

AVIS

relatif à l'activité professionnelle des personnes à risque de forme grave de Covid-19 ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet

11 mai 2021

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par courriel en date du 27 avril 2021 (annexe 1).

En complément des précédents avis du HCSP relatifs aux personnes à risque de forme grave de Covid-19, à la prévention Covid-19 et à sa prise en charge chez ces personnes ainsi qu'à la reprise de leur activité professionnelle, la DGS souhaite disposer de recommandations relatives aux points suivants [1-5] :

- Les conditions de retour au travail pour les personnes particulièrement vulnérables ayant été vaccinées contre le Covid-19 :
 - quel délai post vaccination permettrait de s'assurer que la personne a un schéma vaccinal complet ?
 - quelles modalités de suivi seraient à mettre en place (médecine du travail, sérologie, aptitude au poste, par exemple) ?
 - faudrait-il, et le cas échéant comment, vérifier le statut vaccinal ?
 - quid de la durabilité de l'immunité post vaccination reformulée par : Que sait-on de la durée de protection ?
- L'opportunité de distinguer, parmi les personnes à risque de forme grave de Covid-19, des personnes « à très haut risque vital » (population plus restreinte) :
 - le cas échéant, serait-il envisageable d'adopter pour ces personnes des recommandations spécifiques quant à la reprise de l'activité professionnelle après leur vaccination ou éventuellement doit-on écarter la reprise professionnelle à ce stade pour ces personnes ?
 - concernant les personnels immunodéprimés qui doivent recevoir une 3ème dose, comment envisager particulièrement leur prise en charge ?

Des questions complémentaires ont été transmises par le commanditaire par courriel du 30 avril 2021 (annexe 1 bis) :

- à quelles conditions de schéma vaccinal ce retour peut-il être envisagé en présentiel ?
- Faudrait-il, et le cas échéant, comment vérifier le statut vaccinal ?
- Quelles modalités d'accompagnement seraient à mettre en place lors du retour au travail (médecine du travail, sérologie, aptitude au poste, par exemple) ?

- Convient-il de prévoir des modalités de suivi particulières de la situation de ces salariés, notamment au regard de l'évolution de l'immunité et de celle de la circulation épidémique ?
- Convient-il d'aménager ces recommandations pour les personnes à très haut risque, et notamment les personnes immunodéprimées ?

Le HCSP a pris en compte les considérations suivantes :

1. L'amélioration des données épidémiologiques et de couverture vaccinale

• Données épidémiologiques

En semaine 17 de 2021 (du 26 avril 2021 au 2 mai 2021), amélioration des indicateurs épidémiologiques (incidence, taux de positivité des tests de dépistage, hospitalisation), qui restent toutefois des niveaux toujours élevés, avec une persistance de la tension hospitalière :

- diminution du taux d'incidence pour la troisième semaine consécutive dans toutes les classes d'âge : 241/100 000 (VS 302/100 000 en semaine 16 de 2021) ;
- taux de positivité de 7,4 % (vs 9,9 % en semaine 16 de 2021) ;
- diminution des nouvelles hospitalisations et des admissions en soins critiques des patients atteints de Covid-19 (respectivement 10 748 soit - 13 % et 2 440 soit - 18 %) ;
- mortalité liée au Covid-19 toujours élevée ;
- hétérogénéité régionale : les régions les plus touchées en métropole sont l'Île-de-France, la Provence-Alpes-Côte d'Azur et les Hauts-de-France. En Outre-mer on note une augmentation du taux d'incidence à La Réunion et une stabilisation en Guyane et en Guadeloupe.

S'agissant de la proportion de suspicions de variants préoccupants (VOC) par RT-PCR de criblage: suspicions de variant 20I/501Y.V1 majoritaires en métropole à 80,8 %, suspicions de variant 20H/501Y.V2 ou 20J/501Y.V3 stables à 5,5 %.

Au 8 mai 2021, on estimait que 156 942 005 personnes avaient été infectées par le SARS-CoV-2 dans le monde et 3 271 445 décès ont été rapportés à cette pathologie. En France 5 767 859 cas ont été confirmés depuis le début de l'épidémie dont 106 306 décès. Au total 25 860 patients sont hospitalisés pour Covid-19, 5 020 sont hospitalisés en soins critiques dont 3 867 en services de réanimation.

• Données de couverture vaccinale contre le Covid-19

Les données au 8 mai 2021 étaient les suivantes : depuis le début de la campagne de vaccination en France, 17 650 812 personnes ont reçu au moins une injection (soit 26,3 % de la population totale et 33,6 % de la population majeure) et 7 711 885 personnes ont reçu deux injections (soit 11,5 % de la population totale et 14,7 % de la population majeure) (source Ministère des solidarités et de la santé).

De fait, les usagers comme les professionnels du système de soins et du secteur médico-social sont encore insuffisamment vaccinés et protégés contre le risque d'infection à SARS-CoV-2 insuffisamment protégés contre le risque de transmission du SARS-CoV-2.

2. Vaccination contre le Covid-19

- **Quatre vaccins sont actuellement autorisés au sein de la Communauté européenne et disponibles en France. Ils ciblent tous la protéine Spike (S) du SARS CoV-2.**
 - **2 vaccins reposant sur la technique de l'ARN messenger (ARNm) :**
 - vaccin Comirnaty® développé par Pfizer/BioNTech, indiqué chez les personnes de 16 ans et plus et dont le schéma vaccinal repose sur l'administration de 2 doses à J0 puis J21 à J42. En France, ce vaccin est recommandé chez les personnes âgées de 18 ans et plus, avec un schéma en 2 doses à J0 puis entre J21 et J42 ;
 - Covid-19 Vaccine Moderna® développé par Moderna, indiqué chez les personnes âgées de 18 ans et plus avec l'administration de 2 doses à J0 puis entre J28 et J42.
 - **2 vaccins à vecteur viral non répliquatif :**
 - Vaccin Vaxzevria® développé par Oxford/Astra-Zeneca utilisant un vecteur adénovirus de chimpanzé (ChAdOx1-S) ; indiqué chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Le schéma vaccinal comporte 2 doses administrées à 4 à 12 semaines d'intervalle ;
 - Covid-19 Vaccine Janssen® développé par Johnson et Johnson, qui utilise le vecteur viral adénovirus 26 ; il est indiqué chez les personnes âgées de 18 ans et plus et repose sur l'administration d'une dose unique.

Du fait d'un lien plausible entre ces 2 vaccins et la survenue de thromboses atypiques associées à une thrombocytopénie, ces 2 vaccins sont recommandés en France chez les personnes âgées de 55 ans et plus, depuis le 19 mars 2021 pour le vaccin Vaxzevria® et depuis le 21 avril 2021 pour Covid-19-Vaccine Janssen® [6-8].

- **Interchangeabilité**

En l'absence de données d'interchangeabilité entre les vaccins, le principe est l'administration de la même spécialité vaccinale lors des différentes doses d'un schéma vaccinal. Cependant, dans des conditions particulières les 2 vaccins peuvent être différents :

- chez les personnes âgées de moins de 55 ans ayant reçu une première dose de vaccin Vaxzevria®, avant le 19 mars 2021, il est recommandé de compléter le schéma vaccinal avec une dose de vaccin à ARNm, 12 semaines après la 1^{ère} dose [7].
- En cas de non disponibilité de doses de vaccins à ARNm susceptible de retarder l'administration de la 2^e dose, il est possible d'administrer un vaccin à ARNm de spécialité différente de celle utilisée pour la 1^{ère} dose [9].

- **Vaccination chez les personnes ayant un antécédent de Covid-19**

Chez les personnes immunocompétentes ayant un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2, quelle que soit son antériorité, une seule dose est recommandée au moins 3 mois après l'infection et si possible 6 mois après [10,11].

- **Vaccination des personnes fortement immunodéprimées**

Chez les personnes fortement immunodéprimées, le Conseil d'orientation sur la stratégie vaccinale (COSV) Covid-19 a recommandé, dans un avis du 6 avril 2021, l'administration d'une 3^{ème} dose de vaccin à ARNm chez les patients transplantés d'organes solides ou de moelle, dialysés, ou traités par anti CD-20 ou antimétabolites [12,13]. À partir de l'âge de 55 ans les 2 types de vaccins (vaccins à ARNm et vaccins à vecteur non répliquatif) peuvent être utilisés.

- **Vaccination et femmes enceintes**

Chez les femmes enceintes, la vaccination n'est pas contre-indiquée quel que soit le trimestre [14].

Les femmes enceintes au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse avec ou sans comorbidités sont ciblées dans les publics prioritaires, avec un vaccin à ARNm [15].

Cette vaccination est recommandée en France, à partir du second trimestre de grossesse depuis le 3 avril 2021 avec un vaccin à ARNm selon un schéma identique à celui de la population générale [14,15].

- **Vaccination complète**

Un schéma vaccinal complet est défini par :

- deux doses à au moins 3-4 semaines d'intervalle pour un vaccin à ARNm et à 9 à 12 semaines d'intervalle pour Vaxzevria[®], avec un délai de 14 jours après la 2^e injection ;
- une seule dose de Covid-19 Vaccine Janssen[®] avec un délai de 14 jours après l'injection ;
- une seule dose (quel que soit le vaccin utilisé), 3 à 6 mois après une infection Covid-19 documentée (en dehors des cas particuliers) [10,11].

Le délai à partir duquel la protection vaccinale est attendue est de 14 jours après l'administration de la dernière dose vaccinale en tenant compte des différents schémas vaccinaux.

Ce délai de 14 jours repose sur les données de réponse vaccinale (en termes d'efficacité des vaccins) issues des essais cliniques (prévention du risque de forme symptomatique dont les formes sévères).

Santé publique France définit l'échec vaccinal si une infection survient au-delà de 14 jours après l'administration de la seconde dose ou de la dose unique Covid-19 Vaccine Janssen[®].

- **Traçabilité du schéma vaccinal**

La traçabilité des différentes étapes de la vaccination (éligibilité de la personne, administration des doses vaccinales) chez le médecin traitant, le médecin du travail, en pharmacie, en cabinet infirmier ou en centre de vaccination est assurée par le téléservice Vaccin Covid développé par l'Assurance Maladie [16]. Le parcours vaccinal de la personne (éligibilité, enregistrement des actes vaccinaux) est saisi dans le téléservice Vaccin Covid. Une édition papier de l'attestation vaccinale est imprimée et remise à la personne. Cependant, dans certains cas, la traçabilité de la vaccination peut être assurée par un certificat médical précisant l'identité de la personne, le nom, le numéro de lot du vaccin, le site et la date d'administration du vaccin et le professionnel de santé ayant effectué cette vaccination.

