



COVID-19
IMMUNITY
TASK FORCE

GROUPE DE TRAVAIL
SUR L'IMMUNITÉ
FACE À LA COVID-19

Rapport sommaire n° 11

**Personnes à risque élevé en raison de
problèmes de santé et COVID-19**

Contexte

Les personnes souffrant de problèmes de santé qui affectent leur système immunitaire ont été plus vulnérables aux conséquences graves de la COVID-19 que la population générale. De plus, les deux premières doses de vaccins à ARNm ont eu tendance à être moins efficaces et moins durables chez les personnes immunodéprimées.

Pour notre 11^e séminaire *Résultats de la recherche et implications*, nous avons réuni des chercheurs financés par le GTIC qui étudient les effets de la COVID-19 sur des personnes souffrant de problèmes de santé ou prenant des médicaments qui affaiblissent leur système immunitaire, notamment des **personnes ayant reçu une greffe d'organe solide et celles souffrant de maladies inflammatoires à médiation immunitaire, de maladies inflammatoires de l'intestin, de maladies rénales chroniques et du VIH.**

Parmi les questions qu'ils ont abordées :

- Quels sont les risques auxquels les personnes souffrant de problèmes immunitaires sont confrontées en cas d'infection par le SRAS-CoV-2?
- Les vaccins sont-ils sûrs et efficaces pour ces personnes?
- Comment les médicaments qui affaiblissent le système immunitaire affectent-ils la COVID-19 et l'efficacité des vaccins?
- Quelles précautions supplémentaires ces personnes doivent-elles prendre?

Chercheurs et études financés par le GTIC inclus

Focus	Présentateurs, Chercheur(s) principal(- aux) et affiliation	Population étudiée	Lieu de l'étude
VIH	<p>D^{re} Ann N. Burchell Université de Toronto, Unity Health Toronto et</p> <p>D^{re} Cecilia T. Costiniuk Université McGill, Centre universitaire de santé McGill</p> <p>Au nom de la recherche menée par le P^r Aslam Anis</p>	30 000 personnes vivant avec le VIH	Ontario et Colombie- Britannique
Maladie inflammatoire à médiation immunitaire	<p>D^r Vinod Chandran University Health Network, Université de Toronto</p>	150 adultes	Toronto
Maladie inflammatoire de l'intestin	<p>D^r Gilaad Kaplan Université de Calgary</p> <p>Au nom de l'étude <i>Safety immunUnogenicity of Covid-19 vaCcines in systemic immunE mediated inflammatory Diseases (SUCCEED)</i> menée par la D^{re} Sasha Bernatsky</p>		
Receveurs de transplantation d'organe plein	<p>D^r Deepali Kumar Université de Toronto, Unity Health Toronto</p>		
Maladie rénale chronique	<p>D^{re} Sara Wing Hôpital St. Michael de Toronto, Toronto</p> <p>Au nom de la recherche menée par les D^{rs} Matthew Oliver et Michelle Hladunewich</p>	8 457 patients adultes sous dialyse	Ontario

Aperçu des principaux résultats des recherches financées par le GTIC

Les résultats présentés dans ce résumé n'ont, dans certains cas, pas été encore publiés ni examinés par des pairs. Les détails de ces résultats sont présentés ci-dessous.

Principaux résultats :

- **Les vaccins contre la COVID-19 se sont avérés sûrs** pour les personnes présentant un risque plus élevé de forme grave de la COVID-19 en raison de leur état de santé préexistant.
- **Les vaccins ont bien fonctionné en générant des réponses immunitaires** et en évitant la maladie grave et le décès dans diverses populations à haut risque.
- **Il est important de respecter le calendrier recommandé des doses de rappel du vaccin** (c.-à-d. une dose environ trois mois après la dose précédente ou une infection) pour maintenir des niveaux de protection adéquats.
- **Deux doses de vaccin offrent une protection insuffisante aux personnes immunodéprimées.** Ainsi, trois doses sont nécessaires dans la plupart des cas pour susciter une réponse immunitaire adéquate contre la COVID-19 et doivent être considérées comme la série primaire.

