaccinées (une charge virale à 28,8 Ct étant environ 700 fois plus basse qu'une charge virale à 20,2 Ct). et une durée d'excrétion plus courte

6.4.3. Vaccin Janssen

Dans l'étude de phase III, le niveau de charge virale de certains participants présentant une forme modérée à sévère/critique de Covid-19 était connu ; il n'y avait pas de différence sur ce point entre les cas survenant dans le groupe vaccin et ceux dans le groupe placebo.

Il faut cependant noter que le niveau d'excrétion virale minimale associé à la contagiosité n'est pas connu : le degré de réduction de cette excrétion nécessaire pour stopper toute cas secondaire reste à déterminer (même si un niveau de Ct supérieur ou égal à 33 est considéré comme n'entraînant pas de contagiosité).

6.5. Impact sur l'incidence de l'infection autour des personnes vaccinées

Dans l'étude de Shah et al. (79) (vaccins Pfizer/BioNTech et AstraZeneca), l'incidence des infections était comparée entre 2 populations : l'entourage de soignants ayant reçu au moins une dose de vaccin et l'entourage de soignants non vaccinés. Il a été observé que chez l'entourage de personnes vaccinées, il y a eu une réduction de 30% du nombre d'infections 14 jours après la 1ère dose, et de 54 % 14 jours après la 2nde dose.

Au total, ces différentes données suggèrent que les personnes vaccinées ont non seulement moins de risque de développer une infection symptomatique, mais aussi sont moins contagieuses, elles font moins de forme asymptomatiques (et donc risquent moins de contaminer quelqu'un sans le savoir), elles excrètent moins de virus, et sont à l'origine de moins de cas secondaires. Ces résultats sont toutefois variables en fonction des différents vaccins. En conséquence ces résultats constituent un rationnel en faveur d'une stratégie de « cocooning » autour de certains immunodéprimés

7. Stratégies de « cocooning » vaccinal autour des immunodéprimés

En raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination chez les personnes immunodéprimées et de la contre-indication des vaccins vivants chez ces patients, les stratégies de « cocooning » conduisant à vérifier le statut vaccinal de leur entourage immédiat et de faire les mises à jour nécessaires conformément au calendrier vaccinal en vigueur (53, 59, 88), est une approche classiquement recommandée par plusieurs pays et/ou sociétés savantes. L'entourage immédiat est défini comme toute personne vivant sous le même toit ou susceptible d'assurer la garde (assistante maternelle, famille, garde-malade, etc.) et les personnels de santé susceptibles de les prendre en charge.

8. Position des autres NITAGs/Pays sur les stratégies de vaccination contre la Covid-19 ou de « cocooning » chez les immunodéprimés (cf. annexe 1)

A ce jour, l'immunodépression est reconnue de manière consensuelle comme facteur de risque de formes graves et de mortalité par Covid-19 et plusieurs pays rappellent spécifiquement que la vaccination contre le SARS-CoV-2 pour cette population est possible, les vaccins actuellement disponibles n'étant pas des vaccins vivants (Grande-Bretagne, Suisse, États Unis, Canada, Québec, Australie).

Concernant plus précisément la stratégie de « cocooning », la Grande-Bretagne recommande déjà la vaccination de l'entourage des personnes immunodéprimées et priorise l'entourage familial des personnes sévèrement immunodéprimées dans le groupe 6 de la phase 1 de son programme de vaccination.

9. Estimation du nombre de personnes concernées par ces recommandations

L'entourage des personnes immunodéprimées a été estimé, selon l'avis du Comité d'orientation de la stratégie vaccinale (COSV) du 6 avril 2021, à 2 à 3 personnes de 150 000 foyers, soit 300 à 450 000 personnes (89).

Table des annexes

Annexe 1. Recommandations des autres NITAGs/Pays sur les stratégies de vaccination contre la Covid-19 ou de vaccination de l'entourage des immunodéprimés

Erreur ! Signet non défini.

Annexe 1 : Recommandations des autres NITAGs/Pays sur les stratégies de vaccination contre la Covid-19 ou de vaccination de l'entourage des immunodéprimés

Organisme	Titre recommandations	Texte littéral des recommandations relatif aux sujets immunodéprimés	Résumé	Date
EMA	RAS		-	
ECDC	RAS		-	
MHRA / JCVI (90) Grande Bretagne	Letter from the Health and Social Care Secretary on COVID-19 vaccination to protect severely immunosuppressed adults https://www.gov.uk/government/publications/letter-from-the-health-and-social-care-secretary-on-covid-19-vaccination-to-protect-severely-immunosuppressed-adults	<p>Thank you for your letter on 24 March from the Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) with your advice about COVID-19 vaccination of adult household contacts of severely immunosuppressed adults.</p> <p>I note your findings that early data indicate lower protection in vaccinated adults who are immunosuppressed and that those with severe immunosuppression are therefore more likely to suffer poor outcomes following infection and are less likely to benefit from the vaccines offered.</p> <p>I also note your advice that there is now data indicating the potential for a reduction in transmission in those vaccinated. I welcome your advice that adult household contacts of adults with severe immunosuppression should be offered COVID-19 vaccination alongside priority group 6 on the basis that this would in your view reduce the risk of infection in the immunosuppressed who may not be able to fully benefit from vaccination.</p> <p>I am asking NHS England and Improvement (NHSE/I) to take this advice forward and prioritise household contacts of the severely immunosuppressed for vaccination as you recommend alongside priority group 6 in phase 1 of the vaccination programme.</p> <p>My officials have also shared your advice with colleagues leading the COVID-19 vaccines programmes in each of the 4 nations of the UK.</p>	<p>- Recommandation de vaccination de l'entourage des personnes immunodéprimées</p> <p>- Recommandation de priorisé l'entourage familial des personnes sévèrement immunodéprimées dans le groupe 6 de la phase 1 du programme de vaccination</p>	mars-21