La disponibilité dématérialisée de l'attestation vaccinale certifiée est disponible depuis le 3 mai 2021 à partir de « Vaccin Covid » et dans l'application « TousAntiCovid » ; le document est authentifiable grâce à un QR code (<https://www.ameli.fr/gironde/assure/actualites/covid-19-une-attestation-de-vaccination-certifiee-peut-etre-remise-par-le-professionnel-de-sante>).

3. Facteurs de risque de forme grave de Covid-19

Identifier les personnes à risque de forme grave est essentiel pour la prise en charge de la personne infectée, limiter le risque de transmission, adapter son environnement professionnel à sa situation, et définir les priorités vaccinales.

Le HCSP a actualisé dans son avis du 29 octobre 2020 la liste des facteurs de risque de forme grave de Covid-19 [5] (annexe 3)

Bien que ne figurant pas dans la liste des personnes à risque dans cet avis, les femmes enceintes sont considérées comme à risque de formes graves de Covid-19.

Cette liste a servi de base à la détermination des personnes autorisées à ne pas se rendre sur leur lieu de travail « *Les « personnes vulnérables » identifiées par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) comme étant à risque de formes graves de Covid-19 ont été protégées depuis le début de la crise sanitaire, avec une possibilité d'arrêt de travail dérogatoire ou d'activité partielle sur la base d'un certificat d'isolement délivré par leur médecin* » (communiqué de presse d'Elisabeth Borne, ministre du Travail, de l'Emploi et de l'Insertion <https://travail-emploi.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/personnes-vulnérables-susceptibles-de-developper-des-formes-graves-de-covid-19>) et a été reprise dans le décret du 10 novembre 2020 [17].

Le 1^{er} mars 2021, la Haute Autorité de santé (HAS) a émis des recommandations relatives à la priorisation des personnes à vacciner reprenant les pathologies à risque de forme grave identifiées par le HCSP, et prenant en compte l'actualisation des données épidémiologiques françaises et internationales [14].

Dans cet avis, la HAS (voir également l'annexe 4) :

- Actualise la liste des pathologies à risque de décès en distinguant :
 - Les pathologies à très haut risque : personnes atteintes de trisomie 21, transplantés d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, insuffisants rénaux (dialysés) et les personnes présentant des affections préexistantes rares et graves ou des handicaps graves ;
 - Les pathologies à haut risque de décès comprenant les personnes présentant un diabète (de type 1 et de type 2), une obésité (indice de masse corporelle : $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), un cancer, une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou une insuffisance respiratoire, une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle compliquée, auxquels s'ajoutent désormais les personnes présentant une maladie hépatique chronique, des troubles psychiatriques, une démence, un antécédent d'accident vasculaire cérébral.
- Réitère ses recommandations de fonder la priorisation des personnes à vacciner en premier lieu sur l'âge dont le rôle est majeur et prépondérant dans la survenue des décès, et de tenir compte des polyopathologies dont la revue actualisée souligne désormais le rôle important. L'influence des comorbidités (quelle qu'elle soit), si elle est marquée et significative, apparaît nettement moindre par rapport à l'âge à l'exception de certaines pathologies à très haut risque de décès.

La stratégie vaccinale a évolué avec une redéfinition des personnes prioritaires pour la vaccination, au vu de l'approvisionnement des doses vaccinales, des données d'efficacité et de sécurité [18].

4. Efficacité vaccinale suivant les populations vaccinées

Concernant l'efficacité vaccinale, deux situations sont à distinguer dans cet avis : le cas des personnes à risque de forme grave et celui des personnes insuffisamment ou mal protégées par la vaccination.

Dans l'avis du HCSP du 11 avril 2021 [19], l'efficacité vaccinale a été présentée d'une part à partir des essais randomisés ayant permis l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des vaccins actuellement disponibles, et d'autre part à partir des données en vie réelle y compris la protection conférée par la vaccination vis-à-vis des variants préoccupants, à partir des données d'immunogénicité. Les résultats des études en vie réelle étaient non publiés ou présentés sous forme de résumés.

Plusieurs études de grande ampleur ont été publiées (ou pré-publiées) depuis et sont décrites ci-après. Il persiste toutefois des incertitudes d'une part sur l'homogénéité des tests utilisés pour valider le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 (post vaccinale ou non), d'autre part portant sur les résultats sur les populations particulières ; par ailleurs, il n'est pas encore possible de connaître l'efficacité des vaccins Covid-19 vaccine Janssen® (peu distribué) et Vaxzevria® après deux doses (délais trop courts). Enfin, les études princeps ayant permis l'obtention de l'AMM des vaccins ont été produites avant l'apparition de variants préoccupants, et les études d'efficacité en vie réelle n'ont pas toutes pu prendre en compte ces variants. Il persiste donc des inconnues sur l'efficacité des vaccins actuellement disponibles sur les variants.

- **Efficacité vaccinale à partir des essais randomisés (rappel des données)**

Les comorbidités sont définies différemment selon les protocoles des essais randomisés. Ainsi, l'obésité est définie par un seuil d'IMC > 40 kg/m² pour le vaccin Covid-19 Vaccine Moderna® (tableau 1).

L'efficacité des vaccins (EV) contre les formes graves de Covid-19 est élevée (95-100 % (bornes inférieures de l'IC : > 90 %)) quel que soit le vaccin (cf. tableau 2). L'EV contre les formes symptomatiques de Covid-19 est de 86 à 94 % pour les vaccins à ARNm (Comirnaty® et Covid-19 Vaccine Moderna®). L'EV contre ces formes symptomatiques de Covid-19 des vaccins à vecteur viral est de 75 % (IC 95 % : 46,70 ; 88,65) pour Vaxzevria® pour un intervalle entre 2 doses de 12 semaines) et de 67 % (59,07 ; 73,37) pour Covid-19 Vaccine Janssen®.

En présence de comorbidité(s), l'EV est conservée pour les quatre vaccins disponibles. Toutefois, en cas d'obésité (IMC > 30 kg/m²), l'EV reste élevée mais la borne inférieure de l'intervalle de confiance est abaissée, que ce soit pour le vaccin Covid-19 Vaccine Moderna® ou de Pfizer/BioNTech, particulièrement chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Tableau 1 : liste des comorbidités définies selon les vaccins en fonction des protocoles [20–23]

Spécialités vaccinales	Comorbidités	Remarques
Comirnaty®	Présence d'un score de Charlson ¹ ≥ 1 (score incluant 17 pathologies avec des poids différents allant de 1 à 6 pour un score maximal de 29)	Obésité : IMC ≥ 30 kg/m ²)
Covid-19 Vaccine Moderna®	Maladie pulmonaire chronique (emphysème et bronchite chronique) Maladie pulmonaire idiopathique (fibrose et fibrose kystique) ou asthme modéré à sévère Maladie cardiaque grave (insuffisance cardiaque, maladie coronarienne) Maladie cardiaque congénitale, cardiomyopathies et hypertension pulmonaire Diabète (type 1, type 2 ou gestationnel) Maladie du foie Infection VIH	Obésité sévère : IMC ≥ 40 kg/ m ²
Vaxzevria®	Maladie cardio-vasculaire Maladie respiratoire Diabète	Obésité : IMC >30 kg/m ²)
Covid-19 Vaccine Janssen®	Asthme modéré à sévère Maladie pulmonaire chronique (BPCO, emphysème, bronchite chronique), fibrose pulmonaire idiopathique et mucoviscidose Diabète type 1, type 2 Cardiopathie significative (insuffisance cardiaque, coronaropathie, cardiopathie congénitale, cardiomyopathie et hypertension artérielle pulmonaire modérée à sévère) Maladie hépatique chronique (dont cirrhose) Drépanocytose Thalassémie Maladie cérébrovasculaire Trouble neurologique (démence) Insuffisance rénale terminale Transplantation d'organes Cancer Infection VIH (stable ou contrôlée (nombre de CD4 ≥300 cellules/μL, charge virale VIH <50 copies/mL et traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois) Infection VHB ; Apnée du sommeil	Obésité : IMC ≥ 30 kg/m ²

¹ Le score de Charlson est un index pondéré de comorbidités construit pour prédire la mortalité à un an

Tableau 2 : Efficacité vaccinale en %, dans les essais randomisés contrôlés *versus* placebo

Critères de jugement	Populations	Spécialités vaccinales				
		Comirnaty®	Covid-19 Vaccine Moderna®	Vaxzevria®	Covid-19 Vaccine Janssen®	Références
Covid-19 symptomatiques (Comirnaty®, Covid-19 Vaccine Moderna®, Vaxzevria®) Formes symptomatiques modérées ou graves (Covid-19 Vaccine Janssen®)	Tout confondu	94,6 % (89,9-97,3)	93,6 % (88,6-96,5)	62,17 % (50,56- 71,05) et 75,40 % (46,70 ; 88,65) si délai de 12 semaines entre doses 1 et 2 82 % (70 ; 89)	Après 14 j : 66,9 % [59,07 ; 73,37] Après 28 j : 66,1 % [55,01 ; 74,80] Formes symptomatiques (légères à graves) : 66,9 % [59,07 ; 73,37]	[20-25]
	65 ans et plus	94,7 % (66,8-99,9)	86,4 % [61,4- 95,2]	Données insuffisantes	Après 14 j* : 76,5 % (59.1-87,3 %) Après 28 j* : 68,6 % (38.6-85,1 %)	[20-23,25]
	≥ 65 ans et comorbidité(s)	91,7 % (44,2-99,8)	86,4 % (61,4-95,2)		Après 14 j* : 65,4 % [33,55 ; 83,08]	[20,21,23, 25]

					Après 28 j* : données insuffisantes	
	Plus de 75 ans	Données insuffisantes	Données insuffisantes		Après 14 j* : 89,7 % [26,0 ; 99,8] Données insuffisantes après 28 j	[20,21,25]
	Comorbidité(s)	95,3 % (87,7-98,8)	90,9 % [74,7- 96,7]	73,43% (48,49 ; 86,29) (schéma poolé avec dose standard ou réduite en dose 1)	Après 14 j* : 64,2 % [52,68 ; 73,14] Après 28 j* : 58,6 % [40,6 ; 71,6]	[20-23,25]
	Obésité	95,4 % (86,0-99,1)	91,2 % [32,0, 98,9]		Après 14 j* : 66,8 % [54,1 ; 76,3] Après 28 j* : 65,9 % [47,8 ; 78,3]	[20,21,25]
	≥ 65 ans et obésité	100,0 % (27,1-100,0)				[20,25]
Covid-19 formes graves Tout vaccin	Tout confondu	88,9 % (20,1- 97,7)	100 % (60,4-100 %)		Après 14 j : 76,7 % [54,56 ; 89,09] Hospitalisation : 93,1 % [72,74 ; 99,20] Après 28 j : 85,4 % [54,15 ; 96,90] Hospitalisation : 100 % [74,26 ; 100,00]	[20,21,23, 25]
Covid-19 asymptomatique	Tout confondu		61,4 % (absence d'intervalle de confiance avec données insuffisantes)	72,2 % (25,2 ; 89,7)	74,0 % [46,81 ; 88,44]	[21,23-25]

* les données OMS diffèrent de celles de la HAS du fait de leur caractère plus récent

- **Efficacité vaccinale en vie réelle sur les formes symptomatiques de Covid-19**

En vie réelle, plusieurs études ont confirmé l'EV contre le Covid-19 (cf. tableau 3). La plupart des études se sont intéressées au vaccin Comirnaty®. **Aucune étude ne s'est intéressée aux personnes présentant des comorbidités isolément.** Les principaux enseignements de ces études sont les suivants :

- les vaccins ont montré une efficacité sur le risque d'hospitalisation liée au Covid-19 qui varie de 60 % à 91 % avec le vaccin Comirnaty® et de 60 à 88 % avec Vaxzevria®. L'EV est maintenue quel que soit l'âge [19] ;
- entre 51 et 90 % des formes symptomatiques du Covid-19 sont prévenues par le vaccin Comirnaty®. Une seule étude montre une EV de 64 % avec une dose de Vaxzevria®. L'EV est abaissée chez les personnes plus âgées ;
- pour les formes asymptomatiques du Covid-19, l'EV varie de 55 à 94 %.

