



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre : \_\_\_\_\_

**MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

REPONSE HUMORALE POST-VACCINALE ANTI-SARS-COV-2 CHEZ LES  
PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

Présenté par Lucile BRÉMON

Soutenu le 31 janvier 2024 devant le jury constitué de

Pr Pauline SOULAS-SPRAUEL, Président

Dr Pierre GANTNER, Directeur de thèse

Dr David REY et Dr Emmanuel BOUTANT, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg





**Doyen :** Esther KELLENBERGER  
**Directeurs adjoints :** Julien GODET  
 Béatrice HEURTAULT  
 Émilie SICK  
**Directeur adjoint étudiant :** Léo FERREIRA-MOURIAUX

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR**

**Professeurs :**

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Éric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Économie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

**Maîtres de Conférences :**

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Élisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélien	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Émilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélien	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

**Professeurs-praticiens hospitaliers :**

Julien	GODET	Biostatistique – science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharma. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

**Enseignants contractuels :**

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER-WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

**Maîtres de conférences – praticiens hospitaliers :**

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie – pharm. clinique

**Assistants hospitaliers universitaires :**

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------



# SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.



## **DEDICACES ET REMERCIEMENTS**

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, le Dr Pierre Gantner, MCU-PH en Virologie, pour son accompagnement tout au long de mon stage hospitalier de 5<sup>ème</sup> année, et ensuite de ma thèse d'exercice en Pharmacie. Merci pour ta confiance, ta bienveillance et ton implication. J'ai beaucoup apprécié partager cette expérience avec toi.

Je souhaite aussi remercier les membres du jury, à savoir, le Pr Pauline Soulas-Sprael, le Dr David Rey et le Dr Emmanuel Boutant, pour avoir accepté de présider/participer à ma thèse.

Je remercie aussi la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, y compris l'équipe pédagogique et les intervenants, ayant participé à ma formation, et m'ayant permis d'en arriver là.

Merci aussi à tous mes amis, qui ont partagé avec moi ces années d'étude, et qui les ont rendus tellement joyeuses. J'en garderais toujours de très bon souvenirs.

Finalement, j'embrasse très chaleureusement ma famille, pour son soutien indéfectible depuis le début, pour leur confiance, et pour leur intérêt tout au long de ma formation et de la rédaction de ce mémoire de thèse d'exercice.





# TABLE DES MATIERES

<b>DEDICACES ET REMERCIEMENTS.....</b>	<b>7</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>9</b>
<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>11</b>
<b>TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>15</b>
1 VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH) .....	15
1.1 Histoire.....	15
1.2 Épidémiologie .....	15
1.3 Description.....	16
1.4 Symptômes .....	17
1.5 Traitement .....	18
1.6 Prévention.....	20
1.7 Vaccination .....	20
2 SARS-CoV-2.....	22
2.1 Histoire.....	22
2.2 Épidémiologie .....	22
2.3 Fonctionnement.....	22
2.4 Variants.....	23
2.5 Prévention.....	24
2.6 Symptômes .....	25
2.7 Diagnostic .....	25
2.8 Traitements.....	26
2.9 Vaccination .....	26
3 REPONSE VACCINALE ANTI-SARS-CoV-2.....	28
3.1 Mécanismes d'action des vaccins .....	28
3.2 Immunocompétents.....	29
3.3 Immunodéprimés.....	32
4 CO-INFECTION VIH ET SARS-CoV-2 .....	40
5 PROBLEMATIQUE .....	41
<b>METHODE.....</b>	<b>43</b>
1 DESIGN DE L'ÉTUDE SeCoVIHA .....	43
2 ÉTHIQUE.....	44
3 CRITERES DE SELECTION POUR LA SOUS-ÉTUDE .....	44
4 ANALYSE .....	44
5 FIGURES .....	46
<b>RESULTATS .....</b>	<b>47</b>
1 CARACTERISTIQUES DES PARTICIPANTS .....	47
2 TESTS DE LIAISON DES ANTICORPS ANTI-RBD .....	50
2.1 Effet de la troisième dose.....	50
2.2 Effet du schéma de vaccination initial .....	51
2.3 Corrélation des titres anti-RBD post-2 <sup>ème</sup> et post-3 <sup>ème</sup> doses pour chaque vaccin .....	52
2.4 Analyse multivariée du titre anti-RBD à M12 .....	52
3 TESTS DE NEUTRALISATION .....	54
3.1 Titres de neutralisation.....	55
3.2 Effet de la troisième dose.....	56
3.3 Effet du schéma de vaccination initial .....	57
3.4 Corrélation Delta/Omicron .....	58
3.5 Corrélation entre les titres de liaison et de neutralisation.....	58
3.6 Analyse multivariée du titre de neutralisation à M12 .....	59
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>61</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>65</b>