Plus en détail

Ampleur du problème rencontré par les personnes immunodéprimées

Les personnes immunodéprimées courent un plus grand risque de maladie grave et de décès dus à la COVID-19 que la population générale :

- 40 000 personnes au Canada ont reçu une greffe d'organe solide (1). D'après des recherches internationales, les personnes ayant reçu une greffe d'organe solide ont connu un taux d'hospitalisation en raison de la COVID-19 de 4 % supérieur à celui des personnes en bonne santé aux États-Unis (2).
- Plus de sept millions de Canadiens vivent avec des maladies inflammatoires à médiation immunitaire (MIMI) – ce qui inclut des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante, de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, et de maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Sur la base de données provenant du Royaume-Uni (3), les personnes atteintes de MIMI ont connu :
 - 8,27 décès pour 1000 années-personnes dus à la COVID-19, contre 4,88 dans la population générale; et
 - 14,31 hospitalisations liées à la COVID-19 pour 1000 années-personnes, contre 8,77 dans la population générale.

- Entre 1,3 et 2,9 millions de Canadiens sont atteints d'une maladie rénale chronique (MRC) (4), une population exposée à :
 - Un risque d'hospitalisation lié à l'infection par le SRAS-CoV-2 63 % plus élevé que celui des personnes sans MRC, d'après un examen des recherches internationales (5).
 - Un taux de mortalité de 44,6 % dû à la COVID-19, contre 4,7 % chez les patients atteints de MRC sans COVID-19 sur la même période, d'après une étude italienne menée avant l'époque Omicron (6).
- Plus de 62 000 Canadiens vivent avec le VIH (7). Selon un examen des recherches internationales, les personnes vivant avec le VIH courent un risque 24 % plus élevé d'être infectées par le SRAS-CoV-2 et un risque de décès 78 % plus élevé que les personnes non infectées par le VIH (8).

Receveurs de transplantation d'organe plein

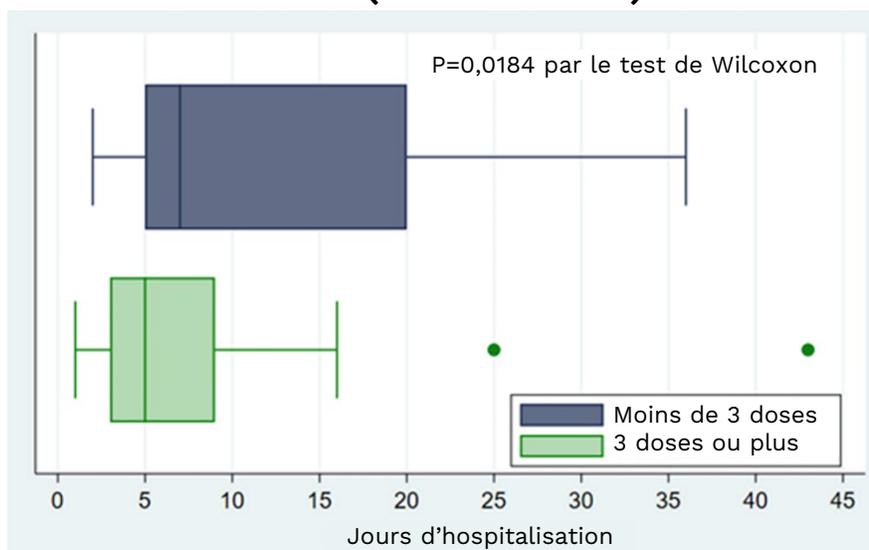
Après une transplantation d'organe, les personnes doivent prendre des immunosuppresseurs pendant toute leur vie afin d'éviter le rejet de l'organe. Souvent, elles ont besoin de plus de doses de vaccins ou de doses plus élevées, notamment de vaccins contre la COVID-19, pour obtenir des réponses immunitaires suffisantes. De nombreux patients ayant reçu une greffe d'organe solide n'ont pas obtenu une réponse immunitaire suffisante contre le SRAS-CoV-2 avec deux doses de vaccin.