Depuis le précédent avis du HCSP du 11 avril 2021 [19] quelques études de grande ampleur ont été publiées ou pré-publiées.

Dans une pré-publication de Pritchard et *al.* [26], l'équipe « Coronavirus Infection Survey team » a réalisé au Royaume-Uni où 32 millions (soit 62 %) d'adultes avaient reçu au moins une dose de vaccin au 14 avril, entre le 1^{er} décembre 2020 et le 3 avril 2021, un suivi hebdomadaire à domicile d'une cohorte de 373 402 personnes avec prélèvements nasal et salivaire et pour 10-20 % d'entre eux une sérologie mensuelle, soit plus d'1,6 million de prélèvements. Les résultats des PCR étaient confrontés aux données de vaccination.

Par rapport aux personnes non vaccinées sans preuve d'infection antérieure, la probabilité d'une nouvelle infection par le SARS-CoV-2 chez les personnes vaccinées a été ajustée sur l'âge, les comorbidités (non précisées), l'ethnie, l'index d'exclusion sociale, la zone rurale/urbaine, le travail exposé ou en milieu de soins, le tabagisme. Dans le groupe vacciné, cette probabilité a été réduite de 65 % (IC 95 % : 60 à 70 %) plus de 21 jours après la 1^{ère} dose (Comirnaty® ou Vaxzevria®) et de 70 % (IC 95 % : 62 à 77 %) après deux doses (Comirnaty®). En prenant en compte les formes symptomatiques et asymptomatiques de Covid-19, cette réduction était respectivement de 72 % (IC 95 % : 69 à 74 %) et de 57 % (IC 95 % : 64 à 47 %). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon le vaccin (Vaxzevria® ou Comirnaty®) ni selon les variants (20I/501Y.V1 circulant à cette période). L'EV était identique chez les personnes ayant déjà fait une infection auparavant. Elle était abaissée chez les personnes âgées de 75 ans et plus. Selon les auteurs, cette étude montre la possibilité d'une transmission continue, mais limitée, à partir d'infections asymptomatiques chez les personnes vaccinées.

Dans une étude danoise en pré-publication, Moustsen-Helms [27] et *al.* ont étudié rétrospectivement l'impact de la vaccination à partir des données du Registre national de santé sur les résultats de tests RT-PCR entre le 27 décembre 2020 et le 18 février 2021. Parmi les 39 040 personnes âgées de 84 ans (médiane ; IQR 77-90) en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) et les 33 1039 professionnels de santé (d'âge médian 47 ans ; IQR 36-57), sans antécédent de Covid-19 avant la vaccination, l'efficacité du Comirnaty®, 7 jours après la 2^e dose, ajustée sur la période, l'âge et les comorbidités, était respectivement de 64 % (IC 95 % : 14-84) et de 90 % (IC 95 % : 82-95). Chez les résidents en Ehpad, l'EV avant ajustement était plus élevée (96 % (IC 95 % : 91-98)). Chez les professionnels de santé, l'EV avant ajustement sur l'âge et les comorbidités (97 % (IC 95 % : 90-100)) différait peu de l'EV ajustée, ce qui suggère que le vaccin est aussi efficace chez les personnes avec comorbidités (non définies) que chez celles sans comorbidité.

Cabezas et al. [28] ont étudié l'EV du Comirnaty®, sur les infections documentées par PCR, les cas Covid-19 symptomatiques et les hospitalisations pour Covid-19, de 90 % des habitants de Catalogne (Espagne) dans trois cohortes prospectives de 28 594 personnes âgées en Ehpad (âge moyen si vaccinés : 85,52 ans vs non vaccinés 84,78 ans). L'étude a inclus du 27 décembre 2020 au 5 mars 2021, 26 238 personnels de ces établissements (âge moyen 45,1 ans vs 41,2 ans) et 61 951 professionnels de santé (âge moyen 43,5 vs 40,9 ans), sans antécédent de Covid-19. Avec 26,62 infections pour 10 000 résidents-jours chez les non vaccinés et 8,1 chez les vaccinés (15,9 si une dose et 2,4 si deux doses de vaccin), la réduction du risque relatif d'infection était de 69,54 % (IC95 % : 69,49-69,59) (avec une dose : 40,28 [IC 95 % : 40,17-40,39] ; et de 90,89 % [90,84-90,95] avec deux doses. Après ajustement sur l'âge, le sexe, les comorbidités (non précisées), la prise de médicaments et les données socio-démographiques, l'EV est de 47 % (42-51) après la 1^{ère} dose et de 92 % (91-93) après la 2^{ème} dose. L'efficacité ajustée de la vaccination (deux doses) sur les hospitalisations a pu être calculée (EV= 97 % [95-98]) ainsi que celle sur la mortalité (EV=98 % [97-99]). Le taux d'incidence chez les personnels non vaccinés était de 13,86 vs 5,58 chez les vaccinés. L'EV ajustée chez les personnels sur l'infection à SARS-CoV-2 était de 40 % (33-47) après une dose et de 88 % [85-90) après deux doses. Le taux d'incidence chez les professionnels de santé était de 10,32 chez les non vaccinés et 3,65 chez les vaccinés. L'EV ajustée était de 43 % (37-47) après une dose de vaccin et 95 % (93-96) après deux doses.

Il faut noter que les personnes âgées et les personnels des Ehpad ont été testés plus souvent que les professionnels de santé (le nombre médian de tests chez 95% des résidents est de 3, vs 9 chez 92 % des personnels et 2 chez 52 % des professionnels). Les infections peu symptomatiques ou asymptomatiques n'ont pas été prises en compte. De plus, alors que près d'un quart des résidents, 12,3 % des personnels et 15,5 % des professionnels de santé avaient été infectés avant la campagne de vaccination (et exclus de l'analyse), le nombre d'infections a baissé au début de la campagne de vaccination (modification des mesures barrières). Les résultats pour le sous- groupe de personnes présentant des comorbidités ne sont pas accessibles dans la version de l'article en pré-publication.

- **Réponse immunitaire post-vaccinale en vie réelle** (tableaux 3 et 4)

Wei et al [29], dans étude non encore publiée, ont analysé plus de 110 000 prélèvements de 45 965 personnes âgées de 16 ans et plus, vaccinées par Comirnaty®, ou Vaxzevria® du 8 décembre 2020 au 6 avril 2021 afin d'évaluer la réponse humorale après vaccination en vie réelle, en fonction de l'âge (variable continue). Parmi eux, 12,7 % avaient une trace d'infection dans les 3 mois précédents (sérologie IgG anti-spike ou PCR nasale ou salivaire positive) et vaccinées par une dose de Vaxzevria® (8,2 %) ou de Comirnaty®, (4,5 %). Les participants sans infection préalable ont reçu une dose de Vaxzevria® (50,8 %) ou de Comirnaty®, (32,4 %) ou 2 doses de Comirnaty® (4,1 %).

En l'absence d'infection préalable, après l'administration d'une dose unique de vaccin, les taux de séroconversion et les taux quantitatifs d'anticorps étaient plus faibles chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Les auteurs ont choisi quelques exemples : ainsi parmi les personnes âgées de 40 ans², une séroconversion a été obtenue chez 84 % (IC 95 % : 76-89 %) et 95 % (92-97 %), 28 jours après la première dose de Vaxzevria® ou Comirnaty®, respectivement ; ces taux de séroconversion étaient de 79 % (75-83 %) et 91 % (89-93 %) à 60 ans² et 74 % (66-80 %) et 85 % (80-89 %) à 80 ans². Deux doses de Comirnaty® ont permis d'obtenir des réponses vaccinales élevées à tous les âges (séroconversion > 90 %), particulièrement chez les personnes âgées.

² Âge au dernier anniversaire

Chez les personnes ayant eu une infection préalable suivie d'une dose unique de Vaxzevria[®], les anticorps prévacinaux étaient détectés chez 90 % (82-95 %) à 20 ans², 85 % (80-88 %) à 40 ans², 78 % (75-82 %) à 60 ans², et 70 % (61-78 %) à 80 ans² (résultats similaires avant vaccination par Comirnaty[®]. Après 28 jours en post-vaccinal, au moins 94 % des participants avaient développé des réponses en Ac indépendamment de l'âge et du vaccin administré, ce qui est similaire au taux de positivité chez les participants sans infection préalable qui avaient reçu deux doses de Comirnaty[®].

Chez les personnes sans antécédent de Covid-19, la séroconversion à 60 jours était moins fréquente après Vaxzevria[®] qu'après Comirnaty[®], (OR ajusté sur l'âge, le sexe, l'ethnie, l'index de déprivation sociale, la taille du domicile, l'exposition professionnelle et les comorbidités (non détaillées) (aOR=0,47 ; 0,44-0,51), tandis que l'administration de deux doses de Comirnaty[®] augmentait le taux de séroconversion par rapport à une dose de Comirnaty[®], (aOR=2,11 ; 1,69-2,66). Les professionnels de santé en contact avec les patients présentaient plus fréquemment une réponse humorale de type IgG anti-spike 60 jours après la vaccination (aOR=1,63 ; 1,29-2,08) que les participants avec comorbidités (aOR=0,64 ; 0,60-0,69). Les résultats pour le sous-groupe des personnes présentant des comorbidités ne sont pas accessibles dans la version de l'article en pré-publication.

Les réponses cellulaires post-vaccinales sont uniquement disponibles à partir des essais randomisés (tableau 4).

