



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



TEXTES OFFICIELS

Vaccination COVID en pneumologie. Mise à jour du 25 juin 2021



*COVID-19 vaccination in patients suffering from respiratory diseases.
Update of 25th June 2021*

**E. Blanchard^{a,*}, A. Ozier^b, C. Janssen^c, B. Wyplosz^d,
C. Andrejak^e, sous l'égide du Groupe pour la
Recherche et l'Enseignement en
Pneumo-Infectiologie (GREPI)**

^a Service de pneumologie CHU Bordeaux, 1, avenue de Magellan, 33604 Pessac cedex, France

^b Cabinet de pneumologie, Clinique Saint-Augustin, Bordeaux, France

^c Service des maladies infectieuses et tropicales, CH Annecy-Genois, Annecy, France

^d Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Kremlin-Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

^e Service de pneumologie, CHU Amiens, Amiens, France

Reçu le 4 juillet 2021 ; accepté le 5 juillet 2021

Disponible sur Internet le 3 août 2021

MOTS CLÉS

COVID-19 ;
Vaccination ;
Maladies respiratoires ;
Cancer bronchique ;
Immunosuppresseur

KEYWORDS

COVID-19;
Vaccination;
Respiratory disease;
Lung cancer;
Immunosuppressive agent

Quels patients de pneumologie sont à risque de COVID-19 grave ?

Les principaux facteurs associés à la létalité du COVID-19 sont résumés dans le **Tableau 1**, qui reprend des données issues d'études différentes en dehors de toute vaccination, citées en références (**Tableau 1**) [1–21].

Plateformes vaccinales

Généralités

Dès le début de la pandémie à COVID-19, la mise au point d'un vaccin préventif contre l'infection à SARS-CoV-2 a représenté un enjeu majeur de santé publique à l'échelon mondial et une urgence sanitaire, compte tenu de l'absence de traitement antiviral direct efficace, afin de réduire la morbidité et la mortalité liées à l'infection.

Le génome du SARS-CoV-2 a rapidement été séquencé le 5 janvier 2020 à l'université Fudan de Shanghai en Chine. Ceci a permis le développement des candidats vaccins à ARNm le jour même.

Le principe général des vaccins contre la COVID-19 est de permettre au système immunitaire de déclencher une

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : elodie.blanchard@chu-bordeaux.fr (E. Blanchard).

Tableau 1 Principaux facteurs associés à la létalité du COVID-19 avec estimation du risque selon les études citées en référence.

	Risque décès estimé [intervalle de confiance à 95 %]
Âge	
40–44 ans	1
60–64 ans	10,55 [8,05–13,83]
70–74 ans	24,98 [16–19,19–32,57]
80–84 ans	65,42 [50,23–85,22]
> 90 ans	144,25 [110,74–187,91]
Sexe masculin	2,08 [2,01–2,16]
Obésité	
IMC 30–35 kg/m ²	1,89 [1,45–2,47]
IMC 35–40 kg/m ²	2,79 [1,95–3,97]
IMC > 40 kg/m ²	2,55 [1,62–3,95]
Trisomie 21	22,9 [1–7,7–17,17–30]
Dialysé	4,7 [2,2–4,4,5]
Diabète Hba1c ≥ 7,5 %	1,95 [1,83–2,08]
Cancer actif	2,77 [0,95–8,06]
Transplantation d'organe	4,2 [1,4,6–11]
Cirrhose	4,31 [1,78–10,4]
Démence	2,07 [1,57–2,72]
Maladies respiratoires	
Cancer actif du poumon	4,0 [3,5–4,6]
Transplantation pulmonaire	6,2 [2,8–14,0]
Insuffisance respiratoire chronique	1,24 [1,14–1,35]
BPCO	2,43 [1,88–3,14]
Asthme	
non contrôlé	1,13 [1,01–1,26]
contrôlé	0,99 [0,93–1,05]
PID	4,3 [1,4–14,0]
Immunosuppresseurs	
Corticothérapie générale	1,97 [1,09–3,54]
MMF	6,6 [1,47–29,62]
Rituximab	4,21 [1,61–10,98]

Abréviations : IMC : indice de masse corporelle, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, PID : pneumopathie interstitielle diffuse; MMF : mycophénolate mofétil.

réponse immunitaire spécifique lymphocytaire et humorale contre le SARS-CoV-2. La majorité des vaccins en développement cible la protéine Spike (S) du virus, située à la surface de l'enveloppe du SARS-CoV-2 et qui lui permet de se fixer au récepteur cellulaire ACE2 pour pénétrer dans les cellules.

Différentes techniques vaccinales, ou plateformes vaccinales, ont été utilisées pour le développement des vaccins contre le SARS-CoV-2.

Les principaux candidats vaccins dirigés contre le SARS-CoV-2 sont de 4 types (Fig. 1) :

- les vaccins à acides nucléiques : ADN ou ARN ;
- les vaccins viraux entiers : vivants atténués ou inactivés ;
- les vaccins à vecteurs viraux : répliquatifs ou non ;
- les vaccins protéiques : sous-unités protéiques ou pseudo-particules virales

Seront développés ci-dessous les vaccins commercialisés ou en cours d'obtention d'une AMM : vaccins à ARNm, vecteurs viraux et vaccins protéiques [23].

Vaccins à acides nucléiques ARNm

- Principes : Ils sont composés d'ARNm codant pour la protéine Spike du virus SARS-CoV-2. L'ARNm est administré à l'aide d'un vecteur lipidique pour faciliter son entrée dans la cellule. L'ARNm est traduit en protéine S dans le cytoplasme et exporté en dehors de la cellule.
- Avantages : Ils sont assez simples à produire et stables. Ils peuvent être fabriqués à faible coût. Il n'y a aucun risque infectieux. Il n'y a pas de risque de survenue de mutagenèse insertionnelle. Le haut poids moléculaire des molécules d'ARN empêche leur diffusion libre au travers des pores nucléaires. Ils ne nécessitent pas d'adjuvant. Les antigènes disponibles pour le système immunitaire sont produits par les cellules humaines lors de la traduction des ARNm, ce qui amplifie considérablement la réponse immunitaire et permet de protéger les individus rapidement (à partir de 8 jours). L'efficacité vaccinale obtenue est de l'ordre de 90–95 % en population générale. En outre, ils peuvent être administrés sans danger

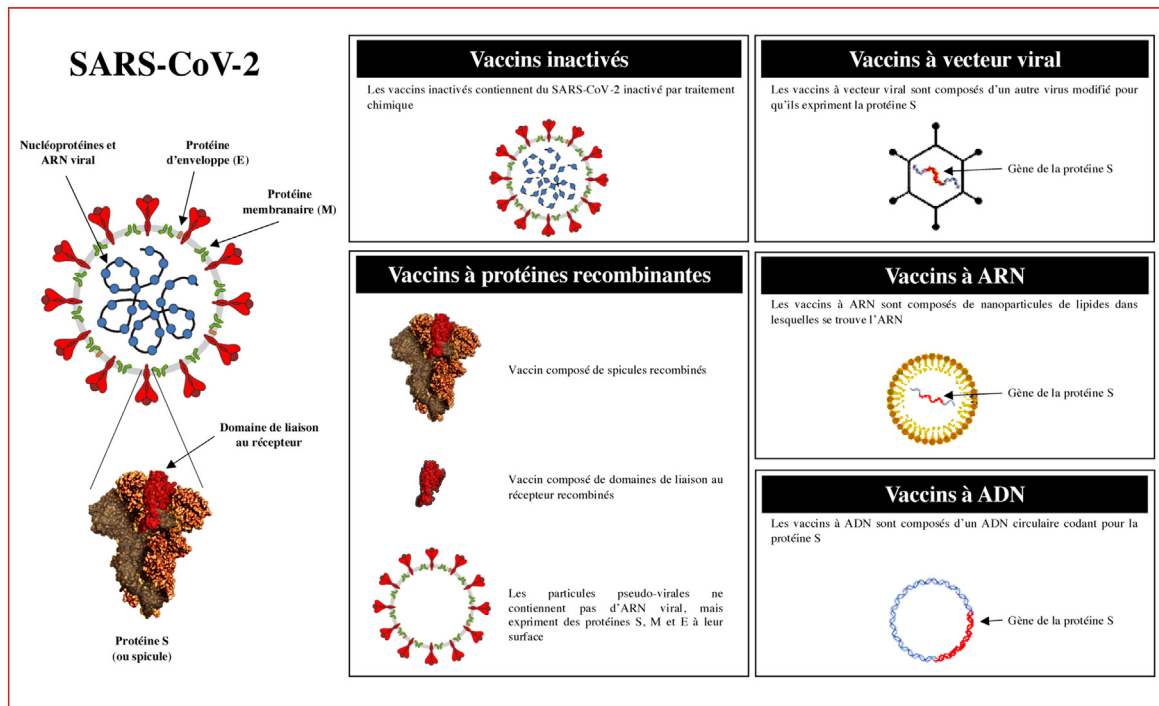


Figure 1. Les différentes technologies vaccinales ou plateformes vaccinales dirigées contre le SARS-Cov-2. Adapté d'après Kramer et al., Nature 2020 [22].