<p>PHE (91) Grande Bretagne</p>	<p>GreenBook. Chapter 14a. COVID-19 - SARS-CoV-2 https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a</p>	<p>Individuals who have immunosuppression and HIV infection (regardless of CD4 count) should be given COVID-19 vaccine in accordance with the recommendations and contraindications above. Although AstraZeneca COVID-19 vaccine contains a live adenovirus vector, this virus is not replicating and is considered safe in immunosuppressed people. Other adenovirus vector vaccines have been trialled in populations with high prevalence of HIV and shown no serious adverse events (Kennedy et al, 2017). Although individuals with stable treated HIV infection were not excluded from the phase 3 trial of the Pfizer and Moderna mRNA vaccines, data on safety and effectiveness in this group have not been presented. A study of the AstraZeneca vaccines in people living with HIV infection is underway.</p> <p>Individuals with immunosuppression may not make a full immune response to vaccination.</p> <p>As there is no evidence on response in immunosuppressed individuals there is also no evidence upon which to base advice on the optimal timing of delivery. A recent study suggested immune responses were better, however, in patients with cancer who received their chemotherapy at least two weeks earlier (Monin-Aldama et al, 2021). Specialists may advise their patients based on their knowledge and understanding of their immune status and likely immune response to vaccination, but should also consider the risk from COVID-19 and the patient's likelihood of exposure. The small number of patients who are about to receive planned immunosuppressive therapy should be considered for vaccination prior to commencing therapy (ideally at least two weeks before), when their immune system is better able to make a response. Where possible, it would also be preferable for the 2-dose schedule to be completed prior to commencing immunosuppression. This would entail offering the second dose</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les personnes immunodéprimées et infectées par le VIH (quel que soit leur taux de CD4) doivent recevoir le vaccin COVID-19. - L'indication de vaccination doit être posée par le spécialiste qui suit le patient - En cas de traitement immunosuppresseur planifié, la vaccination doit être envisagée avant le début du traitement (idéalement au moins deux semaines avant), lorsque leur système immunitaire est mieux à même de réagir et il serait préférable que les 2 doses aient été administrées. - Bien que les corrélats immunitaires de la protection soient actuellement inconnus, des tests post-vaccination pour les anticorps anti-spike peuvent être envisagés. - Les patients vaccinés présentant une immunosuppression doivent continuer à suivre les conseils pour réduire le risque d'exposition et leurs contacts familiaux adultes doivent également se voir proposer le vaccin.
---	--	--	---

		<p>at the recommended minimum for that vaccine (three or four weeks from the first dose) to provide maximum benefit that may not be received if the second dose was given during the period of immunosuppression. Any decision to defer immunosuppressive therapy or to delay possible benefit from vaccination until after therapy should not be taken without due consideration of the risks from COVID- 19 and from their underlying condition. Although the immune correlates of protection are currently unknown, post-vaccination testing for spike antibody may be considered. Until further information becomes available vaccinated patients with immunosuppression should continue to follow advice to reduce the chance of exposure, and their adult household contacts should also be offered vaccine.</p>		
OFSP (92) Suisse	<p>Recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19</p> <p>https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/m/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/impfempfehlung-covid-19.pdf.download.pdf/Recommendations%20de%20vaccination%20avec%20des%20vaccins%20%C3%A0%20ARNm%20contre%20le%20COVID-19.pdf</p> <p>page 9</p>	<p>Le groupe à risque d'évolution sévère comprend également les personnes présentant un système immunitaire affaibli (immunodéficience). Le déficit immunitaire peut être congénital, acquis ou causé par des médicaments immunosuppresseurs (p. ex. chimiothérapie, traitement de maladies auto-immunes ou suite à une transplantation). Les personnes présentant une immunodéficience ont été exclues des études d'autorisation pour les vaccins à ARNm.</p> <p>Lors de la vaccination de ces personnes, il convient de considérer le bénéfice potentiel de la vaccination dans la prévention de possibles formes graves de la maladie chez ces patients en regard du manque de données sur l'efficacité et la sécurité de la vaccination.</p> <p>En résumé, l'indication à la vaccination contre le COVID-19 doit par conséquent être posée de manière large si possible par le médecin spécialiste en charge du patient après une évaluation minutieuse des risques et des avantages.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'indication à la vaccination contre le COVID-19 doit par conséquent être posée de manière large si possible par le médecin spécialiste en charge du patient après une évaluation minutieuse des risques et des avantages. - Les vaccinations doivent de préférence être effectuées pendant une phase stable de la maladie et à distance de la mise sous trt immunosuppresseur (glucocorticostéroïdes fortes doses, rituximab, ocrélizumab), et si possible au moins 1 dose vaccinale doit être administrée au préalable, avec l'intervalle entre 	<p>mars-21</p>

En principe, les vaccins inactivés sont bien tolérés par les personnes avec et sans immunodéficiences. Cependant, ces personnes peuvent éventuellement développer une réponse vaccinale moins forte.

Concernant les personnes sous traitement immunosuppresseur, les mêmes recommandations s'appliquent que pour les autres vaccinations pour les personnes atteintes d'immunodéficiences [7–11] :

- Les vaccins à ARNm n'étant pas des vaccins vivants, ils peuvent être administrés en cas d'immunosuppression.
- Les vaccinations doivent de préférence être effectuées pendant une phase stable de la maladie. Si cela n'est pas possible, il est recommandé d'attendre en cas de maladies inflammatoires momentanément actives. Ici, il faut mettre en balance le bénéfice de la vaccination et les risques de la vaccination, car si des symptômes surviennent après la vaccination, il sera difficile de les attribuer à la vaccination ou à la maladie.
- Il est généralement recommandé de différer la vaccination en cas d'immunosuppression sévère p. ex. lors de la phase de démarrage d'une immunosuppression avec des doses élevées de glucocorticostéroïdes (chez l'adulte : équivalent prednisone ≥ 20 mg / jour > 2 semaines) ou dans les trois premiers mois suivant le traitement de déplétion des cellules B (p. ex. rituximab, ocrélizumab), car la réponse vaccinale dans ces situations est vraisemblablement si fortement limitée qu'une protection peut difficilement être obtenue.
- Si l'on prévoit un traitement immunosuppresseur ou l'intensification d'un traitement immuno-suppresseur existant, une vaccination préalable avec au moins une dose est recommandée. Il n'est pas nécessaire de respecter un intervalle de temps minimal entre la vaccination et le traitement

vaccination et traitement immunosuppresseur le plus grand possible.

		(pas de vaccin vivant), mais la règle est « plus l'intervalle est long, mieux c'est ».		
STIKO Allemagne	RAS		-	
KCE Bel- gique	RAS			
PPRV Es- pagne	RAS			
HCN Pays- Bas	RAS			
Suède	RAS			
Danemark	RAS			
NIPH Nor- vège	RAS			
THL Fin- lande	RAS			
CNV Italie	RAS			
WHO	RAS			
CDC (93) États-Unis	Considerations for vaccination of people with certain underlying medical conditions	People with HIV infection or other immunocompromising conditions or people who take immunosuppressive medications or therapies might be at increased risk for severe COVID-19. No data are available to establish	- Administration possible des vaccins contre la Covid-19 actuellement disponibles.	mars-21

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html#underlying-conditions>

COVID-19 vaccine safety and efficacy in these groups. However, the currently authorized COVID-19 vaccines are not live vaccines and therefore can be safely administered to immunocompromised people. People with stable HIV infection were included in the COVID-19 vaccine clinical trials, though data remain limited.