<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>69</b>
<b>FICHE SIGNALETIQUE.....</b>	<b>76</b>

## ABREVIATIONS

ACE2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

Ad26 : Adénovirus humain de type 26

ADN : Acides DésoxyriboNucléiques

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANOVA : *Analysis of Variance*

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales

ARN : Acides RiboNucléiques

ARNm : Acides RiboNucléiques messagers

ARV : AntiRétroViral

AU : *Antibody Units*

BAU : *Binding Antibody Units*

BCG : vaccin bilié de Calmette et Guérin

BMI : *Body Mass Index* (Indice de Masse Corporelle)

CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée

CMIA : *Chemiluminescent Magnetic Microparticle ImmunoAssay*

COVID-19 : *COronaVirus Disease 2019*

ELISA : *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*

gp : glycoprotéine

HAS : Haute Autorité de Santé

HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IC : Intervalle de Confiance

Ig : Immunoglobuline

IGBMC : Institut de Génétique, Biologie Moléculaire et Cellulaire

II : Inhibiteurs de l'Intégrase

INTI : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

INNTI : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteurs de la Protéase

IST : Infections Sexuellement Transmissible

NA : Non Applicable

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PrEP : Prophylaxie Pré-Exposition

RBD : *Receptor Binding Domain*

ROR : Rougeole, Oreillons, Rubéole

RT-PCR : *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*

SARS-CoV-2 : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère CoronaVirus 2