à des personnes souffrant de déficit immunitaire même si la réponse dans ces populations n'est pas encore clairement évaluée (titre d'anticorps, nombre de doses, durée de protection).

- Inconvénients : Ils peuvent nécessiter des conditions optimales de conservation à très basse température, à -20°C ou -70° selon le type de vaccins, mais qui sont en passe d'être résolues.
- Exemples de vaccins homologués : Il n'y a pas de précédent homologué chez l'homme. En revanche, les vaccins à ARNm ont induit une immunité protectrice contre une variété d'agents infectieux dans des modèles animaux, notamment avec les virus Zika, virus grippal, virus de la rage, virus Ebola.
- Exemples de vaccins anti-SARS-CoV-2 disponibles et en développement : Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) ; Moderna COVID-19 mRNA® (Moderna) ; CVnCoV Vaccine (Curevac).

Vaccins à vecteurs viraux

- Principes : le mécanisme de construction de ces vaccins consiste à utiliser un virus peu ou pas pathogène pour l'homme comme des adénovirus humains ou de primates ou que l'on aura rendu non pathogène comme le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) ou de la rougeole. La séquence codant la protéine d'intérêt, *i.e.* la protéine Spike dans le cas du SARS-CoV-2, est intégrée dans son génome. Il peut s'agir de vecteur viral non répliquatif le plus souvent, ou répliquatif plus rarement.
- Avantages : le mécanisme de construction de ces vaccins est relativement simple. Ils ne nécessitent pas d'adjuvant.

- Inconvénients : l'immunité préexistante contre le vecteur peut diminuer l'efficacité du vaccin. Ils peuvent nécessiter des conditions optimales de conservation à très basse température, notamment pour le VSV. Ces vaccins nécessitent habituellement 2 doses pour être pleinement efficaces mais des anticorps contre la capsid vectorielle peuvent être induits par la 1^{re} dose administrée. Comme la 2^e dose est souvent administrée à 9 voire 12 semaines, il faut beaucoup plus de temps pour immuniser complètement une personne vulnérable avec un vaccin viral qu'avec un vaccin à ARN. L'utilisation des vaccins à ARNm est donc à préférer chez des sujets très vulnérables du fait d'une séquence vaccinale permettant une protection plus rapide en moyenne en 28 jours. Leur taux de protection ne dépasse habituellement pas les 70 % des personnes vaccinées. Leur efficacité est moindre contre certains variants circulants, en particulier des variants porteurs de la mutation 484 (comme le variant « sud-africain »), ce qui limite leur emploi dans les zones où ces variants circulent fortement.

De très rares cas de complications thrombo-hémorragiques ont été rapportées suite à la vaccination avec les vaccins à vecteurs viraux (Vaxzevria®, AstraZeneca ; Janssen®). Ce phénomène est exceptionnel puisqu'il survient dans 1 cas sur 100 000, alors que le risque de phlébite et d'embolie pulmonaire est de 1 à 2 cas pour 1000 habitants par an dans la population générale en France [24].

Les formes de thrombose survenues chez les personnes vaccinées sont particulières par leur localisation d'une part, et, d'autre part, leur mécanisme [25].

Il s'agit de thromboses veineuses concernant des localisations inhabituelles telles que des thromboses des sinus

veineux cérébraux, des thromboses veineuses splanchniques ainsi que des thromboses artérielles, concomitantes à une thrombocytopénie. La majorité de ces cas est survenue dans les quatorze premiers jours suivant la vaccination, principalement chez des femmes âgées de moins de 60 ans. Certains cas ont eu une issue fatale. Jusqu'à présent, les cas signalés sont survenus après l'administration de la première dose de Vaxzevria®. Les connaissances sur l'exposition à la deuxième dose sont encore limitées. Ainsi, le rapport de l'EMA en date du 23 avril concernant le vaccin Vaxzevria® mentionne 142 cas de thrombose avec thrombopénie identifiés dans la base européenne de pharmacovigilance, EudraVigilance, et 3 cas survenus après la seconde dose du vaccin.

Le mécanisme à l'origine de ces complications thrombohémorragiques serait d'ordre immunologique, lié à la production d'auto-anticorps dirigé contre le facteur 4 plaquettaire (PF4), de type thrombocytopénie induite par l'héparine atypique. Des titres élevés d'anticorps anti-PF4 ont été observés chez tous les patients pour lesquels un échantillon sanguin a été analysé, ce qui renforce cette hypothèse [25,26].

Si une telle thrombose survient, le traitement à mettre en place est similaire à celui actuellement utilisé dans les autres cas de thromboses « immunologiques ». Le 20 avril, la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) a émis des recommandations en matière de diagnostic et de prise en charge des rares patients présentant une thrombose avec thrombopénie après vaccination anti-COVID-19 [27].

D'après le communiqué de la Société française de médecine vasculaire et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose, en date du 2 avril 2021 [24], un antécédent de thrombose ou le fait d'être porteur d'une mutation du facteur V Leiden, ne représentent pas des contre-indications à ce type de vaccination ni un surrisque de développer une complication thrombohémorragique. Aucun traitement préventif n'est à envisager avant ou après la vaccination. Il n'y a pas non plus d'indication à une surveillance biologique particulière après la vaccination (plaquettes ou D-Dimères).

- Exemples de vaccins homologués : Ebola (vecteur viral du virus de la stomatite vésiculeuse)
- Exemples de vaccins anti-SARS-CoV-2 disponibles et en développement : Vaxzevria® (AstraZeneca, vecteur viral non répliquatif : adénovirus de chimpanzé ChAdOx1) ; Janssen® Ad26COV2.S (Johnson&Johnson, vecteur viral non répliquatif : adénovirus Ad26) ;

Vaccins protéiques (sous-unités protéiques ou pseudo-particules virales)

- Principes : Ils utilisent un fragment du pathogène identifié comme étant une cible du système immunitaire. Ils sont développés à base de protéine recombinante reproduisant la protéine S du virus ou son domaine RBD (domaine de liaison au récepteur).
- Avantages : Ils sont relativement faciles à produire. Ils activent des réponses immunitaires très ciblées.
- Inconvénients : Ils sont moins immunogènes. Ils nécessitent l'adjonction d'un adjuvant et plusieurs doses en primovaccination pour augmenter leur immunogénicité.

Ils sont souvent beaucoup moins efficaces chez les sujets immunodéprimés.

- Exemples de vaccins homologués : Hépatite B ; papillomavirus ; vaccin conjugué antipneumococcique.
- Exemples de vaccins anti-SARS-CoV-2 en développement : NVX-CoV2373 (Novavax).

Allergie

Généralités

Lors de l'essai clinique de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance du vaccin à ARNm de Pfizer/BioNTech, les personnes ayant des antécédents d'anaphylaxie aux composants du vaccin (polysorbitol ou polyéthylène glycol administrés par voie parentérale) ou de réaction allergique grave à un vaccin ont été exclues [28].

De même, dans l'essai clinique de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance du vaccin à ARNm de Moderna, les personnes ayant des antécédents d'anaphylaxie, d'urticaire ou d'autres réactions allergiques graves à un vaccin ou à ses composants étaient exclues [29].

Après le début de la vaccination par le vaccin Pfizer-BioNTech au Royaume-Uni en décembre 2020, puis au Canada et aux États-Unis, des réactions anaphylactiques ont été signalées, toutes résolutive après traitement adapté.

Définition de l'anaphylaxie

La réaction anaphylactique se définit comme « une réaction d'hypersensibilité systémique », sévère et potentiellement fatale, survenant brutalement suite à l'exposition à un allergène [30].

Ces réactions surviennent en quelques minutes à quelques heures et sont classées en 4 grades de sévérité selon la classification de Ring et Messmer. On parle de réactions sévères pour les grades \geq II comportant une atteinte multiviscérale modérée (grade II) ou sévère (grade III) jusqu'à l'arrêt circulatoire et/ou respiratoire (grade IV) (Tableau 2).