Immunocompromised people can receive COVID-19 vaccination. Data are currently insufficient to inform optimal timing of COVID-19 vaccination among people who are planning to receive immunosuppressive therapies. However, based on general best practices for vaccination of immunocompromised people, ideally COVID-19 vaccination should be completed at least two weeks before initiation of immunosuppressive therapies. When it is not possible to administer a complete COVID-19 vaccine series (i.e., two doses of an mRNA vaccine or a single dose of Janssen COVID-19 vaccine) in advance, people on immunosuppressive therapy can still receive COVID-19 vaccination. Decisions to delay immunosuppressive therapy to complete COVID-19 vaccination should consider the person's risks related to their underlying condition.

Antibody testing is not recommended to assess for immunity to SARS-CoV-2 following COVID-19 vaccination. At this time, revaccination is not recommended after people who received COVID-19 vaccines during chemotherapy or treatment with other immunosuppressive drugs regain immune competence. Recommendations on re-vaccination or additional doses of COVID-19 vaccines may be updated when additional information is available.

People should be counseled about the unknown vaccine safety profile and effectiveness in immunocompromised populations, the potential for reduced immune responses, and the need to continue to follow current guidance to protect themselves against COVID-19.

- Données insuffisantes pour décider du moment de la vaccination par rapport à un mise sous traitement immunosuppresseur mais la vaccination anti-Covid-19 devrait être complétée idéalement 2 semaines avant le début du traitement.

- Dosage des Ac non recommandé post-vaccination.

- Rappel de vaccination non recommandé chez les personnes ayant été vaccinées pendant une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur.

<p>CDC (94) États-Unis</p>	<p>People with certain medical conditions</p> <p>https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fimmunocompromised.html</p>	<p>3.3. Vaccination des personnes atteintes d'immunodéficience</p> <p>Le groupe à risque d'évolution sévère comprend également les personnes présentant un système immunitaire affaibli (immunodéficience). Le déficit immunitaire peut être congénital, acquis ou causé par des médicaments immunosuppresseurs (p. ex. chimiothérapie, traitement de maladies auto-immunes ou suite à une transplantation). Les personnes présentant une immunodéficience ont été exclues des études d'autorisation pour les vaccins à ARNm.</p> <p>Lors de la vaccination de ces personnes, il convient de considérer le bénéfice potentiel de la vaccination dans la prévention de possibles formes graves de la maladie chez ces patients en regard du manque de données sur l'efficacité et la sécurité de la vaccination.</p> <p>En résumé, l'indication à la vaccination contre le COVID-19 doit par conséquent être posée de manière large si possible par le médecin spécialiste en charge du patient après une évaluation minutieuse des risques et des avantages.</p> <p>En principe, les vaccins inactivés sont bien tolérés par les personnes avec et sans immunodéficience. Cependant, ces personnes peuvent éventuellement développer une réponse vaccinale moins forte.</p> <p>Concernant les personnes sous traitement immunosuppresseur, les mêmes recommandations s'appliquent que pour les autres vaccinations pour les personnes atteintes d'immunodéficience [7–11] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les vaccins à ARNm n'étant pas des vaccins vivants, ils peuvent être administrés en cas d'immunosuppression. • Les vaccinations doivent de préférence être effectuées pendant une phase stable de la maladie. Si cela n'est pas possible, il est recommandé 	<p>Vaccination des personnes atteintes d'immunodéficience :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Personnes immunodéprimées : indication large à la vaccination par le médecin spécialiste après évaluation minutieuse des risques et des avantages - Vaccin à ARNm peuvent être administrés car non VVV - Vaccination si possible pendant une phase stable de la maladie - Différer la vaccination en cas d'immunosuppression sévère (ex : trt immunosuppresseur en phase de démarrage) car réponse vaccinale vraisemblablement très limitée - Vaccination avec au moins 1 dose en cas de trt suppresseur envisagée (ou intensification d'un trt suppresseur) - Vaccination large des personnes immunodéprimées - ATCD Covid-19 : 2 doses recommandées chez les personnes 	<p>mars-21</p>
--------------------------------	--	--	--	----------------

d'attendre en cas de maladies inflammatoires momentanément actives. Ici, il faut mettre en balance le bénéfice de la vaccination et les risques de la vaccination, car si des symptômes surviennent après la vaccination, il sera difficile de les attribuer à la vaccination ou à la maladie.

- Il est généralement recommandé de différer la vaccination en cas d'immunosuppression sévère p. ex. lors de la phase de démarrage d'une immunosuppression avec des doses élevées de glucocorticostéroïdes (chez l'adulte : équivalent prednisone ≥ 20 mg / jour > 2 semaines) ou dans les trois premiers mois suivant le traitement de déplétion des cellules B (p. ex. rituximab, ocrélizumab), car la réponse vaccinale dans ces situations est vraisemblablement si fortement limitée qu'une protection peut difficilement être obtenue.

- Si l'on prévoit un traitement immunosuppresseur ou l'intensification d'un traitement immunosuppresseur existant, une vaccination préalable avec au moins une dose est recommandée. Il n'est pas nécessaire de respecter un intervalle de temps minimal entre la vaccination et le traitement (pas de vaccin vivant), mais la règle est « plus l'intervalle est long, mieux c'est ».

Immunodéficience significative chez les patients avec :

- Maladies hématologiques malignes
- Néoplasmes / maladies cancéreuses en cours de traitement
- Maladies inflammatoires à médiation immunitaire (p. ex. lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), recevant un traitement immunosuppresseur (y compris les traitements comprenant une dose équivalente de prednisolone > 20 mg/jour, les traitements d'épargne stéroïdienne et les traitements «biologiques»).

immunodéprimées (1 seule dose chez les personnes immunocompétentes)

		<ul style="list-style-type: none"> - Infection VIH à partir d'un nombre de cellules T CD4+ < 200 / μL. - Statut post-greffe d'organes, de moelle osseuse ou de cellules souches, tout comme les patients sur liste d'attente en vue d'une greffe <p>La vaccination contre le COVID-19 est désormais recommandée six mois après l'infection pour les personnes avec un COVID-19 confirmé (PCR/test antigénique). Cette recommandation ne s'applique pas aux personnes vulnérables (PV), qui doivent continuer à recevoir une vaccination déjà après 3 mois. En outre, il est désormais recommandé de n'administrer qu'une seule dose de vaccin aux personnes avec un COVID-19 confirmé. Cette recommandation ne s'applique pas aux PV présentant une immunodéficience, qui doivent recevoir les deux doses prévues.</p> <p>L'indication à la vaccination des patients immunodéficients doit être posée de manière large par le médecin spécialiste en charge de ces patients après une évaluation minutieuse des risques et des avantages (voir également le chapitre 3.3).</p>		
ACIP États-Unis	RAS			
CCNI (95) Canada	Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-	Pour certaines populations qui ont été exclues des essais cliniques ou représentées par un moindre nombre de participants, le CCNI recommande de proposer une série complète de vaccins contre la COVID-19 actuellement autorisés, si une évaluation des risques révèle que les avantages de la vaccination l'emportent sur les risques potentiels pour l'individu (par exemple, lorsque le risque de subir de graves conséquences de la COVID-19 ou le risque d'exposition au SRAS-CoV-2 est élevé) ou pour le fœtus/nourrisson (en cas de grossesse/allaitement) et si le consentement	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccination selon le schéma classique des personnes immunodéprimées - Encourage l'inclusion de personnes potentiellement vulnérables, dont immunodéficience et les recherches supplémentaires sur les populations non encore incluses dans les essais 	mars-21