Tableau 3 : Efficacité vaccinale en vie réelle sur le Covid-19 et réponse humorale post-vaccinale

Critère de jugement	Populations	Efficacité vaccinale (EV) et Réponse humorale suivant les spécialités vaccinales [références]			
		Comirnaty®	Covid-19 Vaccine Moderna®	Vaxzevria®	Covid-19 Vaccine Janssen®
Hospitalisations	Toutes confondues	Vasileiou [30] (à J28-J34 après une seule dose) 91 % (85–94) Shah : 83 % (68-91)[31] Bernal [32]: 60 % (Comirnaty® et Vaxzevria® poolé)		Vasileiou [30] 88 % (75–94) (biais car mesures barrières maintenues et EV plus élevée chez plus âgés et si comorbidités) Bernal [32]: 60 % (Comirnaty® et Vaxzevria® poolé)	Non documenté du fait de la récente utilisation
	65-79 ans	93 % (73–98) Comirnaty® seul ou poolé avec Vaxzevria® Vasileiou [30]		93 % (73–98) Comirnaty® et Vaxzevria® confondu Ininterprétable si AZ seul Vasileiou [30]	
	≥ 80 ans	88 % (76–94) Vasileiou [30] Bernal [32] : 80 % (Comirnaty® et Vaxzevria® poolé) Cabezas [28] : 97 % [95-98]		81 % (60–91) Vasileiou [30] Bernal [32] : 80 % (Comirnaty® et Vaxzevria® poolé)	
Tout Covid-19	Globale	Shah [31]: 57 % (53-61) CDC [33] : 90 % [68 ; 97]		Pritchard [26] (une dose) : 64 % (54 ;70)	

		Moustsen-Helms [27] : 90 % [82 ; 95] Siren [34]: 85 % [74 ; 96] Et 86 % (76-97) si pas d'infection antérieure Chodick [35]: 51,4 % non significatif Pritchard [26] EV ajustée : 72 % (64 ; 78)			
	Professionnels de santé	Cabezas [28] : 95 % (93-96)			
	≥ 75 ans	Pritchard [26] : EV abaissée si ≥ 75 ans			
	Résidents en Ehpad	Moustsen-Helms [27] : 64 % [0,14 ; 0,84] Shrotri [36]: 68 % Cabezas [28] : 92 % (91-93)		Shrotri [36]: 65 %	
Asymptomatiques		Dagan [37]: 90 % [83 ; 94] Tande [38] (dont 94 % Comirnaty® et 6 % Covid Vaccine Moderna®): 80 % [56 ; 91] Shah [31]= 55 % (0,3 ; 0,7) Jones [39] : 75 % Lumley [40] : 64 % (50 ; 74) Pritchard [26]: 57 % (64 ; 47)			
Réponse humorale post-vaccinale séroconversion IgG anti spike [29] (Wei)	40 ans	95 % (92-97) 28 jours après une dose		84 % (76-89)	Non documenté du fait de sa récente utilisation
	60 ans	91 % (89-93 %) si une dose		79 % (75-83)	
	80 ans	85 % (80-89) si une dose > 90 % si deux doses		74 % (66-80)	

- **Réponse immunitaire post-vaccinale chez les immunodéprimés**

- L'altération de la réponse immunitaire chez certains patients immunodéprimés, suivant le niveau d'immunosuppression conférée par la maladie ou leur traitement a été rapportée au cours de l'infection à SARS-CoV-2, comme ce fut le cas chez les receveurs de greffe d'organe solide, le plus souvent des transplantés rénaux [41,42].
- La réponse post-vaccinale humorale et parfois cellulaire des personnes immunodéprimées vaccinées le plus souvent avec des vaccins ARNm a fait l'objet d'une récente revue de la littérature par la HAS (Précisions sur la vaccination Covid-19 [43] : modalités d'administration des rappels et vaccination des personnes immunodéprimées et de leurs proches).
- Les données disponibles concernant des études observationnelles avec quelques études cas-témoins et sont à ce jour limitées et parcellaires.
 - Chez les patients transplantés rénaux, la réponse humorale est diminuée : 2 à 17 % ont des anticorps (Ac) anti-Spike 28 jours après la 1^{ère} dose et 30 à 48 %, un mois après la 2^e dose. Chez ceux dont la transplantation est plus ancienne, la réponse immunitaire est la plus forte ;
 - chez les dialysés (hémodialyse ou dialyse péritonéale), la réponse humorale est retardée mais globalement préservée avec un taux de séroconversion d'au moins 80 %, 3 à 4 semaines après la 2^e dose de vaccin à ARNm, bien que les titres d'Ac anti Spike soient plus faibles par rapport au groupe témoin ;
 - chez les patients atteints d'hémopathie maligne et de cancers solides, le taux de séroconversion est respectivement inférieur à 50 % et de près de 95 % après 2 doses (Ac anti-SARS-CoV-2 de classe Ig G). Une réponse cellulaire T est retrouvée chez plus de 50 % des patients avec hémopathie maligne ;
 - chez les patients sous immunosuppresseurs, peu de données sont disponibles suivant les différents types de molécules. Le traitement par rituximab est responsable d'une moindre réponse vaccinale vis-à-vis de la grippe et du pneumocoque ; en conséquence, l'impact attendu du rituximab sur la vaccination contre le SARS-CoV-2 peut être comparable. Pour ce qui concerne les biothérapies, la réponse vaccinale est en général peu documentée ;
 - s'agissant des patients avec une pathologie rhumatismale auto-immune inflammatoire, traités par immunomodulateurs, 80 % d'entre eux ont présenté une séroconversion (Ac anti-SARS-CoV-2 de classe Ig G). Chez les patients traités par infliximab, la réponse humorale est diminuée par rapport à ceux traités par vedolizumab ;
 - un traitement par glucocorticoïdes à dose immunosuppressive (pendant au moins 2 semaines à dose équivalente à 15 mg/J), comme par méthotrexate ($\geq 0,4$ mg/kg/semaine), azathioprine (≥ 3 mg/kg/j), 6-mercaptopurine ($\geq 1,5$ mg/kg/semaine) n'est pas associé systématiquement à une mauvaise réponse vaccinale ;
 - chez les personnes présentant une déplétion en lymphocytes B, l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes passives voire de plasma de convalescents permet de les protéger malgré la faible réponse humorale vaccinale. Toutefois les données spécifiques vis-à-vis du SARS-CoV-2 sont très limitées.

- **Impact de la vaccination sur la réduction de la charge virale**

Les vaccins ont également montré un impact (limité) sur la charge virale des personnes vaccinées avec une diminution de celle-ci d'un facteur 1,6 à 20 après vaccination (tableau

4). Mais la réduction du risque de transmission associée n'est pas connue et le seuil de charge virale à partir duquel un individu n'est plus contagieux n'est pas défini [19,44].

Tableau 4 : Réponse immunitaire humorale et cellulaire post-vaccinale et impact de la vaccination sur la réduction de la charge virale dans les essais randomisés contre placebo (essais randomisés et études en vie réelle)

Références	Critère de jugement : décès / formes symptomatiques / asymptomatiques	Populations	Spécialités vaccinales			
			Comirnaty®	Covid-19 Vaccine Moderna®	Vaxzevria®	Covid-19 Vaccine Janssen®
EV essai randomisé réponse immunitaire [20-22]		Toutes populations confondues	Ac neutralisants et IgG anti-S1 et anti-RBD à J28 > à la réponse après un Covid-19 Et CD4+ de type Th1 et T CD8+ spécifiques de la protéine S	Ac neutralisants et CD4+ à J29-J36 ou J90 = Covid à J43	CD4+ de type Th1 et CD8+, et Ac neutralisants IgG anti-S à J28	Ac neutralisants à J14 réponse cellulaire CD4+ orientée Th1 chez 77 % des sujets jeunes réponse cellulaire CD8+ robuste
		Plus de 65 ans	Ac neutralisants et IgG anti-S1 et anti-RBD à J28 > à la réponse après un Covid-19 Et CD4+ de type Th1 et T CD8+ spécifiques de la protéine S Moins élevés si âgés	Ac neutralisants et CD4+ à J29-J36 ou J90 = Covid à J43 Comparable si âgés	CD4+ de type Th1 et CD8, et Ac neutralisants IgG anti-S à J28 Moins si âgés	Taux de répondeurs : Après 14 j : 71 à 100 % (vs 83 % si 18-55 ans). Après 28 j : 93 à 96 % (vs 88-96 % si 18-55 ans) Réponse CD4+ orientée Th1 chez 63 % Réponse CD8+ robuste plus faible.
[22]		Comorbidités			Identique à population toutes confondues	
[22]		Obésité			Identique toutes confondues	
Essai randomisé [22,23]	Charge virale	Tout âge			Charge virale si vaccinés infectés (Ct 28,8 [IQR : 20,5 ; 33,5 plus faible si non vaccinés infectés (Ct 20,2 [IQR : 15,5 ; 29,6])	Pas de différence de charge virale

Vie réelle	Charge virale	Résidents en Ehpad	McEllistrem [45]: charge virale divisée par 1,6 si vaccinés vs non vaccinés Petter [46] : charge 1,6 à 20 fois moindre			
		Professionnels de santé	Levine-Tiefenbrun [47] charge virale divisée par 4 Petter [46] : charge 1,6 à 20 fois moindre			

- **Efficacité vaccinale contre les variants préoccupants**

Suivant le niveau de circulation des variants préoccupants 20H/501Y.V2 (« sud-africain ») et 20J/501Y.V3 (« brésilien ») et leur impact sur l'efficacité des vaccins, le niveau de protection des personnes vaccinées avec la composition actuelle des vaccins devra être réévalué [48].

Au total, les quatre vaccins actuellement disponibles ont une efficacité élevée contre les formes graves et de haut niveau pour les formes symptomatiques de Covid-19.

La vaccination n'est pas suffisamment efficace avec une seule dose (hors vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19 ou utilisation du Covid-19 vaccine Janssen®) et seul un schéma complet permet une protection suffisante pour les formes symptomatiques ou les formes graves.

L'efficacité en vie réelle est confirmée. Toutefois les personnes vaccinées peuvent présenter des infections à SARS-CoV-2 parfois modérées ou asymptomatiques.

Cette efficacité avec les vaccins à ARNm est maintenue pour les variants 20I/501Y.V1 (dits britanniques) mais la protection est plus incertaine pour les variants détectés initialement en Afrique du Sud (20H/501Y.V2) et au Brésil (20J/501Y.V3). Elle est insuffisante pour les vaccins à vecteur viral non réplicatif vis-à-vis des variants 20H/501Y.V2 et 20J/501Y.V3.

Les vaccins restent efficaces chez les personnes avec une à trois comorbidités, mais les données en vie réelle sont trop peu nombreuses et parcellaires pour l'affirmer.