Fréquence de l'anaphylaxie

Concernant le vaccin Comirnaty® (Pfizer/BioNTech) [31] :

- après la vaccination aux États-Unis de 1 893 360 individus du 14 au 23 décembre 2020, 21 cas d'anaphylaxie et de réactions allergiques (prurit, rash, picotements de la gorge, signes respiratoires modérés) ont été rapportés, soit une incidence de 11,1 cas d'allergie/million de doses calculée par les CDC ;
- le délai moyen de survenue des réactions allergiques était de 13 minutes après la vaccination ;
- l'âge des 21 personnes allait de 27 à 60 ans. Leurs antécédents allergiques étaient différents, aussi bien en termes de facteurs déclenchant que de manifestations lors des épisodes antérieurs : 7 avaient déjà présenté un épisode d'anaphylaxie, les autres des manifestations allergiques à type de prurit ou d'urticaire ;
- en France, le point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19 publié le 16 avril 2021 sur le site de l'ANSM [32] fait état de 58 réactions d'hypersensibilité

Tableau 2 Classification de Ring et Messner.

Grade	Classification de Ring et Messner
I	Signes cutanéomuqueux : érythème généralisé, urticaire localisée avec ou sans angio-œdème
II	Atteinte multiviscérale modérée : signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux ± dyspnée signes digestifs
III	Atteinte mono ou multiviscérale sévère : collapsus cardiovasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs
IV	Arrêt cardiaque

ou d'anaphylaxie de grade II et III avec le vaccin à ARN Comirnaty® (Pfizer/BioNTech) à la date du 08/04/21 après plus de 10 millions de doses injectées, soit une fréquence de 0,56/100 000 injections.

Concernant le vaccin COVID-19 de Moderna® [33] :

- une incidence de 2,5 cas d'allergie/million de doses a été calculée par le CDC après la vaccination aux États-Unis de 4 041 396 individus entre le 21 décembre 2020 et le 10 janvier 2021, principalement des cas d'anaphylaxie chez des femmes dont la moitié seulement avaient déjà des antécédents connus d'anaphylaxie ;
- le délai moyen de survenue des réactions allergiques était inférieur à 15 minutes après la vaccination ;
- des cas d'allergie non anaphylactique ont également été rapportés et se sont manifestés plus de 30 minutes après la vaccination.

L'incidence des réactions anaphylactiques provoquées par ces deux vaccins à ARNm anti-SARS-CoV-2 est donc exceptionnelle et, de l'ordre de 1,31 par million de doses [33].

Concernant le vaccin Vaxzevria® (AstraZeneca) :

- aucune réaction anaphylactique n'est survenue suite à l'administration du vaccin à vecteur viral développé par AstraZeneca dans les études de phase III ;
- le suivi de la pharmacovigilance concernant ce vaccin a par la suite fait état de quelques cas de survenue de réactions d'anaphylaxie postvaccination [34] ;
- l'Agence européenne des médicaments (EMA) a donc effectué une mise à jour des informations sur le produit pour inclure l'anaphylaxie et l'hypersensibilité (réactions allergiques) comme effets secondaires. Cette mise à jour est basée sur un examen de 41 rapports d'anaphylaxie possible observés parmi environ 5 millions de vaccinations au Royaume-Uni.

Après plus de 15 millions de patients vaccinés dans le monde au 6 janvier 2021, aucun décès suite à une réaction anaphylactique, même grave, n'a été rapporté après vaccination anti-SARS-CoV-2 [35].

Par conséquent, le risque d'anaphylaxie est très faible, maîtrisable et sans commune mesure avec le risque important lié à l'infection par le SARS-CoV-2 et à ses conséquences possibles (hospitalisation, décès, forme longue de COVID-19). Les données accumulées sont donc rassurantes et le rapport bénéfice/risque est très nettement en faveur de la vaccination.

Mécanismes de l'allergie aux vaccins anti-SARS-CoV-2

Les composés des vaccins qui pourraient être mis en cause comme allergènes sont le polyéthylène glycol (PEG) administré par voie injectable pour les vaccins à ARNm et le polysorbate pour les vaccins à vecteur viral non répliatif. Il existe également un risque d'allergie croisée avec le PEG en cas d'antécédent d'allergie au polysorbate [36] (Tableau 3).

Les vaccins à ARNm sont encapsulés dans des nanoparticules lipidiques composées, entre autres, de cholestérol et de PEG, pour éviter d'une part, la dégradation rapide de l'ARNm, et, d'autre part, pour faciliter sa pénétration cellulaire. Les PEG constituent une classe de composés dont le poids moléculaire varie entre 200 et plus de 10 000 Da. Dans les vaccins à ARNm, le PEG 2000 est utilisé. Les molécules de PEG sont fréquemment utilisées dans l'industrie médicale du fait de leurs propriétés à la fois hydrosolubles et liposolubles [37]. Dans la majorité des cas, les allergies au PEG de haut poids moléculaires (comme le PEG utilisé pour lutter contre la constipation) ne posent pas de problème de réaction croisée avec les vaccins à ARNm [38,39].

En revanche, on tiendra compte d'une allergie croisée avec une administration par voie injectable en combinaison avec certains principes actifs pour augmenter leur durée de vie (par exemple, interféron dit « PEGylé » dans le cadre du traitement des hépatites, facteur de croissance hématopoïétique, anticancéreux...). Il est probable que les réactions anaphylactiques observées avec les vaccins à ARNm soient liées à des anticorps anti-PEG préexistants [40,41].

Les polysorbates font partie des excipients des vaccins à vecteurs viraux non répliatifs. Ce sont des esters d'acides gras et de polyxyéthylène sorbitate. Ce sont des molécules amphiphiles utilisées comme agents tensioactifs pour leurs propriétés émulsifiantes, fréquemment utilisées dans l'industrie agro-alimentaire ou comme excipients de médicaments [37]. Des réactions allergiques au polysorbate sont décrites, mais restent exceptionnelles [37].

Contre-indications à la vaccination

Les vaccins à ARN sont contre-indiqués en cas :

- d'antécédents d'allergie à l'un des composants des vaccins, en particulier le PEG et le polysorbate en raison d'hypersensibilité croisée avec le PEG ;
- de réaction anaphylactique suite à la 1^{re} dose du vaccin.

Tableau 3 Vaccins commercialisés ou en cours d'AMM et leurs excipients.

Type de vaccin	Développeur	Schéma vaccinal	Excipients
ARNm codant pour protéine Spike (30 µg)	BioNTech-Pfizer BNT162b2 Comirnaty®	2 doses IM (J0, J21)	ALC-0315 = bis (2-hexyldécanoate) de ((4-hydroxybutyl)azanediyl) bis(hexane-6,1-diyle) ALC-0159 = 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétracyclacétamide 1,2- distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) Cholestérol Chlorure de sodium Chlorure de potassium Phosphate monopotassique Phosphate disodique dihydraté Saccharose Eau pour préparation injectables
ARNm codant pour protéine Spike (100 µg)	Moderna ARNm-1273 Moderna®	2 doses IM (J0, J28)	Lipide SM-102 Cholestérol 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG 2000 DMG) Trométhamine : 0,31 mg Chlorhydrate de trométhamine : 1,18 mg Acide acétique : 0,043 mg Acétate de sodium trihydraté : 0,12 mg Saccharose : 43,5 mg Eau pour préparation injectables
Vecteur viral non répliatif : Adénovirus ChADoX1-Sn Cov-19	AstraZeneca et Université Oxford AZD1222 Vaxzevria®	2 doses IM (J0, J28–J84)	L-Histidine Chlorhydrate de L-histidine monohydraté Chlorure de magnésium hexahydraté Polysorbate 80 (E 433) Éthanol (environ 2 mg dans une dose) Saccharose Chlorure de sodium Édétate de disodium (dihydraté) Eau pour préparation injectable
Vecteur viral non répliatif : Adénovirus Ad26.COVS.2	Janssen®	1 dose unique IM	Acide citrique monohydraté Citrate trisodique dihydraté (uniquement pour les présentations en boîte de 10 flacons) Éthanol (environ 2 mg par dose, soit une quantité faible sans effets notables) 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HBCD) Polysorbate 80 Chlorure de sodium (moins de 1 mmol de sodium par dose de 0,5 mL, soit 23 mg, c'est-à-dire qu'il peut être considéré comme étant "sans sodium") Hydroxyde de sodium Acide chlorhydrique Eau pour préparations injectables
Sous-unité protéique Protéine S préformée	Novavax®	2 doses IM J0, J21	Polysorbate 80 Adjuvant matrice M1

Les vaccins à ARNm ne sont pas contre-indiqués en cas :

- d'allergie aux pneumallergènes ;
- d'allergie alimentaire ;
- d'allergie médicamenteuse ;
- d'allergie aux venins d'hyménoptères.