En se fondant sur un essai contrôlé randomisé, la D^{re} Deepali Kumar a montré qu'une **troisième dose de vaccin à ARNm était nécessaire pour augmenter les niveaux de réponse des anticorps et des lymphocytes T chez les receveurs de greffes d'organes solides**. Les lymphocytes T sont importants, car en plus de participer activement à la destruction d'un virus lors d'une infection, ils participent également à la stimulation de la mémoire du système immunitaire (c.-à-d. sa capacité à reconnaître un virus précédemment rencontré).

Les niveaux d'anticorps diminuent avec le temps, tout comme leur capacité de neutralisation – en particulier contre Omicron – comme cela a été observé dans un délai d'un à trois mois après l'administration de la troisième dose. Trois mois après l'administration de la troisième dose, on a constaté une réduction de l'activité de neutralisation contre Omicron BA.1 plus importante que contre le virus ancestral (type sauvage) – jusqu'à 200 fois plus importante.

Cependant, une troisième dose a permis de protéger contre la forme grave de la maladie, comme le montre le fait que **les personnes ayant reçu une troisième dose avaient 60 % moins de risques d'être hospitalisées à cause de la COVID-19 que celles ayant reçu moins de doses**. La diminution de la durée moyenne d'hospitalisation est un autre signe clinique indiquant que la troisième dose offre une protection.

État vaccinal (< 3 ou ≥ 3 doses)



Solera et al, *Clin Infect Dis*, 2022

Les données d'une cohorte pancanadienne de plus de 500 personnes ayant subi une transplantation d'organe solide ont montré qu'une quatrième dose de vaccin était très efficace pour augmenter encore les niveaux d'anticorps.

Dans une comparaison de personnes ayant subi une transplantation d'organe solide, les transplantés pulmonaires ont obtenu les pires résultats après chacune des quatre doses de vaccin, tandis que les transplantés hépatiques ont présenté les réponses les plus élevées aux vaccins en ce qui concerne le domaine de liaison aux récepteurs, suivis des transplantés rénaux et cardiaques. On pense que les receveurs de transplantations pulmonaires ne s'en sortent pas aussi bien parce qu'ils sont les plus immunodéprimés des personnes ayant reçu une greffe d'organe solide.

Tout en mettant en garde contre le risque d'infection, **les données montrent que l'immunité hybride (conférée par l'infection par le SRAS-CoV-2 après la vaccination) offre une immunité plus élevée que la vaccination seule, ainsi qu'une protection croisée entre les variants.** Sur 75 patients transplantés qui ont été infectés par le BA.1 après deux ou trois doses de vaccin, 90 % ont développé des anticorps neutralisants du BA.1, tandis que 69 % ont développé une protection croisée contre le variant BA.5 d'Omicron.