De même les études en vie réelle avec un schéma vaccinal complet par les vaccins Vaxzevria® et Covid-19 Vaccine Janssen® sont insuffisantes.

Chez les personnes fortement immunodéprimées, la réponse humorale post-vaccinale est diminuée.

5. Évaluation du statut vaccinal et immunité post-vaccinale

- **Évaluation de la réponse immunitaire post-vaccinale SARS-CoV-2**

Trois types de tests permettent d'évaluer la réponse immunitaire :

- Les tests sérologiques détectant les Ac de classes IgG et IgM vis-à-vis des protéines structurales du virus, (protéine S, dont la fraction S1 portant le RBD, nucléocapside). Ces tests sont disponibles le plus souvent par technique immunoenzymatique,

automatisables et donc praticables en routine, ils sont accessibles à la plupart des laboratoires de biologie médicale. Les performances analytiques des tests sérologiques IgG évalués 14 jours après l'infection naturelle avec une sensibilité d'au moins 90 %, et une spécificité d'au moins 98 %, sont disponibles via le lien : <https://covid-19.sante.gouv.fr/tests>.

- Les tests de séroneutralisation qui évaluent la capacité des anticorps à bloquer l'infection par du virus vivant (test de microneutralisation ou de réduction de plages de lyse) sont peu automatisables, exigent un environnement de sécurité de type LSB3 et sont souvent uniquement disponibles dans les structures de recherche. Des tests de pseudoneutralisation à l'aide de pseudovirus porteurs de la protéine S et exprimant un gène rapporteur ou d'inhibition de l'interaction entre la protéine S et le récepteur viral hACE2 constituent des alternatives automatisables utiles dans le cadre de diagnostic sérologique rétrospectif d'une infection à SARS-CoV-2 ou lors d'enquêtes de séroprévalence. L'avidité des IgG augmente avec l'ancienneté de l'infection et peut être évaluée par mesure de l'affinité fonctionnelle des Ac contre la cible antigénique du test de neutralisation (Protéine S, S1/RBD) [49]. Cette technique est peu utilisée en pratique clinique.
- Les tests ciblant la réponse cellulaire dont les tests IGRA (Interferon gamma release Assay) de type T Spot® ou Quantiferon® dont le principe repose sur la mesure de la réponse lymphocytaire T globale en termes de production d'IFN γ vis-à-vis d'antigènes d'intérêt comme la protéine S du SARS-CoV-2, cible principale vaccinale. D'autres techniques plus complexes consistent à rechercher des marqueurs T d'activation, de libération de cytokines par cytométrie en flux, en distinguant différents types de sous-populations lymphocytaires avant et après stimulation par différents fragments protéiques du SARS-CoV-2.

- **Marqueurs de la réponse humorale post- vaccinale**

Avec les vaccins à ARNm ou à vecteur viral composés de fragments du génome codant la protéine S du SARS-CoV-2, seuls les anticorps anti S ou S1/RBD peuvent être détectés par techniques sérologiques. Lors des essais cliniques, il a été montré la persistance des anticorps totaux et neutralisants pendant au moins 3 mois après la deuxième dose de vaccin à ARNm [50]. Cependant, la réponse humorale est très hétérogène suivant les populations étudiées. Chez les personnes antérieurement infectées par le SARS-CoV-2, la réponse de classe IgG après une dose de vaccins ARNm est très supérieure à celle observée après un schéma vaccinal à 2 doses chez des sujets sans antécédent infectieux de Covid-19 [51]. Chez les personnes de 80 ans et plus, une moindre réponse neutralisante a été montrée (absence de détection des Ac neutralisants dans 31 % des cas , 17 jours après la 2^{ème} dose de Comirnaty®, par comparaison au groupe de personnes âgées de 60 ans et moins (absence de détection des Ac neutralisants dans 2,2 % des cas [52].

La cinétique de la réponse humorale neutralisante a été documentée dans les essais vaccinaux, principalement avec les vaccins à ARNm [53,54]. Cependant, lors de l'évaluation de la cinétique des Ac, la réponse humorale détectée par méthode immunoenzymatique (« sérologie standard ») est souvent polyclonale, plus précoce que la réponse neutralisante, ce qui ne permet pas de d'établir de corrélation entre les différents types de réponses en termes d'immunité [55].

Par ailleurs, le titre des anticorps neutralisants et la corrélation avec le niveau de protection n'ont pas été documentés dans le cadre de la réponse post-vaccinale.

Alors que la détection des Ac par la sérologie standard ne permet pas de décision individuelle en termes d'immunité (faible Valeur Prédictive Positive), leur absence permet de conclure à une très faible possibilité de détecter des Ac neutralisants (Valeur Prédictive négative élevée).

Ainsi, la pratique d'une sérologie standard post-vaccinale n'est pas recommandée en population générale.

En revanche, compte tenu d'une moindre réponse humorale chez les personnes sévèrement immunodéprimées, le COSV dans son avis du 6 avril 2021 [12] a recommandé la prescription d'une sérologie quantitative anti S, 30 jours après l'administration de la 2^{ème} dose et de la 3^{ème} dose vaccinale. L'intérêt de disposer des résultats de ces sérologies est de mieux documenter la réponse chez ces patients dont l'évaluation immunitaire post-vaccinale n'a pas été réalisée dans les essais vaccinaux.

6. Déterminants des risques

La HAS a publié le 1^{er} mars 2021 une revue de la littérature sur les principaux facteurs de risques d'infection en milieu professionnel ou en collectivités [14].

- **Les professionnels de santé et médico-sociaux**

L'étude britannique BIOBANK a mis en évidence que le risque de Covid-19 sévère chez les professionnels de santé était plus de sept fois supérieur à celui des travailleurs non essentiels (RR ajusté = 7,75 [IC95 % : 5,39-11,16] après ajustement par les covariables dont les facteurs socio-économiques ; les travailleurs sociaux présentaient un risque deux à trois fois plus élevé (RR ajusté = 2,58 [IC95 % : 1,45-4,58]) [56]. L'étude de Nguyen *et al.* [57], portant sur près de 100 000 professionnels de santé de première ligne parmi 2 millions de personnes de la communauté d'utilisateurs d'une application mobile (Covid-19 Symptom Study) a également montré que le risque de déclarer un test positif au SARS-CoV-2 est 3,4 fois plus élevé [IC95 % : 3,37-3,43] chez les personnels de santé par rapport à la population générale.

Les professions identifiées comme à risque sont : les professionnels de santé médicaux, les infirmiers et autres paramédicaux dont les aides-soignants, les agents hospitaliers, ainsi que les travailleurs sociaux et les professionnels du secteur des services à la personne, susceptibles d'être en contact avec des patients infectés par le SARS-CoV-2, exerçant en établissements de santé ou en établissements médico-sociaux ou en ambulatoire.

Dans la méta-analyse réalisée par Gómez-Ochoa *et al.* [58], la prévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les personnels de santé, calculée à partir de 46 études (dont 31 européennes, 9 nord-américaines et 6 asiatiques) sur 75 859 professionnels de santé, est de 11 % [IC95 % : 7-15 ; p < 0,001]. La prévalence des cas sévères chez les personnels de santé est de 5 % [IC95 % : 3-8] et celle de la mortalité est de 0,5 % [IC95 % : 0,02-1,3 ; p < 0,001].

Peu d'études permettent de préciser le contexte d'exposition des personnels soignants en prenant en compte les activités extra-professionnelles. L'étude internationale cas-contrôle de Lentz *et al.* [59] confirme le sur-risque d'exposition des professionnels de santé et souligne que le fait de travailler hors d'une unité Covid-19 était indépendamment associé à un risque d'infection (ce qui n'était pas le cas du travail en unité Covid-19). Par ailleurs, elle met en évidence l'influence des facteurs extra-professionnels dans le risque de contamination : la transmission intra-foyer, les rassemblements de plus de 10 personnes et que la fréquentation des restaurants, bars et des transports publics était indépendamment associée à l'augmentation du risque d'infection au SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé.

Au total, les données sur le risque d'infection par le SARS-CoV-2 chez ces professionnels permettent de mettre en évidence que :

- ces professionnels sont à risque accru par rapport à la population générale ;
- le risque d'infection n'est pas significativement différent entre les différents services d'un hôpital, dès lors que les mesures de protection sont appliquées ;

- la connaissance des circonstances de contamination est limitée.

- **Les autres professions**

De nombreuses autres professions ont été associées à une augmentation du risque de contracter le Covid-19 ou d'en décéder.

En France, l'étude ComCor [60] a montré que parmi les cas pour lesquels la source de contamination était connue, 28 % ont rapporté une contamination « extra domiciliaire » dont seulement 8 % ont eu lieu dans la sphère professionnelle.

Une étude cas-témoin nichée dans l'étude ComCor, sur les facteurs associés à l'infection aiguë, a été réalisée sur un sous-groupe de cas index (n=3 426 cas) qui ont été appariés sur l'âge, le sexe, la région d'habitation, la densité populationnelle avec des témoins (N=1 713 témoins). Dans cette étude, par rapport aux cadres de la fonction publique considérés comme ayant un risque moyen, une augmentation du risque de présenter une infection aiguë a été identifiée pour les professions suivantes : cadres administratifs et commerciaux d'entreprise, professions intermédiaires de la santé et du travail social, ouvriers de l'industrie et chauffeurs.

L'étude menée dans le Massachusetts sur les certificats de décès a identifié 11 groupes professionnels dans lesquels il existait un sur-risque de mortalité par rapport à la population générale [61].

Cette approche a également été utilisée en Grande-Bretagne et a mis également en exergue un excès de mortalité dans certains groupes professionnels [62].

Toutefois, aucune relation causale entre les décès et les professions ne peut être établie. Ces résultats sont à interpréter avec précaution puisqu'ils sont uniquement ajustés sur l'âge et le sexe et non sur d'autres facteurs tels que l'ethnie, le lieu de résidence, les facteurs socio-économiques.

Une étude Italienne portant sur les demandes d'indemnisation de patients atteints de Covid-19 a également mis en évidence des secteurs professionnels considérés comme à risque [63].

Au total, les études internationales sont peu nombreuses, non exemptes de biais et leur extrapolation compliquée par les différences entre pays concernant les mesures barrières, tant en termes de contenu, de calendrier, que d'accès aux soins. On peut néanmoins retenir que les professions comportant un potentiel élevé d'exposition à des sources connues ou suspectées de SARS-CoV-2, exposant à des contacts rapprochés fréquents avec d'autres personnes, constituent des groupes professionnels à risque de contamination. Au-delà, l'intensité du risque ne peut être définie *a priori* par groupe professionnel car elle dépend aussi, outre le type ou la fréquence des contacts, des mesures de protection collectives (configuration des locaux, distanciation possible, ventilation) ou individuelles (masques, hygiène des mains) mises en œuvre et de leur niveau d'application.