Modalités pratiques de la vaccination

En pratique, compte tenu du risque de survenue de réactions anaphylactiques, même si la probabilité reste très faible, l'administration des vaccins doit avoir lieu dans un milieu

où les professionnels seront capables de traiter une réaction d'hypersensibilité immédiate grave (matériel dont doivent disposer les centres de vaccination).

Une surveillance postvaccination de 15 ou 30 minutes, en fonction des antécédents identifiés, doit être effectuée.

Plusieurs situations peuvent se rencontrer [36,42] :

- anaphylaxie prouvée au PEG ou au polysorbate : pas de vaccination et avis allergologique ;
- antécédent d'anaphylaxie à un traitement contenant du PEG ou du polysorbate, et bilan allergologique d'imputabilité non fait : vaccination différée en attendant le bilan allergologique, sauf vaccination particulièrement nécessaire ;
- antécédent de réaction immédiate sans signe de gravité à un médicament ou une autre substance dont l'enrobage contient du polysorbate (par exemple urticaire isolée ou œdème du visage sans œdème laryngé après une prise de Ciflox®) : vaccination puis surveillance prolongée (30 minutes) ;
- antécédent de réaction d'allure allergique tardive (survenant au-delà de deux heures) au PEG ou au polysorbate, ou à une autre substance : vaccination et surveillance « standard » (15 minutes) ;
- antécédent d'anaphylaxie à un médicament connu avec identification de l'allergène (différent du PEG ou du polysorbate) après bilan allergologique : vaccination puis surveillance prolongée (30 minutes).

Des recommandations doivent être faites aux personnes qui quittent le centre de vaccination afin qu'elles s'adressent sans délai à un médecin si elles présentent des signes d'allergie retardée.

Quand demander un bilan allergologique ?

Cette question a fait l'objet d'un communiqué de presse de la Fédération Française d'Allergologie (27 janvier 2021) [43].

Indications du bilan allergologique avant une vaccination anti-SARS-CoV-2

Les patients présentant une allergie respiratoire, cutanée ou alimentaire, y compris grave, peuvent se faire vacciner sans effectuer de bilan allergologique au préalable.

Les indications du bilan allergologique avant une vaccination anti-SARS-Cov2 sont représentés par des antécédents de réaction allergique sévère (répondant aux critères d'anaphylaxie de Sampson) à :

- un médicament injectable ;
- un autre vaccin ;
- un médicament non identifié ;
- au PEG et/ou au polysorbate.

Si tel est le cas, un bilan allergologique est requis pour confirmer ou infirmer une éventuelle allergie au PEG et/ou polysorbate, deux excipients potentiellement allergisants présents dans certains vaccins.

D'un point de vue pratique, les questions à se poser pour évaluer le risque allergique avant une vaccination anti-SARS-Cov-2 sont résumées sur la Fig. 2 [43].

Parmi les patients inquiets quant aux réactions allergiques au PEG/au polysorbate, seuls ceux ayant déjà fait une

réaction grave à un médicament injectable, un autre vaccin, ou bien un médicament non identifié, doivent se faire tester par un allergologue. En effet, en l'absence d'antécédent d'allergie, il n'existe pas de test prédictif capable de déterminer si une personne est allergique au PEG.

Indications du bilan allergologique après une vaccination anti-SARS-CoV-2

En cas de survenue d'une réaction allergique après la 1^{re} injection du vaccin, sa nature et son intensité devront être colligées pour déterminer l'indication d'un bilan allergologique et l'absence de contre-indication à réaliser la 2^e injection du vaccin.

D'un point de vue pratique, une conduite à tenir basée sur l'évaluation du risque a été proposée par la Fédération française d'allergologie, résumée sur la Fig. 3 [43].

Questions par pathologies respiratoires

Généralités

Toutes les personnes malades ou en bonne santé devront, à terme, être immunisées par la vaccination pour diminuer le risque individuel de s'infecter par le SARS-CoV-2, la circulation du virus pour les personnes ne répondant pas bien ou pas du tout aux vaccins, l'émergence de variants, et pour interrompre l'épidémie. En phase de pénurie vaccinale, il est préférable d'immuniser en priorité les personnes les plus à risque de forme grave ou de décès.

En général, les vaccins contre la COVID-19 n'ont peu ou pas de contre-indications et des effets indésirables graves extrêmement rares (1/100 000 pour les allergies croisées pour les vaccins à ARN et de thrombose auto-immune pour les vaccins viraux). Le bénéfice l'emporte donc pour tous les groupes d'âge et pour toutes les catégories de personnes sur les effets indésirables (y compris avec les vaccins à virus viraux). Pour des raisons de stratégie nationale, la France a décidé de sursoir à l'utilisation des vaccins viraux (AstraZeneca et Johnson & Johnson) chez les personnes âgées de moins de 55 ans, une stratégie différente selon les pays. Seules quelques précautions d'emploi justifient dans de rares cas de reporter la vaccination.

Un épisode infectieux sans signe de gravité n'est pas une contre-indication à une vaccination (vaccination grippe, pneumocoque). C'est aussi le cas des vaccins COVID-19 qu'on différera uniquement en cas de forte fièvre ou d'atteinte grave d'organe. Les exacerbations des maladies respiratoires chroniques (asthme, BPCO, etc.) ne sont pas non plus des contre-indications et les occasions manquées de vaccination ne sont pas toujours rattrapées, voire mettent en danger le sujet chez qui l'immunisation est différée.

Dans tous les cas, et par manque d'étude de co-administration, il est recommandé de différer de 14 jours l'administration d'un vaccin COVID-19 après ou avant une autre vaccination. En cas d'urgence, il est probablement préférable de risquer une co-administration que manquer une occasion vaccinale (par exemple : une vaccination pneumococcique chez un candidat à une transplantation ou à un immunosuppresseur) [37,44–47].

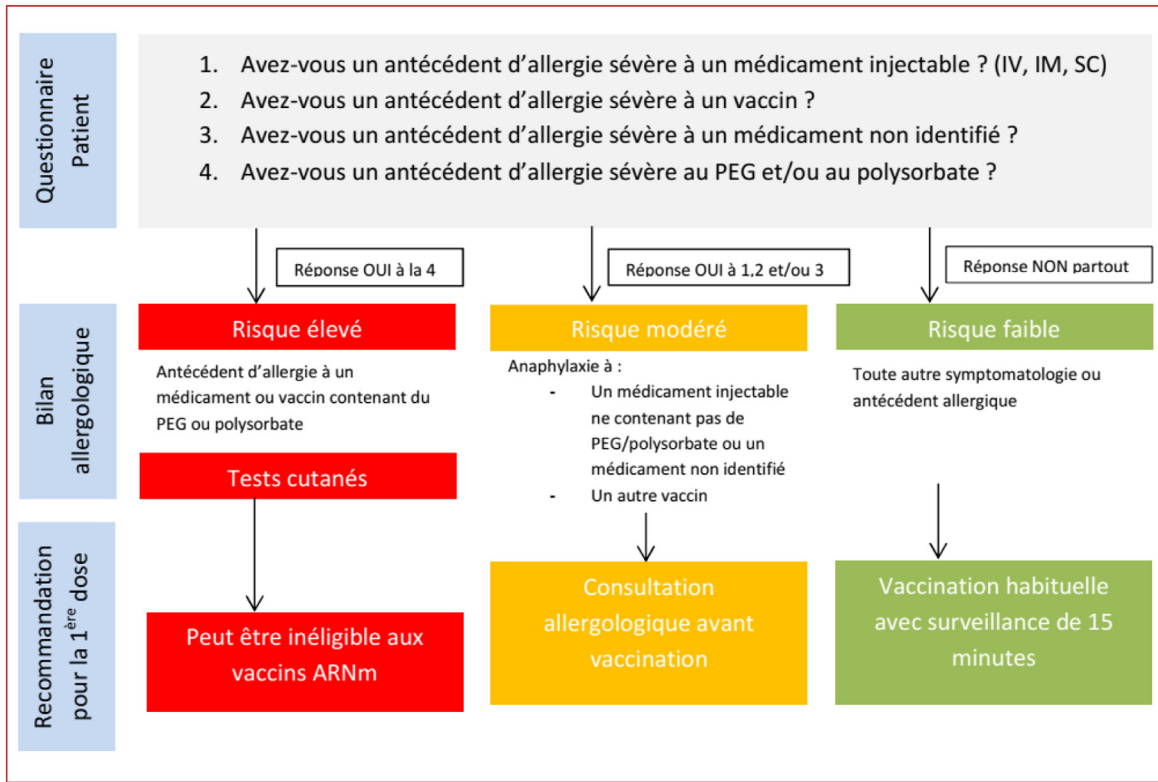


Figure 2. Vaccin contre le SARS-CoV-2 : quand est-il nécessaire de consulter un allergologue avant vaccination ? Extrait du communiqué de presse 27/01/2021, Fédération française d’allergologie [43] .

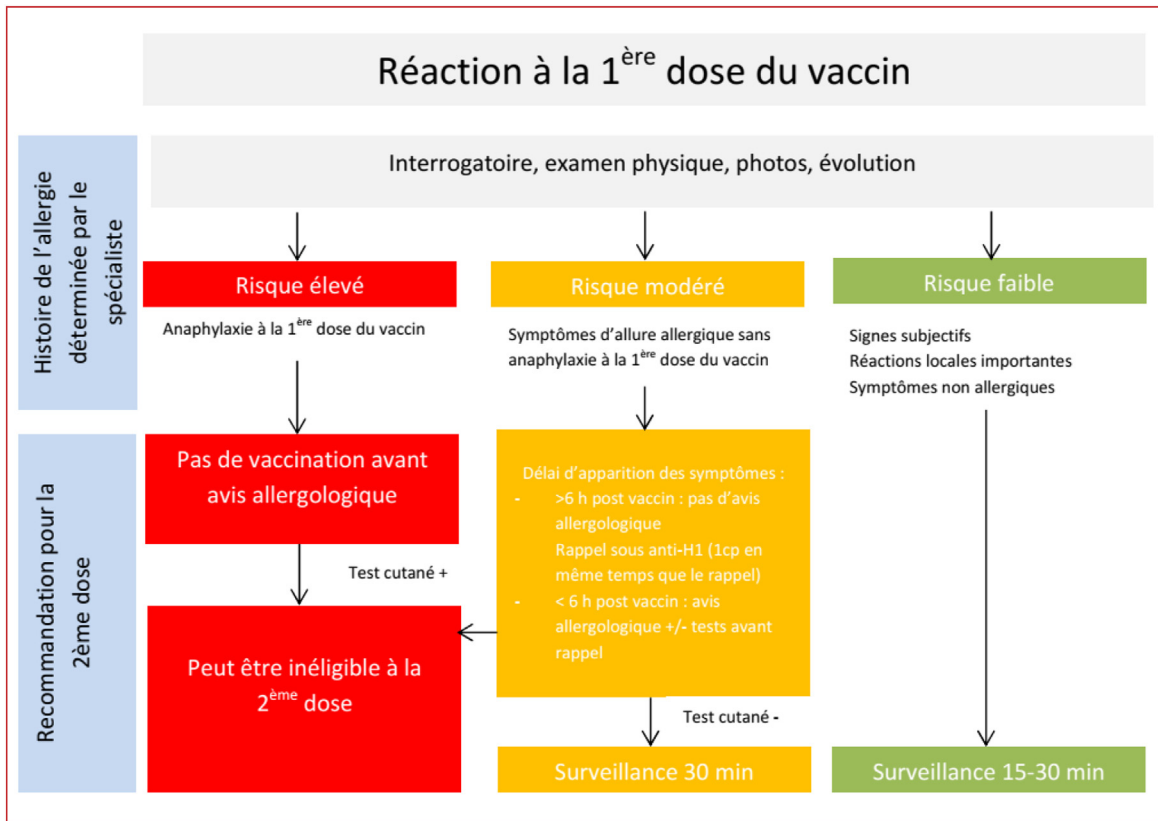


Figure 3. Vaccin contre le SARS-CoV-2 : quand est-il nécessaire de consulter un allergologue après réaction à la 1^{ère} dose du vaccin ? Extrait du communiqué de presse 27/01/2021, Fédération française d’allergologie [43] .

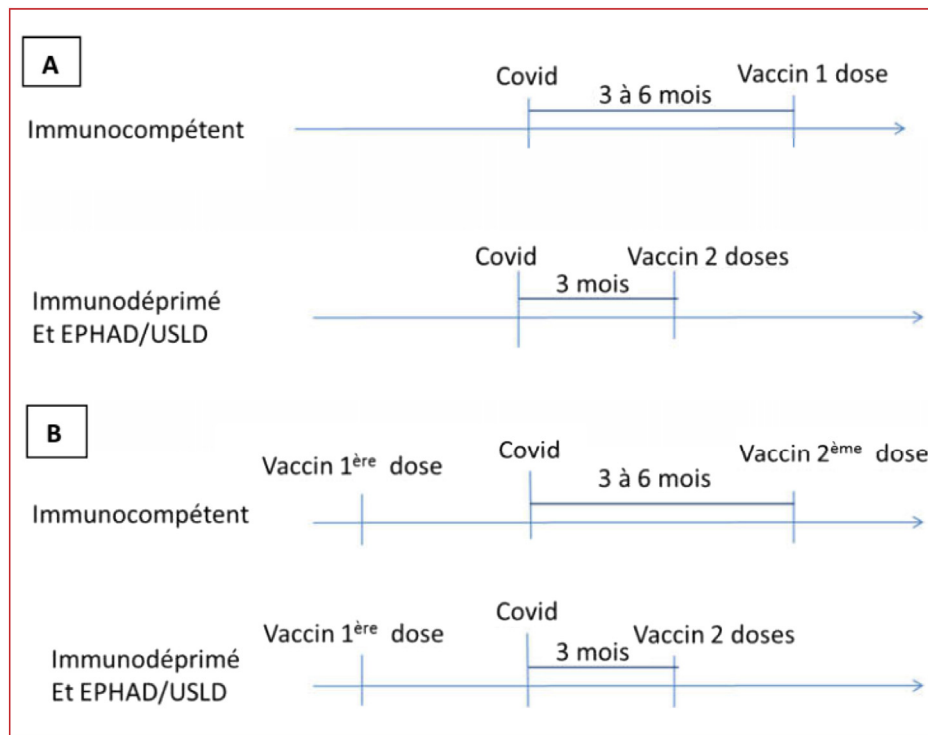


Figure 4. Conduite à tenir vis-à-vis de la vaccination COVID en cas d'antécédent de COVID-19. Figure réalisée à partir de « Population cible à vacciner contre le COVID, recommandations mises à jour au 18/05/2021. Réalisation : Infectiologues du CHANGE & Amélie VALRAN. <https://www.channecygenevois.fr/sites/default/files/population.cible.vaccin.covid.180521.pdf> [49].

En cas d'antécédent de COVID-19, le risque de réinfection est évalué à 0,3 %, dont la moitié sont des formes asymptomatiques et l'autre moitié des formes pauci-symptomatiques [48]. La vaccination a pour objectif de réduire ce risque à zéro et permettrait par ailleurs d'augmenter l'immunité naturelle acquise par l'infection afin de prévenir une éventuelle réinfection par un variant échappant aux anticorps naturels. La protection conférée par une infection naturelle persistant au moins 13 mois [48] et probablement plus, il n'y a pas d'urgence, en période de pénurie vaccinale, à réaliser une vaccination dans les 6 mois suivant un COVID-19 (Fig. 4).

L'efficacité clinique d'une vaccination, c'est-à-dire sa capacité à prévenir l'infection, est à différencier de la réponse vaccinale sérologique, c'est-à-dire la détection d'anticorps sériques. Mieux vaut se référer à des schémas vaccinaux basés sur des données d'efficacité clinique vaccinale que sur une réponse sérologique souvent difficile à interpréter. En effet, les sérologies habituellement disponibles sont pratiquées en ELISA et ne détectent pas spécifiquement les anticorps neutralisants, ce qui rend leur interprétation difficile. De plus, il n'existe pas de test évaluant de manière précise l'immunité cellulaire. En conséquence, on peut être séronégatif et protégé (sérologie pas bien calibrée, immunité cellulaire non évaluée) ou séropositif et non protégé (faible taux, anticorps non neutralisants). Enfin, il n'existe pas de corrélat de protection bien établi pour le SARS-CoV-2 permettant de dire quel niveau d'anticorps neutralisant est protecteur ou non. Au total, l'évaluation de la réponse vaccinale est intéressante pour beaucoup de patients immunodéprimés mais l'interprétation d'une sérologie nécessite un avis d'expert.

Une 3^e dose a été proposée pour certaines populations de patients immunodéprimés détaillées sur le [Tableau 4](#).

Enfin, la stratégie vaccinale évolue et peut être consultée sur le site du ministère de la santé [51].

Asthme

Il est recommandé de vacciner tous les malades atteints d'asthme. La seule adaptation du schéma vaccinal concerne les patients qui reçoivent une corticothérapie systémique au long cours (cf. chapitre immunodépression).

Peut-on vacciner un asthmatique non contrôlé ?

La personne vivant avec un asthme non contrôlé étant à risque d'exacerbation en cas d'infection virale, la vaccination est fortement recommandée.

En cas d'exacerbation en cours, un délai doit-il être respecté pour vacciner ?

Selon la nature de l'exacerbation

Il est possible de vacciner lors d'une exacerbation, même de nature infectieuse, en l'absence de critères de gravité de l'exacerbation [52,53].

Selon le traitement de l'exacerbation

Une corticothérapie orale courte ne constitue pas une contre-indication à la vaccination anti-SARS-CoV-2, que ce soit avec les vaccins à ARNm (Pfizer/BioNTech, Moderna) ou avec les vaccins à vecteurs viraux non répliquatifs (Astra-Zeneca, Janssen).

Tableau 4 Conduite à tenir vis-à-vis de 3^e dose de vaccin COVID. Extrait DGS 2021 :52 (https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_52_precisions_sur_la_vaccination_imd.pdf) [50].3^e dose au moins 4 semaines après la 2^e dose

Patient transplanté d'organes solides/récents de moelle osseuse

Patient dialysé

Patient recevant une chimiothérapie lymphopénisante

Patient sous traitement immunosuppresseur fort de type anti-métabolite (cellcept, myfortic, mycophénolate mofétil, imurel, azathioprine) ou anti-CD20 (rituximab : Mabthera, Rixathon, Truxima)

Patient sous immunosuppresseurs (autres que ceux-ci-dessus) ou porteur d'un déficit immunitaire primitif au cas par cas

Y a-t-il plus de risque de réaction allergique au vaccin en cas d'asthme allergique ?

Les personnes atteintes d'asthme allergique ne sont pas plus à risque d'allergie aux composés des vaccins anti-COVID que la population générale et doivent être vaccinées (cf. chapitre allergie).

Une immunothérapie est-elle une contre-indication à la vaccination ?

Il n'y a pas d'arguments pour une moins bonne efficacité/tolérance de la vaccination en cas de prise d'immunothérapie, que ce soient pour les vaccins à ARNm (Pfizer/BioNTech, Moderna) ou les vaccins à vecteur viral non répliatif (AstraZeneca, Janssen).

Asthme sévère sous biothérapie (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab)

Les asthmatiques sévères sont en effet à risque d'exacerbation en cas d'infection virale. La vaccination est recommandée dans cette population.

BPCO

Il est recommandé de vacciner tous les malades atteints de BPCO.

Peut-on vacciner un patient atteint de BPCO, exacerbateur fréquent ?

Une infection à SARS-CoV2 peut être responsable d'une exacerbation de BPCO et la BPCO est une pathologie respiratoire à risque de COVID-19 grave. La vaccination est donc fortement recommandée chez le patient BPCO ayant un phénotype exacerbateur fréquent.

En cas d'exacerbation, un délai doit-il être respecté pour vacciner ?

En fonction de la nature de l'exacerbation

Il est possible de vacciner lors d'une exacerbation, même de nature infectieuse, en l'absence de critères de gravité de l'exacerbation [52,53].

En fonction du traitement de l'exacerbation

Il n'y a pas d'argument pour une moins bonne efficacité de la vaccination en cas de corticothérapie orale courte, que ce soient les vaccins à ARNm (Pfizer/BioNTech, Moderna)

ou les vaccins à vecteur viral non répliatif (AstraZeneca, Janssen).

Cancer bronchique

Les malades atteints de cancer bronchique, quel qu'en soit le stade, sont ultra-prioritaires pour la vaccination anti-COVID. Le risque principal est une réponse vaccinale diminuée par les médicaments anticancéreux.

Dans son avis du 6 avril 2021, le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale a préconisé l'injection d'une 3^e dose chez les personnes immunodéprimées sans la conditionner au résultat d'une sérologie préalable. Les patients atteints de cancer bronchique sous chimiothérapie sont concernés.

L'avis et ses actualisations éventuelles postérieures à ce document peuvent être consultés sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_52_precisions_sur_la_vaccination_imd.pdf.

Le meilleur moment pour administrer un vaccin n'est pas déterminé. On préférera vacciner avant le début des traitements anticancéreux ou quand l'occasion se présentera dans le parcours de soin en attendant les résultats des études qui vont déterminer le meilleur moment pour administrer un vaccin.

Données d'efficacité et de tolérance des vaccins

À ce jour, il n'existe que des données d'efficacité parcelaires des vaccins COVID-19 dans la population des patients atteints de cancer, sous traitement ou non. En revanche, la tolérance n'est pas différente de la population générale.

L'utilisation de chimiothérapie cytotoxique peut altérer la réponse vaccinale. L'immunogénicité est altérée bien que variable selon le type de chimiothérapie, comme observé pour d'autres vaccinations [54,55].

Cependant, à l'exception des phases de chimiothérapie intensive, une réponse vaccinale est tout de même attendue chez les patients sous chimiothérapie ou sous thérapie ciblée comme les inhibiteurs de tyrosine kinase [56,57].

Sous inhibiteur de check-point immunitaire seul, la réponse vaccinale pourrait être comparable à celle de la population générale par analogie à la réponse vaccinale à vaccin inactivé [58,59].

Ces patients doivent être inclus prioritairement dans les essais cliniques et cohortes en cours de constitution évaluant la réponse immunitaire au vaccin.

Par ailleurs, le Groupe d'oncologie de langue française (GOLF)/SPLF a émis les recommandations suivantes [60] :

« Patients atteints d'un cancer du poumon actif, tumeurs solides de la plèvre et médiastin quel que soit le traitement en cours ou prévu (chimiothérapie, immunothérapie, radiothérapie, thérapie ciblée, chirurgie) :

- Vaccination de tous les patients en l'absence de contre-indication définitive ou temporaire (antécédent d'allergie à l'un des composants du vaccin, épisode infectieux en cours, avis d'experts si poussée de maladie auto-immune ou anaphylaxie à autre vaccin ou de cause inconnue, infection aiguë documentée par la COVID-19 datant de moins de 3 mois et vaccination antigrippale de moins de 3 semaines avant la vaccination contre la COVID-19).

- Vaccination de tous les patients porteurs de cancers actifs, traités et/ou datant de moins de 3 ans.

- Utilisation préférentielle de vaccins basés sur l'utilisation de la séquence génétique du SARS-CoV-2, notamment pour les vaccins à ARNm qui induisent une réponse immunitaire complète (humorale et cellulaire).

- Contre-indication des vaccins viraux répliquatifs.

- Dans la mesure du possible, vaccination à réaliser au moins 10 jours avant la première administration de chimiothérapie mais absence de contre-indication à vacciner le jour de la première chimiothérapie.

- Pour les patients ayant déjà débuté la chimiothérapie, la vaccination est à effectuer entre 2 cures, quelques jours avant la prochaine administration en évitant la période du nadir.

Les modalités de vaccination chez les patients sous immunothérapie, éventuellement associée à la chimiothérapie, sont identiques sauf dans le cas d'un effet indésirable auto-immun sévère en cours qui ferait différer la vaccination dans l'attente de résolution ou de prise en charge de celui-ci.

- Il est fortement recommandé de vacciner aussi l'entourage immédiat défini comme toute personne vivant sous le même toit et de vacciner l'entourage susceptible d'être en contact fréquent (famille, garde-malade...).

Pour compléter ces recommandations, quelques points sont abordés dans les sous chapitres suivants.

Peut-on vacciner sous immunothérapie ?

Par analogie à la vaccination grippale et selon les données publiées à la date de rédaction de ce document, les hypothèses suivantes peuvent être formulées sur :

- efficacité : la réponse vaccinale pourrait être comparable à celle de la population générale [57,58,61] ;
- tolérance : pas de démonstration robuste d'association entre effets secondaires immunomédiés survenant sous inhibiteurs de check-point immunitaire et vaccination grippale [59,62–65].

Par conséquent, le rapport bénéfices/risques est en faveur de la vaccination COVID chez les patients atteints de cancer bronchique sous immunothérapie [57].

Immunodépression : transplanté pulmonaire, PID sous immunosuppresseurs

Les malades atteints de PID, a fortiori sous immunosuppresseurs, ou transplantés pulmonaires sont à haut risque de décéder en cas d'infection à SARS-CoV-2. Ils sont ultra prioritaires pour la vaccination mais la durée et la qualité de la réponse vaccinale n'ont pas été évaluées dans ces populations. Il est fortement recommandé de conserver les mesures barrières ainsi que de vacciner l'entourage. L'évaluation de la réponse vaccinale revêt un intérêt particulier mais son interprétation doit motiver un avis d'expert (cf. Généralités).

Par conséquent, dans son avis du 6 avril 2021, le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale a préconisé l'injection d'une 3^e dose chez les personnes immunodéprimées sans la conditionner au résultat d'une sérologie préalable. Les immunodéprimés devant recevoir une 3^e dose sont ceux sous anti-CD20, antimétabolites hors méthotrexate et transplantés d'organes solides, dont pulmonaires (cf. Généralités).

L'avis et ses actualisations éventuelles postérieures à ce document peuvent être consultés sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_52_precisions_sur_la_vaccination_imd.pdf.

Données d'efficacité et de tolérance des vaccins

L'immunodépression ne majore pas la réactogénicité ou la survenue d'effets indésirables. En revanche, il y a un risque de diminution d'efficacité des vaccins comme suggéré dans une étude portant sur 241 transplantés rénaux ayant reçu un vaccin à ARNm Moderna avec une séroconversion seulement autour de 10 % [66].

Y a-t-il des vaccins contre-indiqués en cas d'immunodépression ?

Pour rappel, seuls les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les patients sous immunosuppresseurs y compris la corticothérapie prolongée > 10 mg/j [53].

Les vaccins commercialisés à ce jour (vaccins Comirnaty®, Moderna®, Vaxzevria®, Janssen) sont donc utilisables en cas d'immunodépression.

En revanche, les vaccins à vecteur viral répliquatif en développement seront contre-indiqués dans cette population.

Les vaccins à ARNm sont à privilégier dans cette population compte tenu d'une efficacité semblant légèrement supérieure et d'un schéma vaccinal permettant une immunisation plus rapide.

Y a-t-il un délai à respecter après la transplantation pulmonaire ?

La Société francophone de transplantation recommande pour les transplantations récentes de procéder à la vaccination dans un délai d'au moins un mois et 3 à 6 mois pour les patients ayant reçu des agents déplétants les lymphocytes

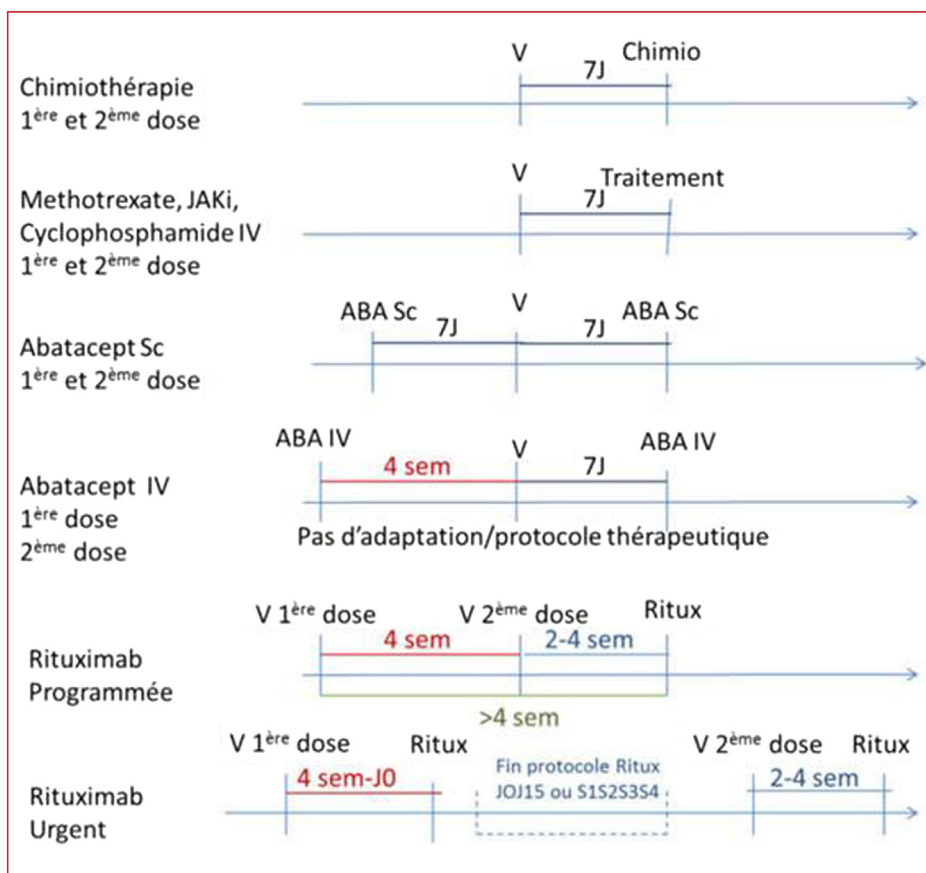


Figure 5. Conduite à tenir vis-à-vis de la vaccination COVID chez les patients recevant certains immunosuppresseurs : extrait de « Population cible à vacciner contre le COVID, recommandations mises à jour au 18/05/2021. Réalisation : Infectiologues du CHANGE & Amélie VALRAN. https://www.channecygenevois.fr/sites/default/files/population_cible_vaccin_covid_180521.pdf [49].

T ou B. La vaccination est différée dans cette situation car la réponse vaccinale peut être insuffisante [67,68]

Y a-t-il un délai à respecter selon les traitements immunosuppresseurs utilisés ?

Il n'existe pas encore de données disponibles pour répondre à cette question avec les vaccins SARS-CoV-2.

La Société française de rhumatologie et la FAI2R se sont prononcés sur la question du Rituximab (RTX). En effet, cet anticorps monoclonal anti-CD20 est associé à un risque de COVID-19 grave et à une réponse vaccinale altérée aux vaccins déjà étudiés [69–71].

Plusieurs situations sont à considérer [72] :

- si une alternative thérapeutique au RTX est envisageable, une modification temporaire du traitement ciblé pourrait être discutée, après avis du spécialiste qui a proposé le rituximab ;
- si le RTX n'a pas encore été administré et que l'activité de la maladie le permet, il est recommandé d'administrer le vaccin avant le RTX en vue d'obtenir une meilleure réponse cinale ;
- si le RTX a déjà été administré et que le vaccin est disponible, il est préférable de vacciner sans attendre car le patient est à considérer comme à risque de forme grave de COVID-19 dans le contexte d'une circulation virale élevée.

Les délais proposés entre vaccination COVID et immunosuppresseurs sont résumés sur la Fig. 5

La vaccination des soignants et de l'entourage du patient revêt un intérêt particulier dans cette population où l'efficacité vaccinale est incertaine. En effet, la réponse vaccinale est souvent moindre en cas d'immunodépression et la protection des différents vaccinés est mal connue dans cette situation ; ainsi il est indispensable de sensibiliser l'entourage proche des patients ainsi que le personnel de soin sur l'importance d'être vaccinés (*cocooning*).

Certaines situations n'ont pas été abordées dans ce document en particulier :

- les patients atteints de mucoviscidose à vacciner en priorité compte tenu du risque de décompensation ;
- les patients présentant un SAOS pour lesquels le risque de COVID-19 grave est uniquement majoré en cas de comorbidités associées notamment IMC.