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

SIV : Virus de l'Immunodéficiency Simienne

TAF : Ténofovir Alafénamide

TDF : Ténofovir Disoproxil Fumarate

TPE : Traitement Post-Exposition

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostic

TVC : Thrombose Veineuse Cérébrale

UDI : Usagers de Drogues Injectables

VIH : Virus de l'Immunodéficiency Humaine

VOC : *Variant Of Concern*

VOI : *Variant Of Interest*

VSV : Virus de la Stomatite Vésiculaire

## TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

### TABLE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> - Cycle de réplication du VIH [7] .....	16
<b>Figure 2</b> - Sites d'action des traitements antirétroviraux .....	19
<b>Figure 3</b> - Cycle de réplication du SARS-CoV-2 [19] .....	23
<b>Figure 4</b> - Description de la durée de la sous-étude par rapport à la durée totale de l'étude SeCoVIHA ..	44
<b>Figure 5</b> - Le titre anti-RBD est représenté pour chaque vaccin reçu aux 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> doses (BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1 nCoV-19 et les autres) en fonction du nombre de doses de vaccin (M6 et M12) .....	50
<b>Figure 6</b> - Le titre anti-RBD est représenté en fonction du type de vaccin reçu aux 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> doses (BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1 nCoV-19 et les autres), pour M6 et pour M12.....	51
<b>Figure 7</b> - Corrélation des titres anti-RBD post-2 <sup>ème</sup> et post-3 <sup>ème</sup> dose, pour tous les vaccins (BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1 nCoV-19 et les autres vaccins) à M12.....	52
<b>Figure 8</b> - Représentation en Forest Plot d'une analyse multivariée, dans laquelle sont recherchés les facteurs prédictifs du titre de liaison des anticorps anti-RBD à M12 .....	53
<b>Figure 9</b> - Comparaison contrôle des titres de neutralisation à M6 entre les participants initiaux et les nouveaux participants, pour chaque variant (Delta et Omicron).....	54
<b>Figure 10</b> - Le titre de neutralisation est représenté en fonction du vaccin (BNT162b2, mRNA-1273 et ChAdOx1 nCoV-19), de la période de l'étude (M6 post-1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>nde</sup> dose et M12 post-3 <sup>ème</sup> dose), et du variant (Delta et Omicron) .....	55
<b>Figure 11</b> - Le titre de neutralisation est représenté en fonction du type de vaccin reçu aux 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> doses (BNT162b2, mRNA-1273 et ChAdOx1 nCoV-19), pour chaque variant (Delta et Omicron) et à chaque période de l'étude (M6 et M12).....	56
<b>Figure 12</b> - Le titre de neutralisation est représenté en fonction de la période de l'étude (M6 et M12), pour chaque variant (Delta et Omicron) et pour chaque vaccin (BNT162b2, mRNA-1273 et ChAdOx1 nCoV-19).....	57
<b>Figure 13</b> - Corrélation des titres de neutralisation pour tous les vaccins (BNT162b2, mRNA-1273 et ChAdOx1 nCoV-19) entre les variants Delta et Omicron, à M6 et M12.....	58
<b>Figure 14</b> - Corrélation entre les titres de neutralisation et les titres d'anticorps pour les deux variants (Delta et Omicron).....	58
<b>Figure 15</b> - Représentation en Forest Plot d'une analyse multivariée, dans laquelle sont recherchés les facteurs prédictif du titre de neutralisation pour les variants Omicron et Delta à M12 .....	59

### TABLE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> - Description des principales études sur les vaccins ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, mRNA-1273 et Ad26.COV2.S, dirigés contre le SARS-CoV-2 [32], [33], [34], [35].....	30
<b>Tableau 2</b> - Tableau comparatif des caractéristiques des participants inclus à l'étude SeCoVIHA et de ceux inclus à la sous-étude .....	48
<b>Tableau 3</b> - Description des schémas vaccinaux des patients de la sous-étude .....	49



## INTRODUCTION

### 1 Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

#### 1.1 Histoire

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine ou VIH, a été découvert pour la première fois en janvier 1983 par Luc Montagnier, Françoise Barré-Sinoussi et Jean-Claude Cherman de l'Institut Pasteur, soit 3 ans après que les premiers cas ont été détectés aux États-Unis. [1]

C'est un virus à l'origine d'une infection chronique pouvant évoluer, si non traitée par des antirétroviraux, jusqu'au SIDA ou Syndrome d'Immunodéficience Acquise. Le VIH provoque une altération immunitaire liée à la réplication virale, mesurée par la charge virale (ARN VIH), c'est-à-dire à la quantité de virus présent dans le sang, et par un ciblage des lymphocytes T CD4+ (CD4), qui sont des cellules essentielles du système immunitaire.

Lorsque ces CD4 descendent sous un seuil de 200/mm<sup>3</sup>, il y a un risque pour le patient de développer des maladies opportunistes, lors du stade SIDA, telles que la pneumocystose, la toxoplasmose, etc. [2]

Il existe 2 types de VIH : le VIH-1, identifié en 1983, qui est le plus courant, et le VIH-2, identifié plus tard, en 1986, qui se trouve essentiellement dans les régions d'Afrique Centrale et d'Afrique de l'Ouest. Ils dérivent tous les deux de virus présents chez le singe (Virus de l'Immunodéficience simienne ou SIV). [3], [4]

Le VIH se transmet par différentes voies :

- La voie sanguine via les blessures, les injections ou les transfusions.
- La voie sexuelle via contact au niveau des muqueuses (vaginale, buccale, anale, génitale).
- La voie materno-fœtale via une traversée de la barrière hémato-placentaire jusqu'au fœtus lors de la grossesse ou lors de l'accouchement ou via le lait maternel lors de l'allaitement. [4]

L'infection par le VIH se détecte de deux manières : soit par dépistage sanguin (ELISA), soit par un Test Rapide d'Orientation Diagnostique ou TROD.