Enfin, il faut souligner que la majorité des études citées ont été faites dans une période où la vaccination était encore peu ou pas développée, et les dotations en équipements de protections individuels inégalement réparties.

Recommandations du HCSP

Compte tenu :

- de la situation épidémiologique actuelle qui reste préoccupante malgré une baisse du taux d'incidence et du taux de dépistages positifs depuis la semaine 2021/15 ;
- de la possibilité pour les personnes au travail d'être exposées à l'occasion des interactions entre collègues, particulièrement pendant les moments de convivialité, avec des clients ou des patients ;
- de la très bonne efficacité des quatre vaccins actuellement disponibles en vie réelle en France pour la prévention des formes graves de Covid-19 en population générale ;
- de la nécessité d'un délai de 14 jours après la dernière dose pour le développement d'une réponse immunitaire post-vaccinale optimale ;
- du fait toutefois que l'efficacité de la vaccination n'est pas de 100 % dans la prévention des formes symptomatiques, et incomplètement documentée dans les formes asymptomatiques ;
- du fait qu'en l'état actuel des connaissances, la protection offerte par la vaccination contre le risque de forme grave de Covid-19, avec le recul disponible, est d'une durée d'au moins 6 à 8 mois ;
- du fait que la connaissance de l'impact des variants préoccupants (variants of concern : VOC) sur la qualité et la durée de la réponse post-vaccinale est insuffisante ;
- du fait que les tests sérologiques détectant les anticorps anti-Spike ne permettent pas de déterminer si la personne est protégée, en l'absence d'une corrélation avérée entre la détection de ces anticorps, leur taux, et la protection immunitaire post-vaccinale ;
- du fait que la vérification qu'une personne a bien été vaccinée, suivant les schémas vaccinaux et le type de vaccins recommandés, ainsi que l'ancienneté de l'infection à SARS-CoV-2, repose sur l'attestation de vaccination issue du système de traçabilité national Vaccin Covid, qui inclut désormais la possibilité de préciser qu'une seule dose suffit en cas d'antécédent documenté d'infection à SARS-CoV-2 ;
- du fait que les données d'efficacité vaccinale chez les personnes à risque de forme grave sont parcellaires et peu nombreuses ;
- du fait de la moindre réponse immunitaire post-vaccinale chez les personnes fortement immunodéprimées ;
- du fait de l'absence de données sur l'intérêt et l'efficacité de l'administration d'une 3^{ème} dose chez ces personnes dont les effecteurs lymphocytaires B ou T contribuant à la réponse immunitaire post-vaccinale sont amoindris par la maladie ou les traitements ;
- du fait de l'impossibilité, en raison notamment de l'association fréquente de plusieurs comorbidités, d'établir une liste limitative exhaustive des situations exposant à un « très haut risque vital ».

Le HCSP recommande :

- que la promotion de la vaccination des personnes à risque de forme grave de Covid-19 non encore vaccinées soit renforcée, ainsi que pour l'entourage³ des personnes immunodéprimées ;
- que la connaissance de leur statut vaccinal soit mieux suivie et documentée ;
- que la preuve de la vaccination soit l'attestation issue du système de traçabilité national Vaccin Covid ;
- que l'évaluation du risque de contamination d'une personne repose sur des données multifactorielles prenant en compte notamment l'âge, les co-morbidités générant un risque de formes graves, le niveau d'exposition au SARS-CoV-2 (type d'activité, fréquence des contacts avec l'entourage professionnel, niveau de circulation du virus, mode de transport ...), la capacité à respecter les mesures barrières ;
- que la décision du retour au travail présentiel, en activité partielle ou du maintien en travail à distance soit prise par le médecin du travail ou le médecin traitant en tenant compte de l'évolution des données épidémiologiques sur la circulation virale et de l'état de santé clinico-biologique de la personne concernée ;
- que le suivi de la personne concernée porte en particulier sur l'adaptation adéquate du poste de travail et le maintien des mesures de protections collectives et individuelles ;
- qu'un accompagnement psychologique puisse être proposé aux personnes à risque de forme grave de Covid-19 après plusieurs mois en télétravail ou d'arrêt de travail prolongé, en fonction de leur demande ou sur décision médicale ;
- que les mesures relatives à la gestion des personnes infectées, même asymptomatiques, continuent à être appliquées, y compris chez les personnes ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet ;
- que les mesures relatives à la gestion des cas-contacts continuent à être appliquées, y compris chez les personnes ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet ;
- que ces recommandations soient revues en fonction de l'évolution des connaissances sur la durée de protection induite par la vaccination, sur son efficacité pour les personnes immunodéprimées et sur l'efficacité éventuelle d'une troisième dose dans cette population.

Pour les personnes à risque de forme grave, mais non fortement immunodéprimées, ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet :

- que le retour au travail en présentiel puisse leur être proposé, sous réserve d'évaluation des risques par le médecin du travail, ou en son absence par le médecin traitant, ou par le praticien assurant le suivi de la grossesse pour les femmes enceintes ;
- que ces professionnels ne soient pas affectés à un poste susceptible de les exposer à de fortes densités virales (tel que service hospitalier de 1^{ère} ligne, secteur Covid-19, poste en contact avec le public sans mesures de protection collectives et individuelles suffisantes) ;

³ L'entourage s'entend par les personnes majeures partageant le même foyer que le patient immunodéprimé. Pour se faire vacciner ces personnes doivent se présenter avec une attestation émise par le médecin du patient immunodéprimé.

- que ces personnes appliquent strictement les mesures barrières, quel que soit l'environnement professionnel, en limitant au maximum les contacts rapprochés, notamment lors des moments de pause et des repas sans masque.

Pour les personnes à risque de forme grave et fortement immunodéprimées, ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet) :

- que, si des mesures mises en place en partenariat avec le médecin du travail avant la vaccination (télétravail, adaptation du poste de travail) avaient permis un maintien au travail, elles soient maintenues ;
- que ces personnes appliquent strictement les mesures barrières, quel que soit l'environnement professionnel, en limitant au maximum les contacts rapprochés, notamment lors des moments de pause et des repas sans masque.
- que, si le télétravail ou l'adaptation du poste de travail ne sont pas possibles après la vaccination, l'arrêt d'activité professionnelle soit maintenu.

Le HCSP rappelle que la vaccination est considérée comme complète à partir de 14 jours après la dernière dose

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 11 mai 2021 par le président du Haut Conseil de la santé publique

Références

1. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 31 mars 2020 relatif à la prévention et à la prise en charge des patients à risque de formes graves de COVID-19 ainsi qu'à la priorisation des tests diagnostiques [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=790>
2. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 19 juin 2020 relatif à la reprise de l'activité professionnelle des personnes à risque de forme grave de Covid-19 et mesures barrières spécifiques [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=869>
3. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 23 juillet 2020 relatif à l'opportunité de recommandations spécifiques pour certaines personnes pouvant être considérées comme particulièrement vulnérables parmi les personnes à risque de forme grave de Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=904>
4. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 6 octobre 2020 relatif à l'activité professionnelle des femmes enceintes en période de circulation du SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=929>
5. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 29 octobre relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=942>
6. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19 - Période du 16/04/2021 au 22/04/2021 [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-16-04-2021-au-22-04-2021>
7. Haute Autorité de santé. Avis n° 2021.0018/AC/SEESP du 19 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur la place du vaccin AstraZeneca dans la stratégie vaccinale suite à l'avis de l'agence européenne des médicaments concernant des événements indésirables survenus dans plusieurs pays européens chez des personnes vaccinées [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244283/fr/avis-n-2021-0018/ac/seesp-du-19-mars-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-la-place-du-vaccin-astrazeneca-dans-la-strategie-vaccinale-suite-a-l-avis-de-l-agence-europeenne-des-medicaments-concernant-des-evenements-indesirables-survenus-dans-plusieurs-pays-europeens-chez-des-personnes-vaccinees
8. Ministère des solidarités et de la santé. DGS-URGENT : précisions sur les livraisons à venir du vaccin Janssen commande les 12 et 13 avril et sur les livraisons à venir du vaccin AstraZeneca pour les pharmaciens, médecins et IDE [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_44_campagne_az.pdf
9. Haute Autorité de santé. Avis n° 2021.0030/AC/SEESP du 29 avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la possibilité de réaliser un schéma vaccinal avec deux vaccins à ARNm de spécialités différentes dans des situations exceptionnelles [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264088/fr/avis-n-2021-0030/ac/seesp-du-29-avril-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-possibilite-de-realiser-un-schema-vaccinal-avec-deux-vaccins-a-arnm-de-specialites-differentes-dans-des-situations-exceptionnelles

10. Haute Autorité de santé. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 - Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19 [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237271/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-des-personnes-ayant-un-antecedent-de-covid-19
11. Ministère des solidarités et de la santé. DGS-URGENT : Modification du schéma vaccinal chez les personnes ayant un antécédent d'infection à Sars-Cov-2 [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_2021-24_vaccination_antecent_infection.pdf
12. Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale Covid-19. Avis du 6 avril 2021 : élargissement des priorités d'accès à la vaccination anti Covid-19 [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_6_avril_2021pdf.pdf
13. Ministère des solidarités et de la santé. DGS URGENT : précisions sur la vaccination covid-19 : modalités d'administration des rappels et vaccination des personnes immunodéprimées et de leurs proches [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_52_precisions_sur_la_vaccination_imd.pdf
14. Haute Autorité de santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
15. Ministère des solidarités et de la santé. DGS-URGENT : rappel des cibles vaccinales au 03/04/2021 [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_39_rappel_cibles_vaccinales-2.pdf
16. Assurance maladie. Vaccin Covid : un outil numérique pour le suivi de la vaccination [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/actualites/vaccin-covid-un-outil-numerique-pour-le-suivi-de-la-vaccination>
17. Légifrance- Journal officiel. Décret n° 2020-1365 du 10 novembre 2020 pris pour l'application de l'article 20 de la loi n° 2020-473 du 25 avril 2020 de finances rectificative pour 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000042512657/2021-05-06/>
18. Ministère des solidarités et de la santé. La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>
19. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 11 avril 2021 relatif à l'adaptation des conduites à tenir et des recommandations pour les personnes ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet contre le Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1006>
20. Haute Autorité de santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : place du vaccin à ARNm COMIRNATY® (BNT162b2) dans la stratégie [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/strategie_vaccination_covid_19_place_vaccin_a_armn_comirnaty_bnt162b2.pdf
21. Haute Autorité de santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) dans la stratégie [Internet]. 2021. Disponible

- sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/synthese_strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_-_place_du_vaccin_moderna_covid-19_mrna_nucleoside_modified_dans_la_str.pdf
22. Haute Autorité de santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du Covid-19 Vaccine Astra Zeneca® [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_-_place_du_covid-19_vaccine_astrazeneca_synthese.pdf
 23. Haute Autorité de santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19: place du vaccin Covid-19 Janssen [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19-place_du_vaccin_covid-19_janssen_recommandation_2021-03-12_20-15-41_476.pdf
 24. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 10 avr 2021;397(10282):1351-62.
 25. Organisation mondiale de la santé. Background document on the Janssen Ad26.COV2.S (COVID-19) vaccine: Background document to the WHO Interim recommendations for use of Ad26.COV2.S (COVID-19) vaccine.
 26. Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW, Gethings O, Vihta K-D, et al. Impact of vaccination on SARS-CoV-2 cases in the community: a population-based study using the UK's COVID-19 Infection Survey. *medRxiv*. 23 avr 2021;2021.04.22.21255913.
 27. Moustsen-Helms IR, Emborg H-D, Nielsen J, Nielsen KF, Krause TG, Mølbak K, et al. Vaccine effectiveness after 1st and 2nd dose of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in long-term care facility residents and healthcare workers – a Danish cohort study. *medRxiv*. 9 mars 2021;2021.03.08.21252200.
 28. Cabezas C, Coma E, Mora-Fernandez N, Li X, Martinez-Marcos M, Fina-Aviles F, et al. Effects of BNT162b2 mRNA Vaccination on COVID-19 Disease, Hospitalisation and Mortality in Nursing Homes and Healthcare Workers: A Prospective Cohort Study Including 28,594 Nursing Home Residents, 26,238 Nursing Home Staff, and 61,951 Healthcare Workers in Catalonia [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 avr [cité 6 mai 2021]. Report No.: ID 3815682. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=3815682>
 29. Wei J, Stoesser N, Matthews P, et al. The impact of SARS-CoV-2 vaccines on antibody responses in the general population in the United Kingdom | *medRxiv* [Internet]. [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.22.21255911v1>
 30. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 1 mai 2021;397(10285):1646-57.
 31. Shah ASV, Gribben C, Bishop J, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households. *medRxiv*. 21 mars 2021;2021.03.11.21253275.
 32. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine

- on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. medRxiv. 2 mars 2021;2021.03.01.21252652.
33. Centers for disease control and prevention. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7013e3-H.pdf>
 34. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet Lond Engl. 23 avr 2021;
 35. Chodick G, Tene L, Patalon T, Gazit S, Tov AB, Cohen D, et al. The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence. medRxiv. 29 janv 2021;2021.01.27.21250612.
 36. Shrotri M, Swinnen T, Kampmann B, Parker EPK. An interactive website tracking COVID-19 vaccine development. Lancet Glob Health. mai 2021;9(5):e590-2.
 37. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med. 24 févr 2021;
 38. Tande AJ, Pollock BD, Shah ND, Farrugia G, Virk A, Swift M, et al. Impact of the COVID-19 Vaccine on Asymptomatic Infection Among Patients Undergoing Pre-Procedural COVID-19 Molecular Screening. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 10 mars 2021;
 39. Jones NK, Rivett L, Seaman S, Samworth RJ, Warne B, Workman C, et al. Single-dose BNT162b2 vaccine protects against asymptomatic SARS-CoV-2 infection. eLife. 8 avr 2021;10.
 40. 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. 11 févr 2021;384(6):533-40.
 41. Chavarot N, Leruez-Ville M, Scemla A, Burger C, Amrouche L, Rouzard C, et al. Decline and loss of anti-SARS-CoV-2 antibodies in kidney transplant recipients in the 6 months following SARS-CoV-2 infection. Kidney Int. févr 2021;99(2):486-8.
 42. Zilla ML, Keetch C, Mitchell G, McBreen J, Shurin MR, Wheeler SE. SARS-CoV-2 Serologic Immune Response in Exogenously Immunosuppressed Patients. J Appl Lab Med. 1 mars 2021;6(2):486-90.
 43. Haute Autorité de santé. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 - Vaccination prioritaire de l'entourage des personnes immunodéprimées contre le SARS-Cov 2 [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264056/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-prioritaire-de-l-entourage-des-personnes-immunodeprimees-contre-le-sars-cov-2
 44. Haute Autorité de santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Recommandation relative à la vaccination contre la Covid-19 de l'entourage de certaines populations vulnérables - synthèse des données relatives à l'efficacité des vaccins contre la Covid-19 sur la transmission du SARS-COV-2 au 1er avril 2021 [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264090/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandation-relative-a-la-vaccination-contre-la-covid-19-de-l-entourage-de-certaines-

populations-vulnerables-synthese-des-donnees-relatives-a-l-efficacite-des-vaccins-contre-la-covid-19-sur-la-transmission-du-sars-cov-2-au-1er-avril-2021

45. McEllistrem MC, Clancy CJ, Buehrle DJ, Lucas A, Decker BK. Single dose of a mRNA SARS-CoV-2 vaccine is associated with lower nasopharyngeal viral load among nursing home residents with asymptomatic COVID-19. *Clin Infect Dis*. 26 mars 2021;ciab263.
46. Petter E, Mor O, Zuckerman N, Oz-Levi D, Younger A, Aran D, et al. Initial real world evidence for lower viral load of individuals who have been vaccinated by BNT162b2. *medRxiv*. 8 févr 2021;2021.02.08.21251329.
47. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzel E, Golan Z, Schreiber L, et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med*. 29 mars 2021;
48. Haute Autorité de santé. Stratégie vaccinale contre la Covid-19 : impact potentiel de la circulation des variants du SARS-CoV-2 sur la stratégie [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260321/fr/strategie-vaccinale-contre-la-covid-19-impact-potentiel-de-la-circulation-des-variants-du-sars-cov-2-sur-la-strategie
49. Luo YR, Chakraborty I, Yun C, Wu AHB, Lynch KL. Kinetics of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibody Avidity Maturation and Association with Disease Severity. *Clin Infect Dis* [Internet]. 14 sept 2020 [cité 6 mai 2021];(ciaa1389). Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1389>
50. Widge AT, Rouphael NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med*. 7 janv 2021;384(1):80-2.
51. Callegaro A, Borleri D, Farina C, Napolitano G, Valenti D, Rizzi M, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccination is extremely vivacious in subjects with previous SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 31 mars 2021;
52. Müller L, Andrée M, Moskorz W, Drexler I, Walotka L, Grothmann R, et al. Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 27 avr 2021;
53. 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*. 4 févr 2021;384(5):403-16.
54. 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*. 31 déc 2020;383(27):2603-15.
55. Amanat F, Thapa M, Lei T, Ahmed SMS, Adelsberg DC, Carreno JM, et al. The plasmablast response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination is dominated by non-neutralizing antibodies that target both the NTD and the RBD. *medRxiv*. 9 mars 2021;2021.03.07.21253098.
56. Mutambudzi M, Niedwiedz C, Macdonald EB, Leyland A, Mair F, Anderson J, et al. Occupation and risk of severe COVID-19: prospective cohort study of 120 075 UK Biobank participants. *Occup Environ Med*. 9 déc 2020;
57. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, Joshi AD, Guo C-G, Ma W, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. sept 2020;5(9):e475-83.

58. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol.* 4 janv 2021;190(1):161-75.
59. Lentz RJ, Colt H, Chen H, Cordovilla R, Popevic S, Tahura S, et al. Assessing coronavirus disease 2019 (COVID-19) transmission to healthcare personnel: The global ACT-HCP case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 9 sept 2020;1-7.
60. Santé publique France. Étude ComCor sur les lieux de contamination au SARS-CoV-2 : où les Français s'infectent-ils ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2020/etude-comcor-sur-les-lieux-de-contamination-au-sars-cov-2-ou-les-francais-s-infectent-ils>
61. Hawkins D, Davis L, Kriebel D. COVID-19 deaths by occupation, Massachusetts, March 1-July 31, 2020. *Am J Ind Med.* avr 2021;64(4):238-44.
62. Office for national statistics. Coronavirus (COVID-19) related deaths by occupation, England and Wales: deaths registered between 9 March and 28 December 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/causesofdeath/bulletins/coronaviruscovid19relateddeathsbyoccupationenglandandwales/deathsregisteredbetween9marchand28december2020#:~:text=In%20women%2C%20process%2C%20plant%20and,deaths%20per%20100%2C000%20females%2C%20respectively.>
63. Marinaccio A, Boccuni F, Rondinone BM, Brusco A, D'Amario S, Iavicoli S. Occupational factors in the COVID-19 pandemic in Italy: compensation claims applications support establishing an occupational surveillance system. *Occup Environ Med.* déc 2020;77(12):818-21.

Annexe 1 - Saisine de la Direction générale de la santé

De : SALOMON, Jérôme (DGS)

Envoyé : mardi 27 avril 2021 15:37

À : CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP); HCSP-SECR-GENERAL

Objet : recommandations activité professionnelle salariés vulnérables vaccinés

Importance : Haute

Monsieur le Président, cher Franck,

Dans le contexte actuel de montée en charge de la couverture vaccinale parmi les personnes à risque de faire une forme grave de la Covid-19 et prochainement en population générale, l'adaptation des recommandations et conduites à tenir pour les personnes vaccinées contre la Covid-19 doit être envisagée, notamment quant à l'activité professionnelle des salariés et fonctionnaires « vulnérables » ayant bénéficié d'une vaccination.

Pour ces personnes, particulièrement vulnérables, nous nous interrogeons sur la possibilité, et le cas échéant, sur les modalités, d'un retour en présentiel dès lors qu'elles disposent d'un schéma vaccinal complet.

Par conséquent, je souhaite solliciter un nouvel avis de votre part sur le sujet, en complément des recommandations suivantes :

- Avis du 14 mars 2020 sur les recommandations relatives à la prévention et à la prise en charge du Covid-19 chez les patients à risque de formes sévères ;
- Avis du 19 juin 2020 relatif à la reprise de l'activité professionnelle des personnes à risque de forme grave de Covid-19 et mesures barrières spécifiques ;
- Avis du 23 juillet 2020 relatif à l'opportunité de recommandations spécifiques pour certaines personnes pouvant être considérées comme particulièrement vulnérables parmi les personnes à risque de forme grave de Covid-19 ;
- Avis du 6 octobre 2020 relatif à l'activité professionnelle des femmes enceintes en période de circulation du SARS-CoV-2 ;
- Avis du 29 octobre 2020 relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de Covid-19.

Plus particulièrement, je souhaiterais disposer de vos recommandations sur :

- Les conditions de retour au travail pour les personnes particulièrement vulnérables ayant été vaccinées contre le Covid-19 :
 - Quel délai post vaccination permettrait de s'assurer que la personne a un schéma vaccinal complet ?
 - Quelles modalités de suivi seraient à mettre en place (médecine du travail, sérologie, aptitude au poste, par exemple) ?
 - Faudrait-il, et le cas échéant comment, vérifier le statut vaccinal ?
 - Quid de la durabilité de l'immunité post vaccination ?