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr V. An Huynh pour sa relecture attentive.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Stratégie de vaccination contre le SARS CoV2. HAS; 2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/actualisation_des_facteurs_de_risque_de_formes_graves_de_la_COVID-19_et_des_reco_sur_la_strategie_de_priorisation_des_popula.pdf.
- [2] 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.
- [3] <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-facteurs-risques/>.
- [4] Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review. *PLoS One* 2020;15:e0241955.
- [5] Luo L, Fu M, Li Y, et al. The potential association between common comorbidities and severity and mortality of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Clin Cardiol* 2020;43:1478–93.
- [6] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574–81.
- [7] Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–6.
- [8] Lee SC, Son KJ, Han CH, et al. Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). *Sci Rep* 2020;10:21805.
- [9] Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Resp Med* 2020;8:1106–20.
- [10] Izquierdo J, Almonacid C, González Y, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *ERJ* 2021;57:2003142.
- [11] Bersanelli M, Giannarelli D, De Giorgi U, et al. Symptomatic COVID-19 in advanced-cancer patients treated with immune-checkpoint inhibitors: prospective analysis from a multicentre observational trial by FICOG. *Ther Med Oncol* 2020;12, 1758835920968463.
- [12] Rührich MM, Giessen-Jung C, Borgmann S, et al. COVID-19 in cancer patients: clinical characteristics and outcome-an analysis of the LEOSS registry. *Ann Hematol* 2020. Online ahead of print.
- [13] Wang Q, Berger N, Xu R. Analyses of risk, racial disparity, and outcomes among US patients with cancer and COVID-19 infection. *JAMA Oncol* 2021;7:220–7.
- [14] Luo J, Rizvi H, Egger JV, et al. Impact of PD-1 blockade on severity of COVID-19 in patients with lung cancers. *Cancer Discov* 2020;10:1121–8.
- [15] Esposito AJ, Menon AA, Ghosh AJ, et al. Increased odds of death for patients with interstitial lung disease and COVID-19: a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:1710–3.
- [16] Gallay L, Uzunhan Y, Borie R, et al. on behalf of the OrphaLung Network, risk factors for mortality after COVID-19 in patients with preexisting interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:245–9.
- [17] FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis* 2020. Dec 2;annrheumdis-2020-218310.
- [18] Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. COVID-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med* 2020;382:2475–7.
- [19] Pereira M, Mohan S, Cohen D, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US Epicenter. *Am J Transplant* 2020;20:1800–8.
- [20] Myers CN, Scott JH, Criner GJ, et al. Temple University COVID-19 Research Group, COVID-19 in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2020;22:e13364.
- [21] Czernichow S, Beeker N, Rives-Lange C, et al. Obesity doubles mortality in patients hospitalized for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in Paris hospitals, France: a cohort study on 5,795 patients. *Obesity* 2020;28:2282–9.
- [22] Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586:516–27.
- [23] HAS. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2; 2020.
- [24] <https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/actualites/fichiers/questions.autour.de.la.vaccination.contre.la.covid.sfmv.gfht.pdf>.
- [25] Kantarcioglu B, Iqbal O, Walenga JM, et al. An update on the pathogenesis of COVID-19 and the reportedly rare thrombotic events following vaccination. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021;27, 10760296211021498.
- [26] Greinacher A, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2092–101.
- [27] ISTH Interim Guidance for the Diagnosis and Treatment on Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (Updated 20 April, 2021). International Society on Thrombosis and Haemostasis.
- [28] Polack F, Thomas S, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603–15.
- [29] Baden L, El Sahly H, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403–16.
- [30] Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell L, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391–7.
- [31] Shimabukuro T, Cole M, Su J. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA* 2021;325:1101–2.
- [32] <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-07-05-2021-au-13-05-2021>.
- [33] Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020–January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:125–9.
- [34] McNeil M, Weintraub E, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:868–78.
- [35] Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 vaccine AstraZeneca. Rapport n° 2 : période du 12 février 2021 au 18 février 2021. CRPV d'Amiens - CRPV de Rouen. Saint-Denis: ANSM; 2021.
- [36] Castells MC, Phillips EJ. Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N Engl J Med* 2021;384:643–9.
- [37] Vaccins contre la COVID-19 : questions et réponses. SPILF; 2021 <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/COVID-19/vaccins-COVID-19-questions-et-reponses-spilf.pdf>.
- [38] Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy* 2016;46:907–22.
- [39] Bruusgaard-Mouritsen MA, Johansen JD, Garvey LH. Clinical manifestations and impact on daily life of allergy to polyethylene glycol (PEG) in ten patients. *Clin Exp Allergy* 2021;51:463–70.

- [40] Banerji A, Wickner PG, Saff R, et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1423–37.
- [41] Povsic TJ, Lawrence MG, Lincoff AM, et al. Pre-existing anti-PEG antibodies are associated with severe immediate allergic reactions to pegnivacogin, a PEGylated aptamer. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1712–5.
- [42] Vaccination contre la COVID-19 et antécédents allergiques. Recommandations françaises (SFA/FFAL/CNP allergologie) sur la conduite à tenir. <https://sfa.lesallergies.fr/vaccination-contre-la-COVID-19/>.
- [43] FFAL. Vaccin contre le SARS-CoV-2 : quand est-il nécessaire de consulter un allergologue ? Communiqué de presse du 27 janvier 2021.
- [44] Infovac-France. COVID-19. <https://www.infovac.fr/?view=article&id=847&catid=45>.
- [45] Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3165982/fr/coronavirus-COVID-19.
- [46] Agence nationale de sécurité du médicament ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-COVID-19-11>.
- [47] Ministère des Solidarités et de la Santé. <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-COVID-19/>.
- [48] Vitale J, Mumoli N, Clerici P, et al. Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. Published online May 28, 2021.
- [49] Population cible à vacciner contre le COVID, recommandations mises à jour au 18/05/2021. Réalisation: Infectiologues du CHANGE & Amélie VALRAN. https://www.channecygenevois.fr/sites/default/files/population.cible.vaccin_covid_180521.pdf. Accessible le 16/06/2021.
- [50] Fiche DGS 2021:52. Ministère de la Santé et des Solidarités. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_52_precisions_sur_la_vaccination_imd.pdf. Accessible le 16/06/2021.
- [51] Vaccin COVID-19 Publics prioritaires, Ministère de la Santé et des Solidarités. <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>, publié le 04.12.2020 accessible le 16/06/2021.
- [52] Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [<http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>].
- [53] Guide pratique de vaccination en Pneumologie, GREPI-SPLF. *Rev Mal Resp* 2020;12(Suppl.). Actualités.
- [54] Anderson H, Petrie K, Berrisford C, et al. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1999;80:219–20.
- [55] Loulergue P, Alexandre J, Juriscil, et al. Low immunogenicity of seasonal trivalent influenza vaccine among patients receiving docetaxel for a solid tumour: results of a prospective pilot study. *Br J Cancer* 2011;104:1670–4.
- [56] Hwang JK, Zhang T, Wang AZ, et al. COVID-19 vaccines for patients with cancer: benefits likely outweigh risks. *J Hematol Oncol* 2021;14:38.
- [57] ESMO Statements for vaccination against covid-19 in patients with cancer. <https://www.esmo.org/COVID-19-and-cancer/COVID-19-vaccination>.
- [58] Bayle A, Khettab M, Lucibello F, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in cancer patients receiving checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1. *Ann Oncol* 2020;31:959–61.
- [59] Waissengrin B, Agbarya A, Safadi E, et al. Short-term safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Lancet Oncol* 2021;22:581–990.
- [60] Recommandation du GOLF pour la vaccination contre le SARSCoV2 des patients atteints de cancers pulmonaires, tumeurs solides de la plèvre et médiastin (à la date du 13.02.2021), <https://splf.fr/wp-content/uploads/2021/02/CDRecommandation-du-GOLF-pour-la-vaccination-contre-le-SARS-CoV-19-VF3.pdf>.
- [61] Keam B, Kang CK, Jun KI, et al. Immunogenicity of influenza vaccination in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin Infect Dis* 2020;71:422–5.
- [62] Läubli H, Balmelli C, Kaufmann L, et al. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2018;6:40.
- [63] Valachis A, Rosén C, Koliadi A, et al. Improved survival without increased toxicity with influenza vaccination in cancer patients treated with checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology* 2021;10:1886725.
- [64] Wijn D, Groeneveld G, Vollaard A, et al. Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *Eur J Cancer* 2018;104:182–7.
- [65] Failing J, Ho T, Yadav S, et al. Safety of influenza vaccine in patients with cancer receiving pembrolizumab. *JCO Oncol Pract* 2020;7:e573–80.
- [66] Benotmane I, Gautier–Vargas G, Cognard N. Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2021;99:1487–9.
- [67] Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:e44–100.
- [68] Vaccination anti-COVID-19 chez les transplantés d'organes. <https://www.transplantation-francophone.org/>.
- [69] <https://sfr.larhumatologie.fr/actualites/vaccination-contre-COVID-19-patients-atteints-maladies-inflammatoires-mediation-immune>.
- [70] <https://sfr.larhumatologie.fr/actualites/vaccination-anti-covid-position-sfr-23-mars-2021-1>.
- [71] <https://www.fai2r.org/actualites/COVID-19>.
- [72] ACR COVID-19 Vaccine Guidance recommends vaccination, addresses immunosuppressant drugs & patient concerns; 2021 <https://www.rheumatology.org/About-Us/Newsroom/Press-Releases/ID/1138>.