#### 1.2 Épidémiologie

D'après le Bulletin de Santé Publique, publié en novembre 2023 par Santé Publique France, le nombre de nouveaux cas par an en France, en 2022, se comptait entre 4 200 et 5 700, ce qui représente une augmentation par rapport à 2020. En effet, en 2020, on comptait environ 4 900 nouveaux cas en France. Entre 2019 et 2020, en raison de l'épidémie de Covid-19, ce nombre avait baissé, résultats d'une diminution du nombre de dépistage. On estimerait à 250 000, le nombre de personnes vivant avec le VIH, dont 20 à 25 000 qui ne seraient pas au courant de leur séropositivité.

Parmi les nouveaux cas en 2022 en France, environ 54% sont des personnes hétérosexuelles, soit nées à l'étranger (38%), soit nées en France (16%), environ 41% sont des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), soit nés à l'étranger (14%), soit nés en France (27%), environ 2% sont des personnes trans contaminées par rapports sexuels, environ 1% sont des usagers de drogues injectables (UDI), et enfin, moins d'1% sont des enfants de moins de 15 ans qui ont principalement été contaminé via la voie materno-fœtale. [5]

### 1.3 Description

Le VIH est un virus de la famille des *Retroviridae* et du genre *Lentivirus*. Toutes les infections dues à un lentivirus, ont des points communs : un développement chronique de la maladie, une réplication virale persistante et une implication au niveau du système nerveux central.

C'est un virus enveloppé contenant une capsid, mesurant environ 100 nm de diamètre, et constitué d'une membrane lipoprotéique. Le génome du virus est composé de deux copies identiques d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive. Son génome code pour des protéines structurales et non structurales. L'un de ces gènes structuraux, est le gène *env*, qui code pour les glycoprotéines de l'enveloppe virale, la gp120 et la gp41. Leur formation en complexe trimérique leur permet de jouer un rôle dans la reconnaissance des récepteurs de surface.

La gp120 possède une affinité spécifique pour le récepteur CD4 exprimé notamment par les lymphocytes T CD4, ce qui fait que les cellules les exprimant (tels que les lymphocytes T, les macrophages, les cellules dendritiques, etc.) sont les cibles privilégiées du VIH. [6]

Le virus entraîne une baisse du taux des lymphocytes T CD4 chez les patients infectés non traités, ce qui fait qu'il est impératif de surveiller régulièrement leur taux chez ces patients.

#### Cycle de réplication :

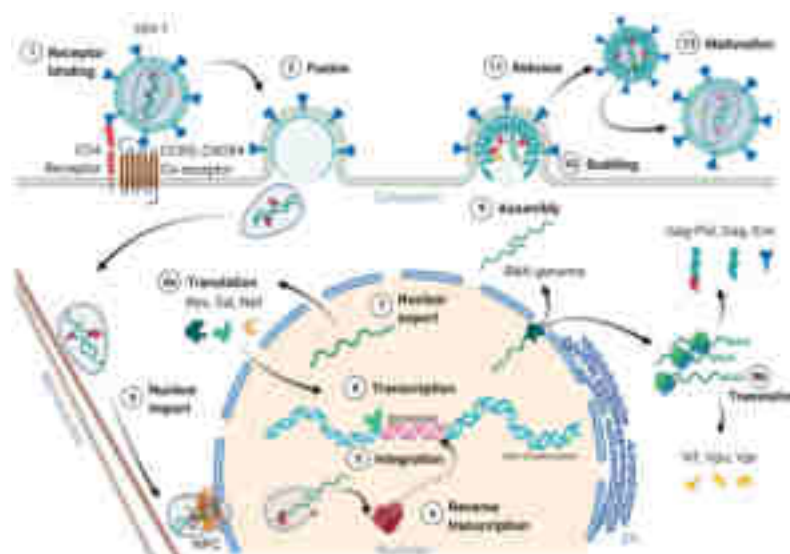


Figure 1 - Cycle de réplication du VIH [7]



Après la contamination, le virus va infecter les cellules exprimant les CD4. Il va se lier à la surface par sa gp120 reconnaissant le CD4 et un corécepteur, puis la gp41 va médier la fusion de la membrane du virion avec celle de la cellule. Ensuite, vient une étape de décapsidation, durant laquelle la capsid se délite tout en migrant vers le noyau. Durant cette décapsidation, l'ARN du virus subit une étape de transcription inverse, puis dans le noyau subit une étape d'intégration de l'ADN du virus dans le génome de la cellule hôte. La machinerie cellulaire va alors assurer la synthèse des protéines virales, puis ces protéines vont s'assembler avec l'ARN du virus qui vont bourgeonner à la membrane plasmique et sortir de la cellule en créant une nouvelle particule de VIH pour infecter d'autres cellules.

Cette production de nouveaux virions va être détectée par la mesure de la charge virale, et va s'accompagner d'une diminution progressive du nombre de CD4 non-infectés. En absence de traitement, les CD4 vont continuer à diminuer, ce qui va provoquer une baisse de l'immunité et rendre l'organisme vulnérable aux maladies opportunistes.

#### 1.4 Symptômes

L'infection par le VIH peut être décomposée en 4 phases :

##### La primo-infection :

Cette phase représente la phase d'invasion progressive de l'organisme par le virus, jusqu'à la colonisation totale des organes, tels que le tube digestif, les ganglions ou la rate. C'est une phase durant entre 3 et 6 mois post-infection, durant laquelle la réponse immunitaire adaptative va se mettre en place. Après un pic de charge virale et une chute du nombre de CD4 la réponse immunitaire va entraîner une baisse de la charge virale jusqu'à un niveau d'équilibre et une remontée du nombre de CD4. Durant la phase où la charge virale est élevée, le risque de transmission sera élevé également. Au moment de cette augmentation, le patient passe d'un statut de séronégatif, avec une charge virale faible, à séropositif, avec une charge virale suffisante pour être transmise. Cette étape s'appelle l'étape de séroconversion. Durant cette phase, des symptômes peu spécifiques peuvent se manifester, généralement entre 5 et 30 jours après l'exposition, tels que de la fièvre, de la fatigue, des malaises, des céphalées, des nausées et vomissements, des diarrhées, une perte de poids, etc. [4], [8]

##### La phase asymptomatique :

Cette phase dure en moyenne plusieurs années (environ 8 ans) et est souvent caractérisée par l'absence de symptômes. Cette phase est marquée par une baisse progressive du fonctionnement du système immunitaire, caractérisée par une chute régulière des CD4. [4], [8]

##### La phase d'accélération :

Cette phase est caractérisée par une réactivation de la réplication du virus, ce qui provoque une chute plus rapide des lymphocytes CD4. [4], [8]

## La phase SIDA :

Le Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis ou SIDA, est la phase terminale de l'infection par le VIH. Elle survient lorsque les défenses immunitaires ont tellement diminué que le patient devient sujet à des maladies opportunistes (cancers et infections listées par le Center of Diseases Control en 1993).

Un patient est dit atteint du SIDA lorsqu'on observe chez lui la survenue d'une maladie opportuniste.

Ce stade est mortel, sans traitement antirétroviral efficace, car les pathologies vont s'accumuler et attaquer les fonctions vitales du corps humain, alors que celui-ci est déjà affaibli. [4], [8]

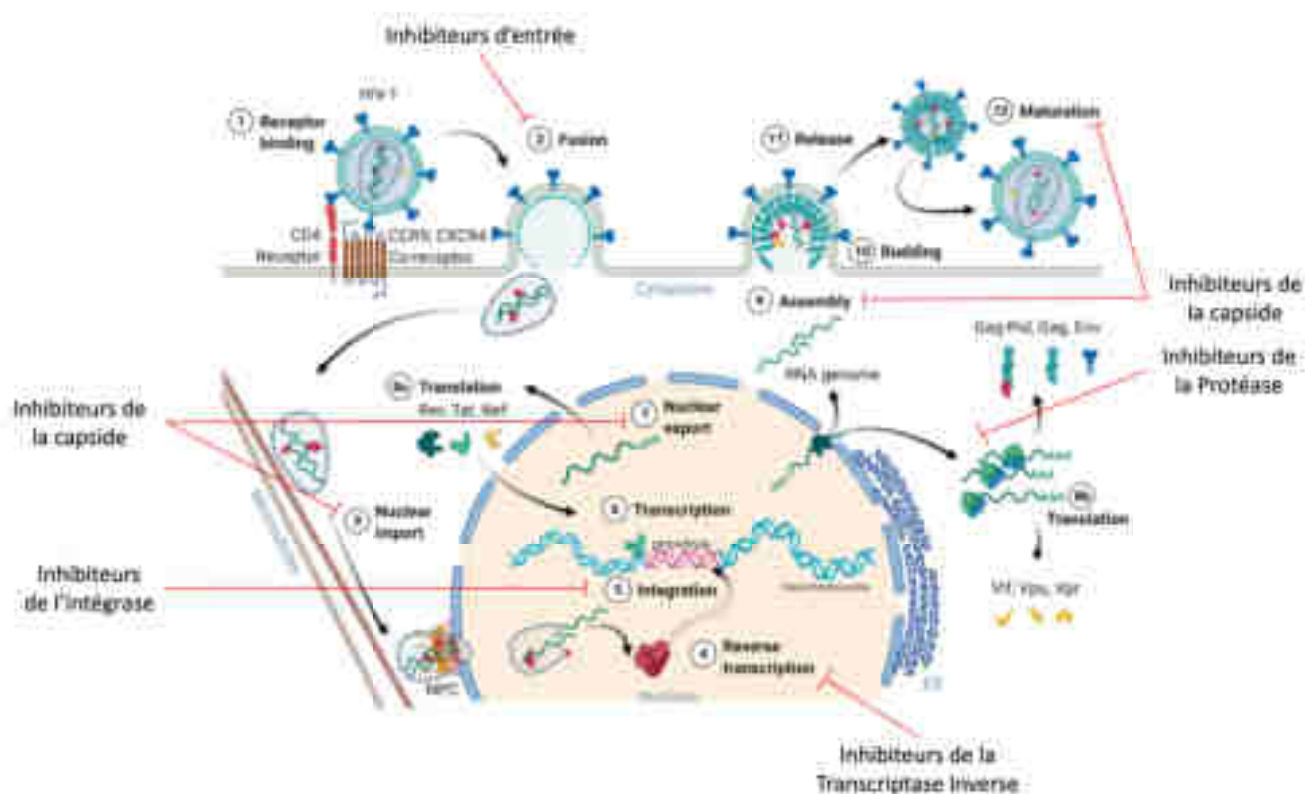
### 1.5 Traitement

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif, c'est à dire permettant d'éliminer définitivement le VIH de l'organisme. Les traitements antirétroviraux existants permettent de bloquer la multiplication du virus et de conserver un système immunitaire fonctionnel.

On compte de nombreuses molécules antirétrovirales, qui se divisent en plusieurs classes pharmacologiques, et qui agissent à différentes étapes du cycle du virus, agissant tous en pré-intégration. Ils permettent donc tous d'empêcher l'infection de nouvelles cellules. Leur objectif est d'atteindre et de maintenir une charge virale, ou un taux de virus dans le sang, inférieur à 50 copies/mL. Cela correspond à une charge virale dite "indétectable" qui est obtenue en moins de 6 mois après l'initiation du traitement. Ceci a deux conséquences : une normalisation de l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH et une annulation du risque de transmission du VIH, quelle que soit la voie. [9], [10]

Les différents types de traitements antirétroviraux (ARV) sont :