	<p>ccni/recommandations-utilisation-vaccins-covid-19.html</p>	<p>éclairé comprend une discussion sur l'insuffisance des preuves dans ces populations :</p> <ul style="list-style-type: none"> les personnes immunodéprimées en raison d'une maladie ou d'un traitement les personnes immunodéprimées en raison d'une maladie ou d'un traitement ou souffrant d'un trouble auto-immun les femmes enceintes ou qui allaitent les adolescents de 12 à 15 ans (seul le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech) <p>Les essais cliniques évaluant les vaccins contre la COVID-19 devraient continuer à être encouragés afin d'inclure les personnes potentiellement vulnérables aux maladies liées à des facteurs biologiques (p. ex., conditions préexistantes, fragilité, grossesse et allaitement, immunodéficience) et sociaux (p. ex., résidence dans des établissements de soins de longue durée ou dans des lieux surpeuplés/éloignés, appartenance à une population racialisée, profession) afin de s'assurer que les options en matière de vaccins sont corroborées par de solides données sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité, comme l'indiquent les directives du CCNI sur les priorités de recherche pour les vaccins contre la COVID-19 à l'appui des décisions de santé publique. De plus, le CCNI recommande la continuation des essais cliniques et des suivis des participants aussi longtemps que possible du point de vue éthique afin d'établir le niveau d'immunité nécessaire pour prévenir la maladie, la durée de protection, l'efficacité chez diverses sous-populations et l'innocuité à moyen et à long termes.</p> <p>En plus des activités de pharmacovigilance des vaccins qui sont en cours au Canada avec les essais cliniques de Phase 4 et les études post-</p>	<p>de phase 4 et les études post-commercialisation</p>	
--	--	---	--	--

commercialisation, il est recommandé de mener des recherches supplémentaires et de surveiller la vaccination contre la COVID-19, en particulier parmi les populations qui ne sont pas actuellement incluses dans les essais cliniques (p. ex., les femmes enceintes, les mères allaitantes, les personnes immunodéprimées, les personnes âgées vivant dans des établissements de soins collectifs, les enfants et les adolescents).

Personnes immunodéprimées

5. Le CCNI recommande de proposer une série complète de vaccins contre la COVID-19 aux personnes immunodéprimées en raison d'une maladie ou d'un traitement et appartenant au groupe d'âge autorisé si une évaluation des risques révèle que les avantages l'emportent sur les risques en ce qui concerne la personne, et si le consentement éclairé comprend une discussion sur l'absence de données probantes concernant l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 dans cette population. Il ne faut pas non plus oublier la possibilité que des personnes immunodéprimées puissent présenter une réponse immunitaire réduite à l'un ou l'autre des vaccins autorisés contre la COVID-19. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)

Sommaire des données probantes et justification :

À l'heure actuelle, il existe peu de données probantes indiquant que l'immunosuppression est un facteur de risque indépendant de la COVID-19 grave, bien que ces données évoluent.

Il n'existe actuellement aucune donnée sur la vaccination contre la COVID-19 chez les personnes immunodéprimées. Les participants aux essais cliniques sur le vaccin à ARNm contre la COVID-19 comprenaient uniquement des personnes qui n'étaient pas immunodéprimées, comme des participants atteints d'une infection stable au virus de

l'immunodéficiences humaine (VIH), et ceux qui ne recevaient pas de traitement immunosuppresseur pendant l'essai.

Aucun signe de préoccupation concernant l'innocuité n'a été relevé à ce jour chez les participants non immunodéprimés présentant une maladie immunosuppressive (p. ex. une infection stable au VIH) inclus dans les essais cliniques.

Le degré relatif d'immunodéficiences chez les personnes qui sont immunodéprimées varie en fonction de l'affection sous-jacente, de l'évolution de la maladie et de l'utilisation de médicaments qui suppriment la fonction immunitaire. Dans ces circonstances, l'équilibre entre les bienfaits et les risques doit être établi au cas par cas en consultant le spécialiste traitant.

Les personnes immunodéprimées, y compris celles qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, peuvent présenter une réponse immunitaire réduite au vaccin.

En général, les vaccins non-vivants peuvent être administrés aux personnes immunodéprimées, car les antigènes du vaccin ne peuvent pas se répliquer. Toutefois, la portée et la durée de l'immunité acquise par une vaccination sont souvent réduites. On ignore actuellement si les individus immunodéprimés seront capables de développer une réponse immunitaire aux vaccins autorisés contre la COVID-19.

Les personnes vivant avec le VIH qui sont considérées comme étant immunocompétentes peuvent être vaccinées.

Il est fortement encouragé d'exercer une surveillance active de ces sujets vaccinés. Le CCNI suivra l'évolution des données probantes et mettra à jour ses recommandations, s'il y a lieu.

<p>MSSS (96) Canada</p>	<p>Questions et réponses sur la campagne de vaccination contre la Covid-19 : à l'intention des vaccinateurs https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2020/20-279-05W.pdf</p>	<p>39. Quelles sont les personnes ciblées pour la vaccination avec le vaccin Covishield ou le vaccin AZ COVID-19?</p> <p>Les personnes ciblées pour la vaccination avec les vaccins Covishield et AZ COVID-19 sont les personnes âgées de 55 ans et plus immunocompétentes. Ces vaccins ne devraient pas être systématiquement offerts aux personnes qui sont à risque élevé de complications de la COVID-19 ou qui répondent moins bien à la vaccination, incluant les résidents des CHSLD et des RPA, les personnes ayant une immunodépression ainsi que les travailleurs de la santé les plus exposés au SRAS-CoV-2 (groupe 1). Le CIQ recommande l'utilisation préférentielle des vaccins contre la COVID-19 à vecteur viral lorsque le contexte requiert des conditions de stockage ou de transport plus flexibles que celles qu'offrent les vaccins à ARN messenger contre la COVID-19, par exemple lorsque les personnes vivent à domicile et ne peuvent pas se déplacer. L'administration des vaccins Covishield et AZ COVID-19 n'est pas contre-indiquée chez les personnes âgées de 55 ans et plus qui sont à risque élevé de complications de la COVID-19 ou qui répondent moins bien à la vaccination si un vaccin à ARN messenger contre la COVID-19 n'est pas disponible au moment de la vaccination. Dans cette situation, la dose de vaccin AZ COVID-19 serait considérée comme valide et n'aurait pas à être redonnée.</p> <p>48. Combien de doses du vaccin contre la COVID-19 doit-on administrer à une personne ayant fait la maladie? La personne qui a fait la COVID-19 confirmée par un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour le SRAS-CoV-2 a besoin d'une seule dose du vaccin pour être considérée comme adéquatement vaccinée. De préférence, cette dose devrait lui être offerte au moins 3 mois après la fin de l'épisode aigu de son infection ou au moins 3 mois après son résultat de TAAN positif. Une dose</p>	<p>- Vaccin AZ de préférence non « offert » aux personnes immunodéprimées</p> <p>- ATCD Covid-19 : schéma en 2 doses chez les personnes immunodéprimées</p>	<p>avr-21</p>
-----------------------------	---	--	---	---------------

administrée selon un intervalle minimal de 21 jours entre le vaccin et le début des symptômes de la maladie ou le résultat de TAAN positif serait valide et n'aurait pas à être redonnée. Si la personne fait la maladie au même moment qu'elle reçoit sa 1^{re} dose de vaccin contre la COVID-19, elle doit recevoir une autre dose selon un intervalle de 3 mois après le début de ses symptômes ou de 3 mois après son résultat de TAAN positif. Si la personne fait la maladie après avoir reçu sa 1^{re} dose de vaccin contre la COVID-19, une 2^e dose doit lui être administrée et peut lui être donnée selon l'intervalle recommandé de 16 semaines entre les doses. Une personne immunodéprimée ou une personne dont l'épisode d'infection coïncide avec la 1^{re} dose de vaccin contre la COVID-19 doit recevoir un total de 2 doses du vaccin contre la COVID-19.

49. Après combien de temps une personne asymptomatique qui a eu un résultat de TAAN positif peut-elle se faire vacciner? Une personne asymptomatique peut se faire vacciner 3 mois après son résultat de TAAN positif. Cette personne aura besoin d'une seule dose de vaccin pour être considérée comme adéquatement protégée. Cependant, si cette personne est immunodéprimée, elle recevra 2 doses du vaccin contre la COVID-19.

51. Est-ce qu'une personne qui a fait la maladie peut recevoir une 2^e dose du vaccin contre la COVID-19 si elle le demande? Il n'est pas recommandé à une personne qui a fait la maladie de recevoir une 2^e dose du vaccin contre la COVID-19, à l'exception d'une personne immunodéprimée ou d'une personne dont l'épisode d'infection a coïncidé avec la 1^{re} dose de vaccin contre la COVID-19 ou a débuté dans les jours suivant la vaccination. La réponse immunitaire induite par la maladie est comparable à l'administration d'une dose de vaccin contre la COVID-19. L'administration de la 2^e dose n'apporte aucune protection additionnelle, et le risque de réactions au moment de la 2^e dose est plus élevé pour les

		<p>personnes qui ont fait la maladie. Malgré les informations lui étant transmises afin d'avoir son consentement éclairé, une personne ayant fait la maladie pourrait recevoir une 2e dose si elle le désire.</p> <p>55. Est-ce qu'une personne immunodéprimée peut se faire vacciner? Actuellement, il y a peu de données sur la vaccination des personnes immunodéprimées. Le CIQ estime que, chez les personnes immunodéprimées, les avantages de la vaccination avec le vaccin contre la COVID-19 surpassent les risques. Toutefois, la réponse immunitaire pourrait être diminuée chez ces personnes. Une décision éclairée sera prise avec la personne à vacciner ou son représentant si elle est inapte.</p>		
<p>ATAGI (97) Australie</p>	<p>COVID-19 vaccination decision guide for people with immunocompromise</p> <p>https://www.health.gov.au/resources/publications/atagi-covid-19-vaccination-decision-guide-for-people-with-immunocompromise</p>	<p>Should I have a COVID-19 vaccine if I am immunocompromised?</p> <p>You should have a COVID-19 vaccine if you are 16 years or older and have immunocompromise or are taking immune-weakening treatments. There are no COVID-19 vaccines currently available for people aged under 16 years. The two COVID-19 vaccines currently available in Australia are suitable for people with immunocompromise. They are</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comirnaty (Pfizer), which is for people aged 16 and older - COVID-19 Vaccine AstraZeneca, which is for people aged 18 and older <p>Many immunocompromising conditions can cause a higher risk of severe illness and complications from COVID-19 including:</p> <ul style="list-style-type: none"> - solid organ transplantation - blood and solid organ cancers or their treatments including immune therapy - chemotherapy 	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccination possible des personnes immunodéprimées avec vaccins Pfizer ou AZ. - Maintien nécessaire des mesures de distanciation sociale - Personnes immunodéprimées sont prioritaires parmi les adultes jeunes - Vaccination déconseillée pendant une chimiothérapie - Vaccination à discuter si trt immunodépresseur avec le médecin - Si initiation d'un trt immunodépresseur ou modulateur : avoir de préférence 2 doses vaccinales, 2 semaines avant la mise sous trt + 	<p>mars-21</p>



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

	<ul style="list-style-type: none"> - radiotherapy - blood/marrow stem cell transplant, and - CAR-T cell therapy. <p>Vaccination protects you from having severe illness and needing to go to hospital as a result of getting COVID-19.</p> <p>Is the COVID-19 vaccine safe for me if I am immunocompromised?</p> <p>Comirnaty (Pfizer), is not a live vaccine. COVID-19 Vaccine AstraZeneca contains a virus which cannot replicate or spread to other cells. It does not behave like a live vaccine and cannot cause infection. There is no reason to expect any higher risk of safety issues with either Comirnaty or COVID-19 Vaccine AstraZeneca in people with immunocompromise.</p> <p>Will COVID-19 vaccine be effective for me if I am immunocompromised?</p> <p>People with immunocompromise can have reduced responses to vaccines, meaning they may not be as well protected as people whose immune system is normal. After your vaccination continue to follow other protective measures against COVID-19 including:</p> <ul style="list-style-type: none"> - physical distancing - hand washing - wearing a face mask, and - COVID-19 testing and self-isolation or quarantine according to instructions of your local public health authority. <p>The effectiveness of COVID-19 vaccines in people with immunocompromise is not yet known because detailed studies have not yet been conducted on this group. These studies will be available in the coming</p>	<p>réduction possible de l'intervalle entre 2 doses si AZ</p>	
--	--	---	--

months and years. However, as there are a lot of risks associated with COVID-19, immunocompromised people should get vaccinated as soon as possible.