- L'opportunité de distinguer, parmi les personnes à risque de forme grave de Covid-19, des personnes « à très haut risque vital » (population plus restreinte) :
 - Le cas échant, serait-il envisageable d'adopter pour ces personnes des recommandations spécifiques quant à la reprise de l'activité professionnelle après leur vaccination ou éventuellement doit-on écarter la reprise professionnelle à ce stade pour ces personnes ?
 - Concernant les personnels immunodéprimés qui doivent recevoir une 3ème dose, comment envisager particulièrement leur prise en charge ?

Compte tenu de l'urgence et de l'importance de ces enjeux, je souhaite pouvoir disposer de vos préconisations le 5 mai 2021.

Mes équipes restent à votre disposition pour toute précision complémentaire.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Amitiés,

Professeur Jérôme SALOMON

Directeur général de la Santé

PARIS 07 SP, FRANCE

www.solidarites-sante.gouv.fr



Direction générale
de la santé

Annexe 1bis - Saisine complémentaire

De : SALOMON, Jérôme (DGS)
Envoyé : vendredi 30 avril 2021 09:00
À : CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP)
Objet : SAISINE HCSP
Importance : Haute

Monsieur le Président, cher Franck,

Dans le contexte actuel de montée en charge de la couverture vaccinale parmi les personnes à risque de faire une forme grave de la Covid-19 et prochainement en population générale, l'adaptation des recommandations et conduites à tenir pour les personnes vaccinées contre la Covid-19 doit être envisagée, notamment quant à l'activité professionnelle des salariés et fonctionnaires « vulnérables » ayant bénéficié d'une vaccination.

Pour ces personnes, nous nous interrogeons sur la possibilité, et le cas échéant, sur les modalités, d'un retour en présentiel dès lors qu'elles disposent d'un schéma vaccinal complet.

Par conséquent, je souhaite solliciter un nouvel avis de votre part sur le sujet, en complément des recommandations suivantes :

- Avis du 14 mars 2020 sur les recommandations relatives à la prévention et à la prise en charge du Covid-19 chez les patients à risque de formes sévères ;
- Avis du 19 juin 2020 relatif à la reprise de l'activité professionnelle des personnes à risque de forme grave de Covid-19 et mesures barrières spécifiques ;
- Avis du 23 juillet 2020 relatif à l'opportunité de recommandations spécifiques pour certaines personnes pouvant être considérées comme particulièrement vulnérables parmi les personnes à risque de forme grave de Covid-19 ;
- Avis du 6 octobre 2020 relatif à l'activité professionnelle des femmes enceintes en période de circulation du SARS-CoV-2 ;
- Avis du 29 octobre 2020 relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de Covid-19.

Plus précisément, je souhaiterais disposer de vos recommandations, dans la suite de votre avis du 2 mars 2021 et au vu des travaux conduits par le comité d'orientation sur la stratégie vaccinale, sur le retour au travail des personnes particulièrement vulnérables ayant été vaccinées contre la Covid.

Ces recommandations pourront utilement éclairer les questions suivantes :

- o A quelles conditions de schéma vaccinal ce retour peut-il être envisagé en présentiel ?
- o Faudrait-il, et le cas échéant, comment vérifier le statut vaccinal ?
- o Quelles modalités d'accompagnement seraient à mettre en place au retour (médecine du travail, sérologie, aptitude au poste, par exemple)?
- o Convient-il de prévoir des modalités de suivi particulières de la situation de ces salariés, notamment au regard de l'évolution de l'immunité et de celle de la circulation épidémique ?

- o Convient-il d'aménager ces recommandations pour les personnes à très haut risque, et notamment les personnes immunodéprimées ?

Compte tenu de l'importance de ces enjeux, je souhaite pouvoir disposer de vos préconisations le 10 mai 2021.

Mes équipes restent à votre disposition pour toute précision complémentaire.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Amitiés, bravo pour tout le travail effectué et bon courage pour le travail à venir !

Jérôme

Professeur Jérôme SALOMON

Directeur général de la Santé

PARIS 07 SP, FRANCE

www.solidarites-sante.gouv.fr



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

**Direction générale
de la santé**

Annexe 2 - Composition du groupe de travail (GT)

- Dominique ABITEBOUL, représentant la Commission Technique des vaccinations (CTV) de la HAS
- Agathe BILLETTE DE VILLEMEUR, HCSP, Cs MC
- Daniel CAMUS, HCSP, Cs MIME
- Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME
- Christian CHIDIAC, HCSP, Cs-MIME, Président du GT permanent Covid-19
- Jean-François GEHANNO, HCSP, Cs MIME, pilote du GT
- Didier LEPELLETIER, HCSP, Cs-3SP, Co-Président du GT permanent Covid-19
- Daniel LEVY-BRUHL, Santé publique France
- Sophie MATHERON, HCSP, Cs MIME
- Élisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME, pilote du GT
- Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME
- Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME
- Sylvie VAN DER WERF, CNR des virus infections respiratoires (dont la grippe)

SG-HCSP

- Sylvie FLOREANI
- Ann PARIENTE

Annexe 3 - Liste des facteurs de risque de forme grave (avis HCSP du 29 octobre 2020) [5]

Dans son avis du 29 octobre 2020, le HCSP a défini et gradé les facteurs de risque suivants :

a) Les situations qui ont été préalablement identifiées (cf. avis précédents du HCSP) :

- âge ≥ 65 ans ;
- pathologies cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- diabète non équilibré ou compliqué ;
- pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment ;
- insuffisance rénale chronique dialysée ;
- obésité avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² ;
- cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie) ;
- cirrhose au stade B au moins du score de Child-Pugh ;
- immunodépression congénitale ou acquise ;
- syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie ;
- maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiparésie, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive.

b) Cette liste est complétée par les données récentes précisant une gradation du risque.

La liste figurant ci-dessous inclut toutes les situations comportant un sur-risque significatif identifié (Hazard ration (HR) > 1)

- Situations ou pathologies avec sur-risque significatif (HR > 1 et ≤ 3) :
 - âge de 60 à 69 ans ;
 - sexe masculin ;
 - obésité (IMC ≥ 35 kg/m²) ;
 - déprivation matérielle⁴ ;
 - plusieurs comorbidités ;
 - diabète avec HbA1c ≥ 58 mmol mol⁻¹ ;
 - pathologies entraînant une immunodépression ;
 - cancer des voies respiratoires ou autres cancers solides de diagnostic datant de moins de 5 ans ;

⁴ Traduction de l'anglais de la "défavorisation sociale" que mesure l'indice de Townsend (*Townsend deprivation index*)

- hémopathies malignes y compris si le diagnostic date de plus de 5 ans ;
 - chimiothérapie grade A ;
 - radiothérapie dans les 6 mois précédents ;
 - insuffisance rénale stade 3 à 5 (risque plus élevé si stade plus élevé) ;
 - maladies neurologiques autres qu'AVC dont épilepsie ;
 - BPCO, Hypertension artérielle pulmonaire, asthme nécessitant la prise de corticoïdes inhalés ;
 - insuffisance cardiaque, artériopathies périphériques, fibrillation auriculaire ;
 - maladie thrombo-embolique ;
 - fracture ostéoporotique (hanche, rachis, poignet, humérus) ;
 - troubles de l'apprentissage ;
 - cirrhose du foie (sans définition de stade) ;
 - polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, psoriasis.
- Situations ou pathologies avec sur-risque significatif élevé (HR >3 et ≤ 5) :
 - diabète de type 1 ;
 - drépanocytose ;
 - déficit immunitaire combiné sévère ;
 - insuffisance rénale stade 5 avec dialyse.
 - Situations ou pathologies avec sur-risque significatif très élevé (HR > 5)
 - âge ≥ 70 ans ;
 - syndrome de Down (trisomie 21) ;
 - greffe de cellules souches ;
 - chimiothérapie grade B et C ;
 - insuffisance rénale stade 5, ou greffée ;
 - syndromes démentiels ;
 - paralysie cérébrale.
 - Cas particulier des maladies rares
 - Par principe de précaution, les maladies rares, pouvant exposer les patients à une forme grave de Covid-19 doivent être également considérées comme des facteurs de risque, bien que n'ayant pas été évaluées, du fait d'un lien potentiel avec les pathologies citées ci-dessus.

Enfin, les multiples associations possibles de ces comorbidités, ou entre comorbidités et terrain génétique, peuvent entraîner un risque de forme grave élevé, voire supérieur, à celles des comorbidités isolées les plus à risque.

Annexe 4 - Extrait de l'avis de la HAS relatif à l'actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner [14]

Conclusions sur les facteurs de risque de formes graves de Covid-19 et interprétation en vue de l'actualisation de la priorisation de la vaccination

L'actualisation de la revue de la littérature internationale a permis de confirmer le rôle important joué par certaines comorbidités et de les préciser pour certaines. Les études nouvellement analysées confirment la liste des comorbidités identifiées comme à risque avéré d'hospitalisations ou de décès, à savoir :

- les personnes atteintes de trisomie 21 dont le risque est surtout observé à partir de l'âge de 40 ans ;
- le fait d'avoir une transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques ;
- le diabète (de type 1 et de type 2), en particulier s'il est non contrôlé ;
- l'insuffisance rénale chronique terminale (insuffisants rénaux dialysés) ;
- l'obésité (IMC > 30 kg/m²) ;
- les cancers, en particulier s'il s'agit d'un cancer récent et/ou en progression et/ou sous chimiothérapie ; les personnes atteintes de cancers hématologiques semblent plus à risque encore ;
- la BPCO et l'insuffisance respiratoire ;
- l'insuffisance cardiaque ;
- l'hypertension artérielle compliquée.

A ces comorbidités déjà identifiées par la HAS dans son rapport du 30 novembre s'ajoutent :

- les maladies hépatiques chroniques, et en particulier la cirrhose ;
- les troubles psychiatriques ;
- la démence ;
- Les personnes présentant un antécédent d'accident vasculaire cérébral.

Enfin, une nouvelle étude nord-américaine portant sur les femmes enceintes indique qu'elles sont à risque de développer des formes graves, mais aussi de décès lié à la Covid-19 (RR =1,7). Plusieurs études ont observé chez les femmes enceintes ou venant d'accoucher un sur-risque de formes graves de Covid-19 et de décès associé à l'âge > 35 ans et à la présence de comorbidités (obésité, diabète, maladies cardiovasculaires). Aucune étude ne prend en compte dans une analyse multivariée, l'association entre trimestre de grossesse et risque de formes graves de Covid-19.

Avis produit par le HCSP

Le 11 mai 2021

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr