

## SYNTHÈSE

# Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 : Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19

Validée par le Collège le 11 février 2021

## Contexte

La campagne vaccinale contre la Covid-19 a débuté le 27 décembre 2020 en France. Au 09/02, 1 990 860 premières doses et 366 002 deuxièmes doses ont été injectées<sup>1</sup>.

Les connaissances immunologiques sur l'infection par le SARS-CoV-2 (1) sont en constante évolution et il a été montré que la grande majorité des personnes infectées par le SARS-CoV-2 produisent des anticorps neutralisants, ainsi qu'une réponse lymphocytaire T.

Ces recommandations de la HAS sont relatives à la question de la vaccination chez les personnes ayant déjà été infectées par le SARS-CoV-2.

Le présent document a été réalisé sur la base de l'analyse des données disponibles à date sur les données immunologiques, et par ailleurs sur les travaux réalisés par la SPILF et des membres d'Info-Vac qui ont été présentés lors d'une audition en bureau de la CTV, ainsi que sur les données de pharmacovigilance relative au vaccin Comirnaty publiées par l'ANSM (2).

## Recommandations

Considérant l'état des connaissances sur la réponse immunologique sur l'infection par le SARS-Cov-2 et sur les phénomènes de réinfection en particulier ;

Considérant l'audition de la Société de pathologie infectieuse de langue française par le bureau de la CTV le 2 février 2021 ;

La HAS recommande :

- **Les personnes immunocompétentes ayant fait une infection datée par le SARS-CoV-2 (symptomatique ou non) prouvée par une PCR ou test antigénique** doivent être considérées comme protégées pendant au moins 3 mois mais plus probablement 6 mois, contre

<sup>1</sup> Source : <https://covidtracker.fr/vaccintracker>, consulté le 11/02/2021

l'infection par le SARS-CoV-2 par l'immunité post-infectieuse. **Il est donc recommandé de réaliser leur vaccination au-delà de ce délai de 3 mois** après l'infection, de **préférence avec un délai proche de 6 mois**. Il apparaît raisonnable que soient vaccinées en priorité les personnes à risque de forme grave, telles que définies dans la stratégie de vaccination élaborée par l'HAS (3).

- En cas de symptômes prolongés après Covid-19, une consultation médicale adaptée est nécessaire avant la vaccination pour juger au cas par cas de l'intérêt de celle-ci.
- **La réalisation d'une sérologie pré vaccinale n'est pas pertinente et donc non recommandée** cependant, en cas de sérologie positive réalisée antérieurement, sans que l'infection ne soit datée, la période de 3 mois à 6 mois débute à la date de la sérologie.
- A ce stade des connaissances, la réponse immunitaire à la vaccination des personnes ayant déjà été infectées est de type anamnastique, ce qui conduit à **ne proposer qu'une seule dose aux personnes immunocompétentes ayant fait une infection par le SARS-CoV-2, quelle qu'en soit son antériorité**, car elles ont déjà élaboré à l'occasion de l'infection une mémoire immunitaire. La dose unique de vaccin jouera ainsi un rôle de rappel. Si la seconde dose de vaccin a déjà été administrée aux personnes ayant un antécédent d'infection par le SARS-Cov-2, les données disponibles à date ne montrent pas de différence du profil de sécurité en dehors de la survenue d'effets de réactogénicité systémique potentiellement plus fréquente.
- **Les personnes présentant une immunodépression avérée** (en particulier recevant un traitement immunosuppresseur) **doivent, après un délai de 3 mois après le début de l'infection par le SARS-CoV-2, être vaccinées par le schéma à 2 doses**. Dans les situations d'infection prolongée, un avis spécialisé est nécessaire pour la vaccination.
- Les personnes présentant une infection par le SARS-CoV-2 avec PCR positive après la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin et n'ayant pas encore reçu la 2<sup>nde</sup> ne doivent pas recevoir cette 2<sup>nde</sup> dose dans les délais habituels, mais dans un délai de 6 mois et pas avant 3 mois après l'infection.

**La HAS souligne que ces recommandations** reflètent l'analyse de la littérature au 10 février 2021. Elles **pourront donc être mises à jour en fonction de l'évolution des connaissances sur l'infection par le SARS-CoV-2**, en particulier au vu des données des études explorant la réponse à la vaccination des personnes ayant déjà été infectées par le SARS-CoV-2 et des connaissances sur les variants.

## Argumentaire

### Réponse immunitaire chez les personnes infectées par le SARS-COV2, corrélats de protection et réinfections

L'infection par le SARS-CoV-2 induit comme toute infection virale une réponse anticorps notamment neutralisante, ainsi qu'une réponse lymphocytaire T (1).

Les réponses lymphocytaires T sont détectées après chaque infection par le SARS CoV-2 (4-7), avec une prépondérance des réponses T CD4+ par rapport aux réponses T CD8+ (4, 7). Ces réponses cellulaires sont importantes dans la réponse contre l'infection (5). Ainsi les réponses T CD4+ sont les plus fortement associées à une diminution de la gravité de la maladie Covid-19 (5).

La grande majorité des personnes infectées séroconvertissent dans les 5 à 15 jours, le taux de séroconversion étant d'environ 90 % à J10 (5, 8-11). Les principaux antigènes contre lesquels est dirigée la réponse anticorps sont la protéine Spike et la protéine de nucléocapside. La protéine Spike est par

ailleurs la cible de la réponse anticorps neutralisante, ces anticorps présentant peu d'hypermutations somatiques (12-14). Il est à noter que contrairement aux réponses lymphocytaires T CD4+ et CD8+ spécifiques, la présence d'anticorps neutralisants n'est pas associée à une réduction de la gravité de la maladie (5), et l'utilisation de plasma de convalescents a relativement peu d'impact sur l'évolution de la maladie (15, 16), à l'exception notable des patients immunodéprimés (17).

Une question importante est évidemment celle de la durée de la persistance de la réponse immunitaire et donc de la protection. Il a pu être montré initialement que les patients les moins symptomatiques tendaient à perdre plus rapidement leur réponse anticorps que ceux ayant présenté une forme plus sévère (18-20). Certains auteurs ont évoqué la possibilité que les anticorps produits chez les patients les plus sévères soient de moins bonne qualité et longévité, l'importance du syndrome inflammatoire chez ces sujets empêchant le changement d'une production extra folliculaire *via* celle plus pérenne et plus puissante effectuée à travers la constitution de centres germinatifs (18-20).

Ces études ont été remises en question récemment par une étude française montrant l'existence d'une réponse mémoire efficiente à 6 mois y compris chez les patients ayant présenté une forme sévère d'infection à SARS-CoV-2 (21). Une autre étude récente montre que si le taux d'anticorps neutralisants diminue avec le temps, on retrouve une réponse B mémoire forte subissant un renouvellement clonal après 6 mois, et les anticorps ont des hypermutations somatiques plus importantes, une puissance accrue et une résistance aux mutations dans le domaine RBD, indiquant une évolution continue de la réponse humorale (12). En général, la protection contre les infections avec une durée d'incubation courte –comme c'est le cas dans l'infection SARS-CoV-2 où elle est estimée entre 4 et 5 jours (22)– est toutefois essentiellement médiée par la persistance d'un taux résiduel d'anticorps efficace (23). Si une étude a montré la persistance d'anticorps contre diverses protéines de SARS-CoV-2, ainsi qu'une réponse T notable et de lymphocytes B mémoires jusqu'à 8 mois après l'infection (24) – une autre étude très récente menée chez des personnels de santé ayant présenté une forme modérée de l'infection montre une diminution significative du taux d'anticorps neutralisant à M3 (25).

Si les connaissances sur la réponse adaptative contre le SARS-CoV-2 progressent rapidement, des questions persistent quant à la nature de la réponse protectrice contre une infection ou une réinfection. Les résultats obtenus dans le modèle des primates non-humains mettent en évidence une corrélation entre la présence d'une réponse lymphocytaire T (notamment anti-Spike) et la protection que ce soit après infection naturelle (26) ou vaccination (27). Cependant, il semble que cette protection soit surtout apportée par la réponse anticorps notamment neutralisante. Ici encore, les modèles d'infection chez les primates non humains mettent en évidence une corrélation forte entre la présence d'anticorps neutralisants et la protection (28, 29). Un argument plus direct est apporté par le rôle protecteur, dans les modèles animaux, d'un transfert passif d'anticorps neutralisants avant inoculation du SARS-CoV-2, qui est susceptible de prévenir ou limiter efficacement l'infection des voies respiratoires supérieures et des poumons, et la maladie symptomatique (14, 30, 31). Par ailleurs, des éléments épidémiologiques permettent d'associer présence d'anticorps neutralisants et protection chez l'homme. Ainsi, lors d'une épidémie de Covid-19 sur un bateau de pêche, aucun des trois membres d'équipages qui avaient des anticorps neutralisants anti-Spike avant d'embarquer n'ont été ensuite positifs pour le SARS-CoV-2 (32).

Si le rôle de la réponse anticorps neutralisante semble établi, l'hypothèse qu'elle constitue la base exclusive de la protection a été remise en question par les résultats des essais de phase 3 effectués avec des vaccins ARN (33, 34). En effet, dans ces essais, on note l'apparition d'une protection moins de deux semaines après la première dose de vaccin à un moment où le titre d'anticorps neutralisants est très faible voire nul. Le mécanisme de la protection à ce stade-là reste l'objet de discussions et pourrait faire intervenir d'autres fonctions des anticorps, notamment celles portées par le fragment Fc.

Ainsi, l'activité *via* le fragment Fc est corrélée avec l'immunité protectrice dans un modèle de vaccin chez le primate non humain contre le SARS-CoV-2 (35), cependant que les anticorps neutralisants ayant une capacité de liaison au récepteur Fc semblent plus protecteurs chez les souris (36). Par ailleurs, il a pu être montré que le vaccin chADOX1 induit une réponse anticorps favorisant les activités phagocytaires monocytaires (ADMP) et neutrophiliques (ADNP) dépendante des anticorps, et ce dès la première vaccination (37).

Alors qu'on dénombre actuellement plus de 100 millions de cas de Covid-19 à travers le monde, le nombre de cas rapportés de réinfection reste faible (1). Les réinfections impliquent des virus différents lors des deux épisodes infectieux et ont été observées chez des sujets plutôt jeunes non immunodéprimés. L'absence d'études immunologiques couplées aux études virologiques ne permet malheureusement pas de connaître à l'heure actuelle les raisons de ces réinfections : absence de réponse adaptative initiale, perte de celle-ci ou sélection de variants viraux résistants à cette réponse. Cependant, d'éventuelles réinfections asymptomatiques avec des souches proches ou non de celles de la primo-infection n'avaient jusqu'à récemment pas été mises en évidence, puisque non étudiées (1).

Jusqu'à récemment, en effet, la littérature comportait essentiellement des cas de réinfections certaines (avec au séquençage la mise en évidence de virus différents lors de chaque épisode), et survenant après un délai de 48 à 142 jours (38-42) ; deux décès seraient survenus (43).

Plus récemment, des études de suivi longitudinal de personnes ayant eu une infection confirmée par le SARS-CoV-2 ont essayé de mieux quantifier la fréquence des réinfections.

Ainsi, l'étude d'une base de données du Qatar (44) de 15 808 personnes avec une PCR positive et qui avaient eu ensuite plusieurs prélèvements, montre que 243 avaient une nouvelle PCR positive entre 45 jours et 6 mois après la 1<sup>ère</sup> ; les auteurs estimaient sur différents arguments qu'il s'agissait dans 54 cas d'une réinfection, et que l'incidence était de 0,36 pour 10 000 personnes-semaines.

Par ailleurs, quatre études ont été menées au Royaume-Uni chez des professionnels de santé :

- L'une (étude SIREN) (45) a porté sur 6 614 participants qui avaient eu une PCR et/ou une sérologie SARS-CoV-2 positive(s) dans le passé et 14 173 participants sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2, d'âge médian 50 ans, et pour l'ensemble desquels un suivi mensuel par 2 PCR et une sérologie était réalisé : 409 infections ont été détectées chez les participants naïfs et 44 réinfections (2 probables, 42 possibles) chez les seconds. Ces réinfections sont survenues 90 jours en médiane après la 1<sup>ère</sup> infection. La protection contre une réinfection à 5 mois a été estimée par les auteurs dans une fourchette de 83 % (en prenant tous les cas) à 99 % (en ne prenant que les cas probables).
- Une autre étude (46) a porté sur le suivi pendant la « 2<sup>ème</sup> vague » (juillet-novembre) de professionnels de santé : 1 038 infectés durant la « 1<sup>ère</sup> vague » et 10 137 non infectés. Une PCR était réalisée en cas de symptômes. Aucune des 128 PCR réalisées dans le 1<sup>er</sup> groupe n'était positive contre 290 (sur 2 115 PCR réalisées) dans le 2<sup>nd</sup> groupe. Le délai médian entre l'infection durant la 1<sup>ère</sup> vague et la PCR négative durant la 2<sup>ème</sup> vague était de 173 jours. Une étude parallèle des mêmes auteurs chez 481 autres professionnels de santé (106 déjà infectés et 375 non infectés), avec un suivi régulier par PCR systématique, n'observait aucune PCR positive chez les 1<sup>ers</sup> et 22 (5,9 %) chez les 2<sup>nds</sup>.
- Dans la 3<sup>ème</sup> étude (47), un test PCR a été réalisé systématiquement toutes les 2 semaines chez 12 541 professionnels de santé (âge médian : 38 ans, IQR 29-49), dont 1 265 avaient une sérologie anti-Spike positive ; le suivi médian était de 200 jours pour les séronégatifs et 139 jours pour les séropositifs ; 223 soignants séronégatifs avaient un test positif pendant la période de l'étude (dont 123 asymptomatiques) (incidence : 1,09/10 000 jours), contre 2 soignants

séropositifs (asymptomatiques) (incidence : 0,13/10 000 jours), soit une réduction du risque après ajustement sur l'âge et le genre de 89 %.

- La 4<sup>ème</sup> étude (48) portait sur 66 001 participants dont 10 727 avaient une PCR et/ou une sérologie positive(s) avant fin juillet 2020, et 55 274 n'avaient eu aucun marqueur d'infection positif ; sur la période de juillet à décembre, 8 sujets déjà infectés présentaient une PCR positive (0,07 %), tous plus de 7 mois (pendant le 8<sup>ème</sup> mois) après la 1<sup>ère</sup> infection, contre 713 dans le 2<sup>nd</sup> groupe (1,39 %), soit une réduction du risque de 94 % ; une des personnes réinfectées, âgée de 71 ans, avait dû être hospitalisée.
- Une revue systématique de la littérature a été publiée à partir des bases de données *PubMed/Medline* (dernière mise à jour en date du 20 novembre 2020) (49). Au total, 1 128 patients, avec au moins une récurrence du SARS-CoV-2, ont été décrits dans les études de cohorte, 142 patients dans les séries de cas et 29 cas ont par ailleurs été rapportés individuellement. Le taux de récurrence, qui a été défini comme une détection positive de l'ARN du SARS-CoV-2 par test RT-PCR chez les patients guéris (c'est-à-dire ayant eu dans l'intervalle un test RT-PCR négatif) était entre 2,3 % et 21,4 % dans les études de cohorte. Cependant, pour exhaustive qu'elle soit, cette revue ne permet pas de distinguer clairement les réinfections d'un portage prolongé, ne permettant pas dès lors de tirer de conclusion.

Au total, en l'état actuel des connaissances, les réinfections semblent être des événements peu fréquents sur la période de 6 mois après le premier épisode, y compris dans un contexte d'une forte exposition (personnels de santé), chez les patients précédemment rétablis. Il y a cependant peu de données :

- chez des patients avec comorbidités ou plus âgés (pour lesquels le taux de réinfection pourrait être plus élevé ;
- au-delà de 6 mois après le premier épisode (dans l'étude de Lumley *et al.*, 2020 (47)), le taux de réinfection apparaît stable dans le temps, laissant supposer une protection plus prolongée).

Par ailleurs, une étude récente montre une diminution assez nette à 3 mois du taux d'anticorps neutralisants chez les sujets ayant eu une forme modérée de Covid-19 (25). La réinfection est bien évidemment dépendante de la persistance d'une immunité protectrice. Dès lors, si on s'en tient au seul taux d'anticorps neutralisants, on peut envisager que 3 mois post-infection pourraient être le délai minimal pertinent pour envisager une vaccination chez les patients avec antécédent d'infection SARS-CoV-2.

## **Données de la littérature concernant la réponse immune après une dose de vaccin chez des personnes ayant un antécédent d'infection à SARS-CoV-2**

Les résultats de quatre études récentes, non revues par les pairs (publication uniquement sous forme de « preprint » sur le site MedRxiv), suggèrent qu'il pourrait être pertinent de n'effectuer qu'une seule dose vaccinale chez les sujets ayant un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2, à tout le moins en termes d'induction d'anticorps (50-53). Ces études ont été menées en Italie (51) et aux États-Unis (50, 52, 53), et pour trois d'entre elles chez des personnels de santé (51-53). Les vaccins étudiés étaient les vaccins ARN développés par Pfizer (Comirnaty®) et Moderna (mRnA1273®) dans deux études (50, 52), et uniquement le vaccin Pfizer/BioNTech pour les deux dernières (51, 53). Les populations incluses étaient des sujets avec antécédent d'infection SARS CoV-2 sans plus de précision (n=68, (50) ; n=36, (53)), des sujets avec antécédent d'infection SARS CoV-2 asymptomatique (n=16, (52) ; n=15, (51)) ou symptomatiques (n=17, (52) ; n=42, (51)) et des sujets sans antécédent d'infection SARS CoV2 (n=41, (50) ; n=36, (52) ; n=67, (51) ; n=152, (53)).

Dans tous les cas, on note une apparition plus rapide des anticorps anti-Spike chez les sujets avec antécédents de Covid-19 (J7 vs J14). Le taux d'anticorps après une seule dose est supérieur à celui obtenu après deux doses dans les 3 premières études et également à celui observé chez des sujets infectés convalescents (52). Le caractère symptomatique de l'infection a été associé à un taux plus élevé d'anticorps après une seule injection vaccinale dans l'étude italienne (51), mais pas dans l'étude nord-américaine dans laquelle ce critère avait été pris en compte (52). Il est difficile d'apprécier si l'âge a un impact sur l'induction de cette réponse, ce critère n'étant pas indiqué dans deux des études (50, 53) et les personnes de plus de 60 ans étant fort peu représentées dans les deux autres (51, 52). Dans les études de Saadat *et al.* (52) et de Bradley *et al.* (53), le caractère neutralisant des anticorps induit était également exploré. Le taux de ces anticorps était significativement plus élevé à J14 après une seule dose chez les patients ayant un antécédent d'infection SARS-CoV-2 (facteur multiplicatif >100,  $p < 0,0001$  comparativement aux sujets naïfs dans l'étude de Saadat *et al.* (52)). Enfin Krammer *et al.* (50) rapportent une plus forte réactogénicité du vaccin chez les sujets avec antécédent d'infection à SARS-CoV-2.

Une dernière étude (54) a étudié l'impact d'une seule dose de vaccin ARN (Cominarty® dans 7 cas et Moderna mRNA1273® dans 3 cas) chez 10 sujets avec des antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 sur la réponse anticorps ELISA et neutralisante contre la souche de Wuhan, mais également contre le variant B.1.351 d'Afrique du Sud ; ce variant est possiblement inquiétant car il semble échapper aux anticorps neutralisants générés non seulement lors de l'infection par des variants circulant plus tôt au cours de la pandémie, mais également aux anticorps neutralisants induits par des vaccins basés sur la souche Wuhan-Hu-1 (55, 56). Les résultats de cette étude montrent qu'une dose de vaccin ARN est capable chez des patients aux antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 de stimuler une réponse B mémoire se traduisant par des titres d'anticorps neutralisants multipliés par 1 000 environ contre les deux souches comparativement à l'état pré vaccination. Les titres étaient significativement plus élevés par rapport au variant Wuhan Hu1 que par rapport à B.1.351. A noter qu'avant vaccination, 5 des 10 sérums de donneurs pré-vaccins n'avaient aucune activité neutralisante contre le virus B.1.351, et seuls 3 avaient des titres ID50 supérieurs à 100. Enfin, on retrouvait également une augmentation significative de la réponse T CD4 anti-Spike, appréciée en cytométrie de flux (cellule produisant de l'IFN $\gamma$  et/ou de l'IL2 et/ou du CD40L).

Si ces résultats sont préliminaires, basés seulement sur des données d'immunogénicité et ne couvrent pas l'ensemble de la diversité des patients avec antécédent d'infection par le SARS-CoV-2, ils rapportent des résultats concordants montrant l'induction d'une réponse anticorps (et anticorps neutralisante) importante, rapide et diversifiée après une seule dose de vaccin ARN - vaccins Pfizer (Comirnaty®) et Moderna (mRNA1273®) - chez ces sujets.

## **Tolérance du vaccin chez les personnes ayant déjà été infectés par le SARS-CoV-2**

Le troisième rapport de pharmacovigilance de l'ANSM sur les effets indésirables rapportés avec le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech (2) indique qu'« *entre le début de l'enquête et le 29/01/2021, 85 cas d'effets indésirables chez des personnes avec un antécédent d'infection à Covid-19 ont été recueillis.* » Les cas déclarés chez les personnes ayant déjà été infectées par le SARS-CoV-2 ne paraissent pas présenter de caractéristiques spécifiques, en termes de gravité des effets notifiés, notamment de réactogénicité. Comme dans le précédent rapport, la proportion de patients ayant développé des effets réactogènes systémiques semblait plus élevée en cas d'antécédent de Covid-19, avec cependant une intensité moindre. Au total, à ce jour, aucun élément n'indique une différence du profil de

sécurité du vaccin Comirnaty chez des sujets à antécédent connu d'infection à SARS-CoV-2, en dehors de la survenue d'effets de réactogénicité systémique potentiellement plus fréquente mais de moindre gravité.

Concernant les données de pharmacovigilance des autres pays, les États-Unis<sup>2</sup>, le Royaume-Uni<sup>3</sup>, l'Europe<sup>4</sup> et Israël<sup>5</sup> n'ont pour l'instant pas rapporté de données sur la tolérance chez les personnes aux antécédents de Covid-19.

L'étude de Krammer *et al.*, 2021 (50), a comparé la fréquence des réactions locales (liées à l'injection) et systémiques, après la première dose de vaccination chez 231 individus (148 séronégatifs et 83 séropositifs) et montre également que les symptômes les plus courants étaient des symptômes localisés au site d'injection (douleur, gonflement et érythème), survenus à une fréquence égale, quel que soit le vaccin à ARNm utilisé, indépendamment du statut sérologique au moment de la vaccination et qui ont disparu spontanément dans les jours suivant la vaccination. *A contrario*, les sujets vaccinés et présentant une immunité préexistante ont rapporté des effets secondaires systémiques avec une fréquence significativement plus élevée que les sujets naïfs (fatigue, maux de tête, frissons, fièvre, douleurs musculaires ou articulaires, par ordre de fréquence décroissante,  $p < 0,001$  pour tous les symptômes énumérés, test exact de Fisher). Les auteurs suggèrent que la réactogénicité systémique du vaccin après la première dose est plus prononcée chez les personnes ayant une immunité préexistante et semble similaire aux effets secondaires rapportés pour la deuxième dose dans les essais vaccinaux de phase III.

### Antécédent d'infection à SARS-CoV-2 asymptomatique

Dans l'étude de phase 3 pour le vaccin Pfizer/BioNTech (34), des patients avec une sérologie positive pour le SARS-CoV-2 ont été inclus. Ils représentaient 3 % (1 125 / 37 586) de la population pour laquelle les données de tolérance ont été recueillies, soit 545 personnes dans le groupe des vaccinés et 580 personnes dans le groupe placebo. Les effets indésirables rapportés n'étaient pas plus fréquents chez les personnes à sérologie positive et semblent aussi en rapport avec la réactogénicité secondaire à l'injection vaccinale (57).

Dans l'étude de phase 3 pour le vaccin Moderna (33), des patients séropositifs ont également été inclus. Ils représentaient 2,2 % (675 / 30 350) de la population pour laquelle les données de sécurité ont été recueillies, soit 341 personnes dans le groupe des vaccins et 334 dans le groupe placebo. La fréquence de survenue d'un effet indésirable était moindre chez les patients séropositifs à l'inclusion que chez les patients séronégatifs (58). Les données de sécurité issues des essais de phase 3 pour les deux vaccins à ARNm chez les patients séropositifs et asymptomatiques (ayant présenté une infection à SARS-CoV-2 asymptomatique) sont donc rassurantes.

---

<sup>2</sup> Vaccine Adverse Event Reporting System. VAERS data [En ligne]. Rockville: VAERS; 2021. <https://vaers.hhs.gov/data.html>

<sup>3</sup> Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus Vaccine - summary of Yellow Card reporting. Data included: 09/12/2020 to 31/01/2021. London: MHRA; 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>

<sup>4</sup> European Medicines Agency. COVID-19 vaccine safety update. COMIRNATY BioNTech Manufacturing GmbH, 28 January 2021. Amsterdam: EMA; 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-january-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-january-2021_en.pdf)

European Medicines Agency. COVID-19 vaccine safety update. COVID-19 VACCINE MODERNA. Moderna Biotech Spain, S.L., 5 February 2021. Amsterdam: EMA; 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-moderna-february-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-moderna-february-2021_en.pdf)

<sup>5</sup> Ministry of Health. Pharmacovigilance and Drug Information Department [En ligne]. Jerusalem: Ministry of Health; 2021. <https://www.health.gov.il/English/MinistryUnits/HealthDivision/MedicalTechnologies/Drugs/risk/Pages/default.aspx>

## **Patients ayant des symptômes prolongés post Covid-19**

La définition du groupe de patients ayant des symptômes prolongés (parfois nommé « Covid long ») n'est pas consensuelle. Sont considérées les personnes ayant des symptômes persistants au-delà de 3, 4 voire 12 semaines après le début de l'infection (59). La fréquence de ces symptômes prolongés est variable d'une étude à l'autre mais excède parfois 50 %. Les symptômes prolongés rapportés le plus fréquemment sont la fatigue, les douleurs articulaires, les douleurs thoraciques, les palpitations, les difficultés respiratoires, une dégradation de l'état cognitif, et la diminution de la qualité de vie (60).

Le mécanisme physiopathologique de la persistance de ces symptômes n'est pas encore élucidé. Plusieurs hypothèses ont été avancées : des séquelles d'atteintes d'organes lors de la phase aiguë, la persistance d'un état hyper inflammatoire, la persistance virale dans des réservoirs ou encore une réponse immunitaire humorale inadaptée. Des études rapportent une corrélation entre les taux d'Ac circulant anti-Spike et la présence de symptômes chroniques (12).

Ces patients n'ont pas été inclus dans les études vaccinales. Il n'y a donc pas de données de sécurité issues des essais de phase 3 pour cette population. Les données de pharmacovigilance n'apportent pas plus d'information sur cette sous population.

Cependant la question d'un risque théorique d'aggravation des symptômes persistants par la vaccination peut se poser si le mécanisme physiopathologique de ces manifestations est lié à la réponse immune adaptative anti-SARS-CoV-2. Le rare phénomène d'Arthus (inflammation loco-régionale après injection) survient ainsi en cas de revaccination par un vaccin protéique (en particulier les vaccins antitétanique et antidiphtérique) chez un sujet ayant un taux déjà élevé d'anticorps (61-63).

Cependant, il n'y a pas de situation lors de laquelle la vaccination d'une personne ayant déjà fait la maladie ciblée par la vaccination soit délétère.

En conclusion, l'analyse des données des essais cliniques ou de la pharmacovigilance ne montre pas de signal préoccupant concernant la vaccination des personnes ayant un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2, toutefois, en cas de symptômes prolongés après Covid-19, une consultation médicale adaptée est nécessaire avant la vaccination pour juger au cas par cas de l'intérêt de celle-ci.

## **Vaccination des personnes qui ont présenté une sérologie antérieure positive**

La réalisation d'une sérologie prévacinale n'est pas pertinente et donc non recommandée. Il est difficile à l'heure actuelle, de définir le marqueur immunologique de protection contre le SARS-Cov-2. En effet, l'immunité conférée par la maladie implique à divers degrés la voie cellulaire et la voie humorale, de sorte que la seule sérologie n'est pas un marqueur suffisant de protection. Elle permet seulement d'attester d'un contact avec le SARS-CoV-2. La titration des anticorps neutralisants pourrait permettre d'avérer une réponse humorale protectrice. Mais il s'agit d'un test spécifique différent d'une sérologie de routine. De plus, le caractère protecteur des anticorps neutralisants n'est pas encore parfaitement démontré (64).

Toutefois en cas de sérologie positive effectuée antérieurement sans que l'infection ne soit datée, la période 3 mois à 6 mois de réalisation de la vaccination, débute à la date de la sérologie.



## Recommandations à l'étranger

A ce jour, aucun autre pays ne s'est clairement positionné sur une vaccination en une dose pour les personnes ayant contracté la Covid-19, antérieurement à la vaccination.

Seules les questions relatives à la vaccination ou non des personnes ayant contracté la Covid-19 et au délai entre infection par le SARS-CoV-2 et la vaccination, ont été abordées.

En Espagne, il est recommandé de vacciner toutes les personnes institutionnalisées (dont les détenus) et tout le personnel travaillant dans ces centres, qu'ils aient eu antérieurement une Covid-19 ou non. Les personnes ayant eu la maladie très récemment et en période d'isolement, seront vaccinées dès la fin de cette période, tout comme les personnes mises en quarantaine pour avoir été en contact étroit avec une personne ayant eu la Covid-19. Concernant le personnel de santé de première ligne et les autres personnels de santé et de santé sociale qui ont une infection confirmée par le SARS-CoV-2, la vaccination peut être retardée jusqu'à 90 jours à partir de la date du diagnostic. Les tests de laboratoire pour les anticorps ou l'infection par le SARS-CoV-2 ne sont pas recommandés avant la vaccination (65).

En Suisse, la vaccination est recommandée 3 mois après avoir contracté la Covid-19 chez les personnes ayant des antécédents avérés de la maladie. Dans certains cas, la vaccination est possible dès que les symptômes se sont atténués. Par ailleurs, si une personne est en quarantaine à la suite d'un contact avec une personne atteinte du Covid-19, la vaccination doit être administrée après la fin de la période de quarantaine (66).

En Italie, il est seulement précisé que toute personne ayant eu la COVID-19 peut être vaccinée (67).

En Israël, les personnes ayant eu la Covid-19 et qui en sont guéries font partie des personnes qui ne doivent pas être vaccinés pour le moment (68).

Aux Etats-Unis, les CDC recommandent la vaccination aux personnes ayant eu la Covid-19 et qui en sont guéries (69), « *en raison des risques graves pour la santé associés au Covid-19 et du fait qu'une réinfection par la Covid-19 est possible* ». Les CDC précisent que « *les experts ne savent pas encore combien de temps une personne est protégée contre la maladie après s'être rétablie de la Covid-19. L'immunité qu'une personne tire d'une infection, appelée « immunité naturelle », varie d'une personne à l'autre. Il est rare qu'une personne ayant eu la Covid-19 soit à nouveau infectée. Il est également rare que les personnes qui contractent à nouveau la Covid-19 le fassent dans les 90 jours suivant la guérison de leur première infection. Nous ne saurons pas combien de temps l'immunité produite par la vaccination dure tant que nous n'aurons pas plus de données sur l'efficacité des vaccins. L'immunité naturelle et l'immunité induite par le vaccin sont des aspects importants de la Covid-19 sur lesquels les experts s'efforcent d'en savoir plus, et les CDC tiendront le public informé au fur et à mesure des nouvelles preuves disponibles.* »

Les recommandations de l'OMS sur les personnes qui ont déjà été infectées par le SARS-CoV-2 stipulent que (70) « *la vaccination peut être proposée indépendamment des antécédents d'infection symptomatique ou asymptomatique du SARS-CoV-2. Les tests virologiques ou sérologiques pour rechercher une infection antérieure ne sont pas recommandés pour la prise de décision concernant la vaccination. Les données disponibles des essais de phase 3 indiquent que l'ARNm-1273 est sans danger chez les personnes présentant des signes d'infection par le SARS-CoV-2. L'ajout de la protection de la vaccination d'individus précédemment infectés reste à établir. Malgré le potentiel de réinfection, actuellement les données disponibles indiquent que la réinfection symptomatique dans les 6 mois suivant une infection initiale est rare. Ainsi, les personnes avec une infection au SARS-CoV-2*

*confirmée par PCR au cours des 6 mois précédents peuvent choisir de retarder la vaccination jusqu'à la fin de cette période. »*

Cette question n'a pas été abordée, à ce jour, au Royaume-Uni (71), en Allemagne (72) et en Belgique (73).

## Références bibliographiques

---

1. Haute Autorité de Santé. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3221567/fr/aspects-immunologiques-et-virologiques-de-l-infection-par-le-sars-cov-2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221567/fr/aspects-immunologiques-et-virologiques-de-l-infection-par-le-sars-cov-2)
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Suivi de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty. Rapport n°3 : période du 23 janvier 2021 au 29 janvier 2021. CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille. Version définitive. Saint-Denis: ANSM; 2021.  
[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/461bfe730567662182049cc36333532d.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/461bfe730567662182049cc36333532d.pdf)
3. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)
4. 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>
5. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
6. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, *et al.* Broad and strong memory CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> 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>
7. 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>
8. 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>
9. 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>
10. Ripperger 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>
11. Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, Mantus G, Linderman SL, Hudson WH, *et al.* Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. *Cell Rep Med* 2020;1(3):100040.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100040>
12. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, *et al.* Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>
13. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JC, Wang Z, Cho A, *et al.* Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in

convalescent individuals. *Nature* 2020;584(7821):437-42.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>

14. Rogers TF, Zhao F, Huang D, Beutler N, Burns A, He WT, *et al.* Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science* 2020;369(6506):956-63.

<http://dx.doi.org/10.1126/science.abc7520>

15. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, *et al.* SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(3):229-37.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2029849>

16. 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>

17. Hueso T, Pouderoux C, Péré H, Beaumont AL, Raillon LA, Ader F, *et al.* Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood* 2020;136(20):2290-5.

<http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020008423>

18. Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, *et al.* Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19 [letter]. *N Engl J Med* 2020;383(11):1085-7.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2025179>

19. Röltgen K, Wirz OF, Stevens BA, Powell AE, Hogan CA, Najeeb J, *et al.* SARS-CoV-2 antibody responses correlate with resolution of RNAemia but are short-lived in patients with mild illness [preprint]. medRxiv 2020.

<http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.15.20175794>

20. Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z, *et al.* Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19 [preprint]. medRxiv 2020.

<http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>

21. Sokal A, Chappert P, Barba-Spaeth G, Roeser A, Slim F, Azzaoui I, *et al.* Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell response. *Cell* 2021.

<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.050>

22. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(18):1757-66.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp2009249>

23. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* 2021;21(2):83-100.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>

24. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, *et al.* Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021;371(6529).

<http://dx.doi.org/10.1126/science.abf4063>

25. Marot S, Malet I, Leducq V, Zafilaza K, Sterlin D, Planas D, *et al.* Rapid decline of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 among infected healthcare workers. *Nat Commun* 2021;12:844.

<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1038/s41467-021-21111-9>

26. 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* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-03041-6>

27. 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>

28. 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>

29. 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>

30. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, *et al.* REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2

infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* 2020;370(6520):1110-5.

<http://dx.doi.org/10.1126/science.abe2402>

31. Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, Binshtein E, Chen RE, Nkolola JP, *et al.* Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature* 2020;584(7821):443-9.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2548-6>

32. 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).

<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.02107-20>

33. 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.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

34. 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>

35. Yu J, Tostanoski LH, Peter L, Mercado NB, McMahan K, Mahrokhian SH, *et al.* DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science* 2020;369(6505):806-11.

<http://dx.doi.org/10.1126/science.abc6284>

36. Schäfer A, Muecksch F, Lorenzi JC, Leist SR, Cipolla M, Bournazos S, *et al.* Antibody potency, effector function, and combinations in protection and therapy for SARS-CoV-2 infection in vivo. *J Exp Med* 2021;218(3).

<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20201993>

37. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C, *et al.* Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-01179-4>

38. Lee JS, Kim SY, Kim TS, Hong KH, Ryoo NH, Lee J, *et al.* Evidence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reinfection

after recovery from mild coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1421>

39. To KK, Hung IF, Ip JD, Chu AW, Chan WM, Tam AR, *et al.* COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>

40. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, *et al.* Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis* 2021;21(1):52-8.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30764-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30764-7)

41. van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, *et al.* Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clin Infect Dis* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1330>

42. Prado-Vivar B, Becerra-Wong M, Guadalupe JJ, Márquez S, Gutierrez B, Rojas-Silva P, *et al.* A case of SARS-CoV-2 reinfection in Ecuador. *Lancet Infect Dis* 2020.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30910-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30910-5)

43. Stokel-Walker C. What we know about covid-19 reinfection so far. *BMJ* 2021;372:n99.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n99>

44. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, Younuskuju S, *et al.* Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. *Clin Infect Dis* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1846>

45. Mahase E. Covid-19: Past infection provides 83% protection for five months but may not stop transmission, study finds. *BMJ* 2021;372:n124.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n124>

46. Hanrath AT, Payne BA, Duncan CJ. Prior SARS-CoV-2 infection is associated with protection against symptomatic reinfection. *J Infect* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.023>

47. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, *et al.*

Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034545>

48. Breathnach AS, Riley PA, Cotter MP, Houston AC, Habibi MS, Planche TD. Prior COVID-19 significantly reduces the risk of subsequent infection, but reinfections are seen after eight months [letter]. *J Infect* 2021.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.005>

49. Piri SM, Edalatfar M, Shool S, Jalalian MN, Tavakolpour S. A systematic review on the recurrence of SARS-CoV-2 virus: frequency, risk factors, and possible explanations. *Infect Dis* 2021;1-10.

<http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2020.1871066>

50. Krammer F, Srivastava K, Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactivity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine [preprint]. medRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.01.29.21250653>

51. Levi R, Azzolini E, Pozzi C, Ubaldi L, Lagioia M, Mantovani A, *et al.* A cautionary note on recall 1 vaccination in ex-COVID-19 subjects [preprint]. medRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.02.01.21250923>

52. Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, *et al.* Single dose vaccination in healthcare workers previously infected with SARS-CoV-2 [preprint]. medRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.01.30.21250843>

53. Bradley T, Grundberg E, Selvarangan R. Antibody responses boosted in seropositive healthcare workers after single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine [preprint]. medRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.02.03.21251078>

54. Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, *et al.* Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection and boosted by vaccination neutralize an emerging variant and SARS-CoV-1 [preprint]. medRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.02.05.21251182>

55. Wang P, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, Wang M, *et al.* Increased resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7 to antibody neutralization [preprint]. bioRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>

56. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Lambson BE, *et al.* SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma [preprint]. bioRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.18.427166>

57. U.S. Food and Drug Administration. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine emergency use authorization review memorandum. Silver Spring: FDA; 2020.

<https://www.fda.gov/media/144416/download>

58. U.S. Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 vaccine emergency use authorization review memorandum. Silver Spring: FDA; 2020.

59. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020;370:m3026.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3026>

60. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324(6):603-5.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>

61. Scheifele DW, Meekison W, Grace M, Barreto L, Carter AO, Mitchell L, *et al.* Adverse reactions to the preschool (fifth) dose of adsorbed diphtheria-pertussis-tetanus vaccine in Canadian children. *CMAJ* 1991;145(6):641-7.

62. Froehlich H, Verma R. Arthus reaction to recombinant hepatitis B virus vaccine. *Clin Infect Dis* 2001;33(6):906-8.

<http://dx.doi.org/10.1086/322585>

63. Facktor MA, Bernstein RA, Fireman P. Hypersensitivity to tetanus toxoid. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52(1):1-12.

[http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(73\)90115-2](http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(73)90115-2)

64. Haute Autorité de Santé. Décision n° 2020.0308/AC/SEESP du 17 décembre 2020

du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de recommandations complétant la recommandation vaccinale « Stratégie de vaccination contre le SARSCov-2 - Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner ». Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3225548/fr/decision-n-2020-0308/ac/seesp-du-17-decembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-de-recommandations-completant-la-recommandation-vaccinale-strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225548/fr/decision-n-2020-0308/ac/seesp-du-17-decembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-de-recommandations-completant-la-recommandation-vaccinale-strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)

65. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Actualización 1, 18 de diciembre 2020. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2020.

[https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19\\_Actualizacion1\\_EstrategiaVacunacion.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion1_EstrategiaVacunacion.pdf)

66. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations. Recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19 (état 12.1.2021). 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/impfempfehlung-covid-19.pdf>

67. Ministero della Salute. Vaccini anti Covid-19. Data ultima verifica, 19 gennaio 2021 [En ligne]. Roma: Ministero della Salute; 2021.

<http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=249>

68. Santé Israël. Vaccin anti-Covid 19 [En ligne]. Jérusalem: Santé Israël; 2021.

<https://www.sante.org.il/vaccin-anti-covid-19/>

69. Centers for Disease Control and Prevention. Frequently Asked Questions about COVID-19 vaccination. Updated jan. 25, 2021 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/faq.html>

70. World Health Organization. Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19. Interim guidance, 25 January 2021. Geneva: WHO; 2021.

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338862/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-mRNA-1273-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338862/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-mRNA-1273-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

71. Public Health England. COVID-19 vaccination programme. London: PHE; 2021.

<https://www.gov.uk/government/collections/covid-19-vaccination-programme>

72. Robert Koch Institut. Beschluss der STIKO zur 2. aktualisierung der COVID-19-impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche begründung. STIKO-empfehlung zur COVID-19-impfung. Aktualisierung vom 29. januar 2021. Epidemiol Bull 2021;(5).

73. Covid-19 : stratégie de vaccination au niveau de la Wallonie. Mis à jour le 09.02.2021 [En ligne] 2021.

<https://www.wallonie.be/fr/actualites/covid-19-strategie-de-vaccination#:~:text=En%20Wallonie%2C%20a%20vaccination%20a,de%20soins%20de%201%C3%A8re%20ligne>

Ce document présente les points essentiels de la publication : Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 : Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19, méthode, 11 février 2021

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)