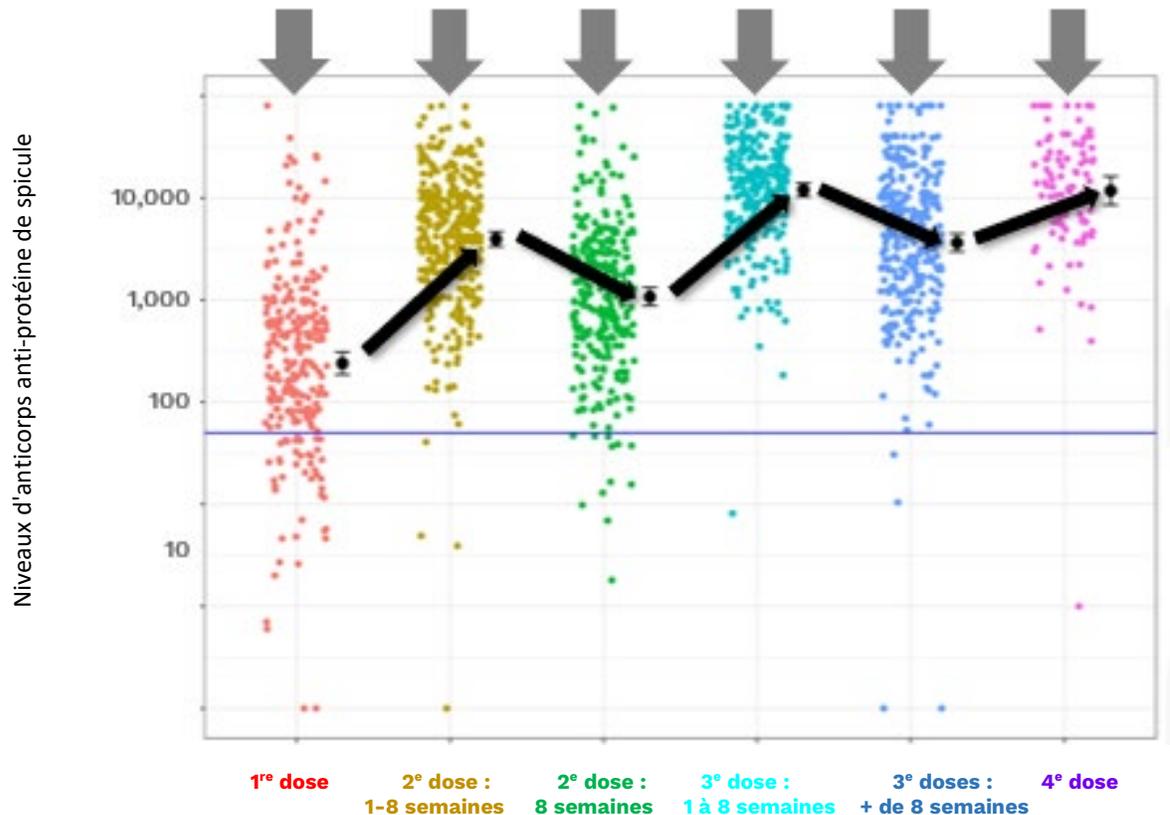
Maladies inflammatoires à médiation immunitaire (MIMI)

L'étude IMPACT (*IMmune resPonse After COVID-19 vaccination during maintenance Therapy in IMID*) du Dr Vinod Chandran a révélé que :

- Les réponses en anticorps contre la protéine de spicule (S) et son domaine de liaison aux récepteurs (RBD) ont augmenté après une deuxième dose de vaccin contre la COVID-19 par rapport à la première dose, mais ont commencé à décliner trois mois après la deuxième dose.
- Des taux d'anticorps plus faibles et une capacité de neutralisation plus faible contre toutes les souches du SRAS-CoV-2 (ancestrale, Delta et Omicron) ont été observés chez des personnes traitées par un inhibiteur de nécrose antitumorale (anti TNF).
- Les réponses des lymphocytes T ont également diminué, et ce de façon plus marquée que chez les témoins « sains » (personnes recrutées dans l'étude à des fins de comparaison et ne souffrant d'aucune maladie inflammatoire à médiation immunitaire).
- Deux doses du vaccin de Moderna ont produit des taux d'anticorps anti-S et anti-RBD plus élevés que deux doses du vaccin de Pfizer, mais l'âge et le sexe n'ont pas affecté de manière significative les réponses en anticorps.
- Une troisième dose du vaccin à ARNm a induit une forte immunité à médiation par les lymphocytes T et les anticorps chez les personnes atteintes de MIMI, rétablissant les réponses anticorps et cellulaires qui s'étaient affaiblies trois mois après la deuxième dose.
- La troisième dose a également induit une immunité cellulaire similaire au variant Omicron B.1.1.529 et au virus ancestral chez les personnes atteintes d'une MIMI.

Réponse en anticorps chez des personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin (MII)

Le Dr Gilaad Kaplan a montré que les anticorps augmentaient, diminuaient, puis se rétablissaient de manière soutenue entre la première et la quatrième dose du vaccin à ARNm.



Le Dr Kaplan a également démontré que les jeunes personnes atteintes de MII présentaient une réponse immunitaire plus forte à la vaccination que les personnes plus âgées. Par exemple, après la troisième dose d'un vaccin contre le SRAS-CoV-2, chaque décennie d'augmentation de l'âge était associée à une diminution de 12 % des taux d'anticorps anti-spicule (S). Ces résultats suggèrent que **les patients âgés atteints de MII bénéficieraient le plus d'une quatrième dose de vaccin contre la COVID-19.**

Les taux d'anticorps étaient plus faibles chez les personnes atteintes de MII prenant un médicament immunosuppresseur, tel qu'un anti-TNF en monothérapie (par ex. infliximab, adalimumab), des thérapies combinées et des corticostéroïdes (par ex. prednisone). L'utilisation de corticostéroïdes au moment de l'administration du vaccin était associée à la réponse anticorps la plus faible parmi toutes les classes de médicaments. Cependant, **les taux d'anticorps se sont rétablis après une troisième dose de vaccin chez les patients prenant ces traitements, à l'exception de ceux sous**

corticostéroïdes oraux. Par conséquent, ces patients pourraient bénéficier particulièrement d'une quatrième dose.

De plus, le Dr Kaplan a constaté que **les vaccins étaient aussi sûrs pour les personnes atteintes de MII que pour la population générale** et qu'ils n'étaient pas associés à des exacerbations de leur maladie.

Personnes sous dialyse

Si deux doses de vaccin ont permis de réduire le nombre de cas de COVID-19 chez les personnes sous dialyse lorsque les variants Alpha et Delta étaient prédominants, la troisième dose a eu un impact encore plus important pendant la vague Omicron (1^{er} décembre 2021 – 28 février 2022), selon les données présentées par la D^{re} Sara Wing. **Trois doses ont permis de réduire l'infection par le SRAS-CoV-2 de 42 % et la forme grave de la maladie due à la COVID-19 de 60 % par rapport à deux doses de vaccin à ARNm.**

L'immunité hybride a offert la protection la plus efficace, car le risque le plus faible d'infection et de forme grave de la maladie a été observé chez les patients ayant déjà été infectés et ayant reçu trois doses de vaccin. Pour ce groupe, l'efficacité du vaccin a été estimée à 83 %, par rapport aux patients ayant reçu deux doses et n'ayant pas été infectés auparavant. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans l'efficacité du vaccin entre Moderna et Pfizer.

Personnes vivant avec le VIH

Il est important d'étudier les effets de la COVID-19 sur les personnes vivant avec le VIH, car elles présentent un risque accru de conséquences graves en raison d'un éventail de vulnérabilités croisées. De plus, **les personnes vivant avec le VIH présentent une faible immunogénicité aux vaccins courants**, tels que les vaccins contre la grippe, le pneumocoque, le méningocoque et l'hépatite A et B. Il est donc important de comprendre comment cette population réagit aux vaccins contre la COVID-19.

Pour ce qui est de savoir si les vaccins contre la COVID-19 préviennent efficacement l'infection par le SRAS-CoV-2 et la maladie causée par la COVID-19 chez les personnes vivant avec le VIH, les P^{res} Burchell, Costiniuk et leur équipe ont fait les observations suivantes :

- L'efficacité vaccinale (EV) de deux doses de vaccin contre l'infection par le SRAS-CoV-2 était largement similaire chez les personnes vivant avec le VIH par rapport à la population générale, avant l'émergence des variants d'Omicron. De même, deux doses ont offert une protection substantielle contre la forme symptomatique et grave de la maladie causée par la COVID-19.
- L'EV a diminué plus rapidement après la deuxième dose chez les personnes vivant avec le VIH que chez les personnes non infectées par le VIH.

- On s'attend à ce que l'EV soit plus faible contre les variants d'Omicron et chez les personnes atteintes d'une maladie définissant le SIDA, ayant un faible taux de CD4, une charge virale non supprimée ou d'autres affections liées à l'immunodépression.

En ce qui concerne la réponse immunitaire des personnes vivant avec le VIH aux vaccins contre la COVID-19 :

- La troisième dose de vaccin contre la COVID-19 a suscité une réponse immunitaire plus forte que la deuxième dose, comme le montrent les niveaux plus élevés d'anticorps anti-RBD et anti-S.
- Les personnes vivant avec le VIH ont présenté des réponses en anticorps similaires à celles des personnes séronégatives après la deuxième et la troisième dose du vaccin contre la COVID-19.
- Après la troisième dose, des anticorps ont été détectés à la fois chez les personnes vivant avec le VIH dont le VIH était bien contrôlé et sous traitement antirétroviral (ARV) et chez les personnes vivant avec le VIH dont le VIH était moins stable. Ni l'âge avancé, ni un faible taux de CD4, ni la présence de comorbidités n'ont été associés à une réduction des réponses en anticorps.
- Ni le type de vaccin contre la COVID-19 reçu (à base d'ARNm ou non) ni la durée de l'intervalle entre les deux premières doses n'ont affecté de manière significative les réponses en anticorps après la troisième dose.
- Comparées aux personnes séronégatives, les personnes vivant avec le VIH étaient moins nombreuses à présenter des anticorps détectables contre le SRAS-CoV-2 après leur deuxième dose, mais la différence s'est résorbée après la troisième dose, ce qui indique que des doses de rappel en temps opportun sont nécessaires.
- Des informations supplémentaires permettront de continuer à éclairer les directives de vaccination contre la COVID-19 pour les personnes vivant avec le VIH :
 - Durabilité de la réponse anticorps.
 - Capacité de neutralisation.
 - Contribution de l'immunité à médiation cellulaire.

Implications politiques

- **Trois doses de vaccin à ARNm doivent être considérées comme une série primaire pour les populations immunodéprimées**, car deux doses sont insuffisantes pour assurer une protection contre la forme grave de la maladie liée à la COVID-19. **Les doses de rappel sont importantes**, car l'immunité diminue avec le temps.
- **Les personnes qui sont en contact régulier avec des personnes immunodéprimées – soignants, famille, amis – doivent être vaccinées.**
- En dépit de la forte réponse immunitaire induite par l'immunité hybride, **la vaccination est la défense la plus importante contre la COVID-19.**
- **De nouveaux vaccins bivalents pourraient offrir une meilleure protection.** Cependant, étant donné qu'il n'existe aucune preuve manifeste en faveur d'un des vaccins bivalents disponibles par rapport à un autre, on encourage les gens à recevoir le vaccin proposé lorsqu'ils doivent recevoir une dose de rappel.
- Les personnes souffrant d'autres problèmes de santé – comme ceux évoqués ici – **sont plus exposées au risque de contracter une forme grave de la COVID-19 et doivent donc continuer à faire preuve de prudence** : porter des masques, pratiquer la distanciation physique, éviter les lieux bondés et recevoir régulièrement des doses de rappel.

Références

1. Hall V.G., Solera J.T., Al-Alahmadi G., Marinelli T., Cardinal H., Poirier C., et al. Severity of COVID-19 among solid organ transplant recipients in Canada, 2020–2021: a prospective, multicentre cohort study. *Canadian Medical Association Journal*. 2022;194(33):E1155–E63.
2. Hadi Y.B., Naqvi S.F.Z., Kupec J.T., Sofka S., Sarwari A. Outcomes of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: A Propensity-matched Analysis of a Large Research Network. *Transplantation*. 2021;105(6):1365–71.
3. MacKenna B., Kennedy N.A., Mehrkar A., Rowan A., Galloway J., Matthewman J., et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with immune-mediated inflammatory diseases and immune-modifying therapies: a nationwide cohort study in the OpenSAFELY platform. *The Lancet Rheumatology*. 2022;4(7):e490–e506.
4. Arora P., Vasa P., Brenner D., Iglar K., McFarlane P., Morrison H., et al. Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey. *Canadian Medical Association Journal*. 2013;185(9):E417–E23.
5. Jdiaa S.S., Mansour R., El Alayli A., Gautam A., Thomas P., Mustafa R.A. COVID-19 and chronic kidney disease: an updated overview of reviews. *J Nephrol*. 2022;35(1):69–85.
6. Gibertoni D., Reno C., Rucci P., Fantini M.P., Buscaroli A., Mosconi G., et al. COVID-19 incidence and mortality in non-dialysis chronic kidney disease patients. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254525.
7. Gouvernement du Canada. Estimations de l'incidence et de la prévalence du VIH, et des progrès réalisés par le Canada en ce qui concerne les cibles 90-90-90 pour le VIH [Accessible à l'adresse : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/esume-estimations-incidence-prevalence-vih-progres-realises-canada-90-90-90.html>].
8. Ssentongo, P., Heilbrunn, E.S., Ssentongo, A.E. et al. Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85359-3>