When should I get the vaccine?

There is a limit of initial supplies of COVID-19 vaccines. Those at the highest risk of exposure to COVID-19, or those at the highest risk of severe illness or death from COVID-19, will be offered the vaccines first. As a result, you may have to wait some time before you can get a COVID-19 vaccine. However, people with immunocompromise have been prioritised over younger healthy adults to receive COVID-19 vaccine.

Chemotherapy

If you are having chemotherapy, discuss the best timing of vaccination with your treating doctor. Some types of chemotherapy can cause a fall in your body's immune (white) cells or platelets and during these times it is better to avoid vaccination. There are no specific safety concerns with Comirnaty or COVID-19 Vaccine AstraZeneca in people with low immune (white) cells but both vaccines can cause fever. This may lead to extra investigations to look for other causes of fever. People with very low platelet counts may have increased bleeding at the injection site following vaccination.

Immune-weakening treatment

If you are taking an immune-weakening treatment, discuss the best timing of vaccination with your treating doctor. Most people taking immune-weakening treatment will need to continue their treatment before and after vaccination. If you have regular infusions (i.e. you receive your treatment by a drip), it would be best not to have your vaccine on the same day as an infusion. This would avoid any confusion about whether

the medication or the vaccine was responsible for any side effects, if you have them

It would be best to have both vaccine doses before you start a new immune-weakening treatment (also called immunosuppressive or immunomodulatory treatment). Vaccination would ideally be at least 2 weeks before, if possible. This helps to ensure your immune system responds properly to the vaccine doses. If you can't delay the start of your new immune-weakening treatment, you can still be vaccinated. If you are having COVID-19 Vaccine AstraZeneca, your doctor can reduce the time interval between the two doses, before you start your new treatment.

If you are taking an immune checkpoint inhibitor, discuss the best timing of vaccination with your treating doctor.

What is immunocompromise?

Being 'immunocompromised' means having a weakened immune system due to a medical condition or treatment. Many conditions can cause immunocompromise, including:

- Cancer, especially blood cancer (leukemia or lymphoma).
- Treatments for cancer (e.g. chemotherapy, targeted therapies, radiotherapy and CAR-T cell therapy) can also weaken the immune system.
- Having a bone marrow, stem cell or solid organ transplant.
- Immune deficiencies.
- HIV infection (particularly if the CD4 count is low).

Taking medications that weaken your immune system. These medications are called immunosuppressants or immunomodulators.

<p>ATAGI (98) Australie</p>	<p>Advice for people with weakened immune systems (immunocompromise)</p> <p>https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/covid-19-vaccines/learn-about-covid-19-vaccines/about-the-astrazeneca-covid-19-vaccine#advice-for-people-with-weakened-immune-systems-immunocompromise</p>	<p>People with immunocompromise includes those who have a medical condition or are taking medications that weaken their immune system. People with immunocompromise, including those living with HIV, have a higher risk of severe illness from COVID-19, including a higher risk of severe illness and death.</p> <p>The Australian Government strongly recommends people with immunocompromise receive a COVID-19 vaccine. COVID-19 Vaccine AstraZeneca does not behave like a 'live vaccine'. The adenovirus carrier has been modified so that it cannot replicate or spread to other cells, and it cannot cause infection. It is safe in people with immunocompromise.</p> <p>Clinical trials for COVID-19 Vaccine AstraZeneca did not include people with immunocompromised but many people with such conditions have now been vaccinated worldwide. A clinical trial is being conducted of COVID-19 Vaccine AstraZeneca given to people with stable HIV infection, with results expected in a few months.</p> <p>We do not know if COVID-19 Vaccine AstraZeneca is as effective in people with immunocompromise compared to the rest of the population. It is possible that it might be less effective, and so it is important to continue other preventative measures such as physical distancing after vaccination.</p>	<p>Vaccination possible avec AZ</p>	
<p>Nouvelle Zélande</p>	<p>RAS</p>			

Références bibliographiques

1. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, immunity, and COVID-19: how age influences the host immune response to coronavirus infections? *Front Physiol* 2021;11:571416.
<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2020.571416>
2. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
3. Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, Bretelle F, Azria E, Blanc J, et al. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;49(7):101826.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101826>
4. Parra-Bracamonte GM, Lopez-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol* 2020;52:93-8.e2.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.08.005>
5. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: a mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(8):2752–61.
<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa346>
6. Izurieta HS, Graham DJ, Jiao Y, Hu M, Lu Y, Wu Y, et al. Natural history of COVID-19: risk factors for hospitalizations and deaths among >26 million U.S. Medicare beneficiaries. *J Infect Dis* 2021;jiaa767.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa767>
7. McKeigue PM, Weir A, Bishop J, McGurnaghan SJ, Kennedy S, McAllister D, et al. Rapid Epidemiological Analysis of Comorbidities and Treatments as risk factors for COVID-19 in Scotland (REACT-SCOT): a population-based case-control study. *PLoS Med* 2020;17(10):e1003374.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003374>
8. Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie en France : étude de cohorte de 66 millions de personnes, 9 février 2021. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2021.
https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/02/epi-phare_risques_hospitalisations_decès_covid19_20210209.pdf
9. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature* 2020;584:430–6.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
10. Clift AK, Coupland CA, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ* 2020;371:m3731.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3731>
11. Reilev M, Kristensen KB, Pottegård A, Lund LC, Hallas J, Ernst MT, et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol* 2020;49(5):1468–81.
<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyaa140>
12. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, et al. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: results from an integrated health care organization. *Ann Intern Med* 2020;173(10):773-81.

<http://dx.doi.org/10.7326/m20-3742>

13. Ko JY, Danielson ML, Town M, Derado G, Greenlund KJ, Daily Kirley P, et al. Risk factors for COVID-19-associated hospitalization: COVID-19-associated hospitalization surveillance network and behavioral risk factor surveillance system. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1419.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1419>

14. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1966.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1966>

15. Ioannou GN, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare AM, Shah JA, et al. Risk factors for hospitalization, mechanical ventilation, or death among 10 131 US veterans with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Netw Open* 2020;3(9):e2022310.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22310>

16. Gottlieb M, Sansom S, Frankenberger C, Ward E, Hota B. Clinical course and factors associated with hospitalization and critical illness among COVID-19 patients in Chicago, Illinois. *Acad Emerg Med* 2020;27(10):963-73.

<http://dx.doi.org/10.1111/acem.14104>

17. Oetjens MT, Luo JZ, Chang A, Leader JB, Hartzel DN, Moore BS, et al. Electronic health record analysis identifies kidney disease as the leading risk factor for hospitalization in confirmed COVID-19 patients. *PLoS One* 2020;15(11):e0242182.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0242182>

18. Hernández-Galdamez DR, González-Block MÁ, Romo-Dueñas DK, Lima-Morales R, Hernández-Vicente IA, Lumbreras-Guzmán M, et al. Increased risk of hospitalization and death in patients with COVID-19 and pre-existing noncommunicable diseases and modifiable risk factors in Mexico. *Arch Med Res* 2020;51(7):683-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.07.003>

19. Carrillo-Vega MF, Salinas-Escudero G, García-Peña C, Gutiérrez-Robledo LM, Parra-Rodríguez L. Early estimation of the risk factors for hospitalization and mortality by COVID-19 in Mexico. *PLoS One* 2020;15(9):e0238905.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0238905>

20. Giorgi Rossi P, Marino M, Formisano D, Venturelli F, Vicentini M, Grilli R. Characteristics and outcomes of a cohort of COVID-19 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy. *PLoS One* 2020;15(8):e0238281.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0238281>

21. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Antinori A, Berselli N, Blandi L, Bonaccio M, et al. RAAS inhibitors are not associated with mortality in COVID-19 patients: findings from an observational multicenter study in Italy and a meta-analysis of 19 studies. *Vascul Pharmacol* 2020;135:106805.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2020.106805>

22. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk factors for intensive care unit admission and in-hospital mortality among hospitalized adults identified through the U.S. coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated hospitalization surveillance network (COVID-NET). *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1012.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1012>

23. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1985>

24. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* 2020;180(11):1436-46.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>

25. Flythe JE, Assimon MM, Tugman MJ, Chang EH, Gupta S, Shah J, et al. Characteristics and outcomes of individuals with pre-existing kidney disease and COVID-19 admitted to intensive care units in the United States. *Am J Kidney Dis* 2021;77(2):190-203 e1.

<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.003>

26. Ji W, Huh K, Kang M, Hong J, Bae GH, Lee R, et al. Effect of underlying comorbidities on the infection and severity of COVID-19 in Korea: a nationwide case-control study. *J Korean Med Sci* 2020;35(25):e237.

<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e237>

27. Klang E, Kassim G, Soffer S, Freeman R, Levin MA, Reich DL. Severe obesity as an independent risk factor for COVID-19 mortality in hospitalized patients younger than 50. *Obesity* 2020;28(9):1595-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/oby.22913>
28. Italian Society of Hypertension, Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, et al. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients. Results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension* 2020;76(2):366-72.
<http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15324>
29. Park R, Lee SA, Kim SY, de Melo AC, Kasi A. Association of active oncologic treatment and risk of death in cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of patient data. *Acta Oncol* 2021;60(1):13-9.
<http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2020.1837946>
30. Yekedüz E, Dursun B, Aydın GÇ, Yazgan SC, Öztürk HH, Azap A, et al. Clinical course of COVID-19 infection in elderly patient with melanoma on nivolumab. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26(5):1289-94.
<http://dx.doi.org/10.1177/1078155220924084>
31. Simpson-Yap S, de Brouwer E, Kalincik T, Rijke N, Hillert J, Walton C, et al. Associations of DMT therapies with COVID-19 severity in multiple sclerosis [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.02.08.21251316>
32. Jee J, Stonestrom AJ, Devlin S, Nguyentran T, Wills B, Narendra V, et al. Oncologic immunomodulatory agents in patients with cancer and COVID-19. *Sci Rep* 2021;11(1):4814.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-84137-5>
33. Fitzgerald KC, Mecoli CA, Douglas M, Harris S, Aravidis B, Albayda J, et al. Risk factors for infection and health impacts of the COVID-19 pandemic in people with autoimmune diseases [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.03.21251069>
34. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020;26(6):845-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
35. Rydyznski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell* 2020;183(4):996-1012.e19.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
36. Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann A, et al. The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Sci Immunol* 2020;5(48).
<http://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abc8413>
37. Ripberger TJ, Uhrlaub JL, Watanabe M, Wong R, Castaneda Y, Pizzato HA, et al. Orthogonal SARS-CoV-2 serological assays enable surveillance of low-prevalence communities and reveal durable humoral immunity. *Immunity* 2020;53(5):925-33 e4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.004>
38. McMahan K, Yu J, Mercado NB, Loos C, Tostanoski LH, Chandrashekar A, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 2021;590(7847):630-4.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-03041-6>
39. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science* 2020;369(6505):812-7.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.abc4776>
40. Deng W, Bao L, Liu J, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science* 2020;369(6505):818-23.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.abc5343>
41. Baden LR, El Sahly HM, 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* 2020;384(5):403-16.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
42. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(27):2603-15.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

43. Addetia A, Crawford KH, Dingens A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang ML, et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a fishery vessel outbreak with a high attack rate. *J Clin Microbiol* 2020;58(11):e02107-20.
<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.02107-20>
44. Hall V, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2021.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00790-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X)
45. Chen L, Zody MC, Mediavilla JR, Cunningham MH, Composto K, Chow KF, et al. Emergence of multiple SARS-CoV-2 antibody escape variants in an immunocompromised host undergoing convalescent plasma treatment [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.04.08.21254791>
46. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(3):238-51.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>
47. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 2020;181(7):1489-501 e15.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
48. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol* 2020;21(11):1336-45.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41590-020-0782-6>
49. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell* 2020;183(1):158-68 e14.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>
50. Tarke A, Sidney J, Methot N, Zhang Y, Dan JM, Goodwin B, et al. Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4+ and CD8+ T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees [preprint]. *bioRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.02.27.433180>
51. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 2021;184(4):861-80.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
52. American Society of Transplantation, Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 2019;33(9):e13563.
<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.13563>
53. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19(6):e200-e12.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30600-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30600-5)
54. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, di Blasi R, Einarsdottir S, Gallo G, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019;19(6):e188-e99.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(18\)30601-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30601-7)
55. Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11(11):2606-14.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1062189>
56. Furer V, Rondaan C, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Kapetanovic MC, et al. Point of view on the vaccination against COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open* 2021;7(1).
<http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001594>
57. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, Belot A, Bonnotte B, Hachulla E, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: a systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun* 2017;80:10-27.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2017.03.011>

58. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;58(8):1130-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit937>
59. Haut conseil de la santé publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2e éd. Paris: HCSP; 2014.
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
60. Krueger KM, Ison MG, Ghossein C. Practical guide to vaccination in all stages of CKD, including patients treated by dialysis or kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2020;75(3):417-25.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.06.014>
61. Grupper A, Sharon N, Finn T, Cohen R, Israel M, Agbaria A, et al. Humoral response to the Pfizer BNT162b2 vaccine in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021.
<http://dx.doi.org/10.2215/cjn.03500321>
62. Yi SG, Knight RJ, Graviss EA, Nguyen DT, Ghobrial RM, Gaber AO, et al. Kidney transplant recipients rarely show an early antibody response following the first COVID-19 vaccine administration. *Transplantation* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000003764>
63. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220272>
64. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, Olagne J, Heibel F, Braun-Parvez L, et al. Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients [letter]. *Kidney Int* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.014>
65. 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 [letter]. *JAMA* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.4385>
66. Chavarot N, Ouedrani A, Marion O, Leruez-Ville M, Villain E, Baaziz M, et al. Poor anti-SARS-CoV-2 humoral and T-cell responses after 2 injections of mRNA vaccine in kidney transplant recipients treated with belatacept [letter]. *Transplantation* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000003784>
67. Sattler A, Schrezenmeier E, Weber U, Potekhin A, Bachmann F, Budde K, et al. Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV2 BNT162b2 (Tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.04.06.21254963>
68. Schrezenmeier E, Bergfeld L, Hillus D, Lippert JD, Weber U, Tober-Lau P, et al. Immunogenicity of COVID-19 tozinameran vaccination in patients on chronic dialysis [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.31.21254683>
69. Simon B, Rubey H, Treipl A, Gromann M, Hemedi B, Zehetmayer S, et al. Hemodialysis patients show a highly diminished antibody response after COVID-19 mRNA vaccination compared to healthy controls [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.26.21254259>
70. Agha M, Blake M, Chilleo C, Wells A, Haidar G. Suboptimal response to COVID-19 mRNA vaccines in hematologic malignancies patients [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.04.06.21254949>
71. Monin-Aldama L, Laing A, Muñoz-Ruiz M, McKenzie D, del Molino del Barrio I, Alaguthurai T, et al. Interim results of the safety and immune-efficacy of 1 versus 2 doses of COVID-19 vaccine BNT162b2 for cancer patients in the context of the UK vaccine priority guidelines [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.17.21253131>
72. Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Markovits D, Giryas S, Toledano K, Tavor Y, et al. Humoral response to Pfizer mRNA vaccine against SARS CoV2, in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and the impact on the rheumatic disease activity [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.04.02.21254493>
73. Kennedy NA, Lin S, Goodhand JR, Chanchlani N, Hamilton B, Bewshea C, et al.

- Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.25.21254335>
74. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzel E, Golan Z, Schreiber L, et al. Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.06.21251283>
75. McEllistrem MC, Clancy CJ, Buehrle DJ, Lucas A, Decker BK. Single dose of a mRNA SARS-CoV-2 vaccine is associated with lower nasopharyngeal viral load among nursing home residents with asymptomatic COVID-19. Clin Infect Dis 2021:ciab263.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab263>
76. Petter E, Mor O, Zuckerman N, Oz-Levi D, Younger A, Aran D, et al. Initial real world evidence for lower viral load of individuals who have been vaccinated by BNT162b2 [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.08.21251329>
77. Emary KR, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2021;397(10282):1351–62.
[http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0)
78. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. Lancet 2021;397(10277):881-91.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00432-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00432-3)
79. Shah AS, Gribben C, Bishop J, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.11.21253275>
80. Haute Autorité de Santé. Efficacité des vaccins contre la Covid-19 sur la transmission du SARS-CoV-2. Synthèse des données au 01 Avril 2021 et Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
81. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, Swanson KA, Muik A, Vormehr M, et al. BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. Nature 2021;592(7853):283-9.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03275-y>
82. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. N Engl J Med 2020;383(16):1544-55.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024671>
83. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. Nature 2020;586(7830):578-82.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2608-y>
84. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature 2020;586(7830):583-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z>
85. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. N Engl J Med 2021;384(15):1412-23.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>
86. Tande AJ, Pollock BD, Shah ND, Farrugia G, Virk A, Swift M, et al. Impact of the COVID-19 vaccine on asymptomatic infection among patients undergoing pre-procedural COVID-19 molecular screening. Clin Infect Dis 2021:ciab229.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab229>
87. Weekes M, Jones NK, Rivett L, Workman C, Ferris M, Shaw A. Single-dose BNT162b2 vaccine protects against asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Authorea 2021.
<http://dx.doi.org/10.22541/au.161420511.12987747/v1>
88. Infectious Diseases Society of America, Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58(3):309-18.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit816>

89. Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Avis du 6 avril 2021 : élargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-Covid-19. Paris: COSV; 2021.

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_6_avril_2021pdf.pdf

90. Department of Health and Social Care. Letter from the Health and Social Care Secretary on COVID-19 vaccination to protect severely immunosuppressed adults, 24 march 2021. London: DHSC; 2021.

<https://www.gov.uk/government/publications/letter-from-the-health-and-social-care-secretary-on-covid-19-vaccination-to-protect-severely-immunosuppressed-adults/letter-from-the-health-and-social-care-secretary-to-the-jcvi-24-march-2021>

91. Public Health England. Chapter 14a. COVID-19 - SARS-CoV-2, 16 april 2021. Dans: Public Health England, ed. Green book. London: PHE; 2021.

<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a>

92. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19 (état 14.4.2021). Berne: OFSP;CFV; 2021.

<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/impfempfehlung-covid-19.pdf.download.pdf/Recommandations%20de%20vaccination%20avec%20des%20vaccins%20%C3%A0%20ARNm%20contre%20le%20COVID-19.pdf>

93. Centers for Disease Control and Prevention. Considerations for vaccination of people with certain underlying medical conditions, last updated april 27, 2021 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html#underlying-conditions>

94. Centers for Disease Control and Prevention. People with certain medical conditions. Updated mar. 29, 2021 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2021.

https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions%2Fimmunocompromised.html>

95. Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), 23 avril 2021. Ottawa: CCNI; 2021.

<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines/recommandations-utilisation-vaccins-covid-19-fr.pdf>

96. Ministère de la santé et des services sociaux. Questions et réponses sur la campagne de vaccination contre la covid-19. À l'intention des vaccinateurs, 23 avril 2021. Québec: MSSS; 2021.

<https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2020/20-279-05W.pdf>

97. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. COVID-19 vaccination decision guide for people with immunocompromise, march 2021. Canberra: ATAGI; 2021.

<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2021/03/atagi-covid-19-vaccination-decision-guide-for-people-with-immunocompromise.pdf>

98. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Advice for people with weakened immune systems (immunocompromise) [En ligne]. Canberra: ATAGI; 2021.

<https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/covid-19-vaccines/learn-about-covid-19-vaccines/about-the-astrazeneca-covid-19-vaccine#advice-for-people-with-weakened-immune-systems-immunocompromise>

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