- Les Inhibiteurs Nucléosidiques (zidovudine, abacavir, lamivudine, emtricitabine, islatravir, ténofovir disoproxil fumarate et alafénamide) et Non Nucléosidiques (rilpivirine, etravirine, doravirine, névirapine et efavirenz) de la Transcriptase Inverse (INTI et INNTI), qui permettent d'arrêter la rétro-transcription de l'ARN en ADN pré-génomique.
- Les Inhibiteurs de l'Intégrase ou II (raltégravir, dolutégravir, bictégravir, caboltégravir et elvitégravir), qui bloquent l'intégration de l'ADN VIH dans celui de la cellule.
- Les Inhibiteurs de la Protéase ou IP (darunavir, atazanavir, lopianvir), qui stoppent la maturation des protéines virales.
- Les inhibiteurs d'entrée (maraviroc, fostemsavir, enfuvirtide), qui stoppent à différents niveaux les premières étapes d'entrée du virus dans la cellule, mais qui sont généralement utilisés en seconde intention.
- L'inhibiteur de la capsid (lenacapavir), qui bloque le cycle viral à différents étapes impliquant la capsid virale, mais qui est utilisé en seconde intention.



**Figure 2** - Sites d'action des traitements antirétroviraux

Ces traitements sont généralement prescrits en bi- ou trithérapies, associant plusieurs familles d'ARV, ce qui permet une prévention de la sélection de la résistance et une puissance suffisante pour stopper la réplication virale. En diminuant la charge virale, on diminue l'infection des CD4, ce qui leur permet à leur tour de ré-augmenter. Cependant, l'augmentation du nombre de CD4 est lente, et plusieurs années de traitement peuvent être nécessaires pour atteindre les valeurs normales. [11]

Depuis quelques années, le traitement des personnes vivant avec le VIH va en s'allégeant. En effet, initialement, il était nécessaire de prendre une trithérapie d'ARV tous les jours afin de lutter contre le virus et d'observer une charge virale indétectable. Une des possibilités pour alléger le traitement a été de passer d'une trithérapie à une bithérapie, qui s'est révélée tout aussi efficace. Plus récemment, l'essai ANRS QUATUOR a démontré qu'il était possible de suivre une trithérapie en prise continue sur 4 jours sur 7. [12] Certaines études ont été lancées pour observer s'il était possible de suivre une bithérapie en prise continue sur 4 jours sur 7, comme l'essai ANRS DUETTO, cependant, les résultats n'ont pas permis de conclure quant à une efficacité de cette administration. [13]

### 1.5.1 Traitement « Long acting » :

Depuis fin décembre 2021, de nouveaux traitements contre le VIH, dits « long acting », sont apparus sur le marché. C'est une combinaison de deux molécules, la rilpivirine (un INNTI) et le cabotégravir (un II), qui s'administrent par injection tous les deux mois. Ces deux molécules sont disponibles sous forme de comprimés et sous forme injectable. Les comprimés permettent une évaluation de la tolérance avant un

passage aux injectables, ainsi qu'une sécurité en cas d'oubli de doses injectable prévue pendant le traitement.

Ce traitement n'est pas un traitement de première intention. Pour passer à ce type de traitement, il est nécessaire que les patients soient traités par un traitement classique au préalable, et qu'ils présentent une charge virale indétectable depuis au moins 6 mois. De plus, il faut s'assurer que ces patients ne présentent pas de preuve de résistance actuelle ou antérieure, à l'une des molécules des familles des INNTI et des II. [14]

## 1.6 Prévention

Il existe plusieurs moyens de prévention de l'infection par le VIH. On peut noter l'utilisation du préservatif, ou dans le cas d'injection de drogue, l'utilisation de matériel injectable à usage unique.

### 1.6.1 Prophylaxie Pré-Exposition

Il existe aussi une prophylaxie pré-exposition ou PrEP, qui est une stratégie de prévention de l'infection par le VIH. Cette prophylaxie est indiquée pour les personnes qui n'ont pas le VIH et qui souhaitent prévenir une éventuelle contamination par le virus. La PrEP est un comprimé composé de deux antirétroviraux, l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil fumarate. Sa prise nécessite un suivi trimestriel des patients, car il faut régulièrement vérifier l'absence d'infection par le VIH ou par d'autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST), ainsi que l'absence de grossesse ou d'effets indésirables rénaux. [1]

### 1.6.2 Traitement Post-Exposition

Dans certaines situations, la prise d'un traitement post-exposition (TPE), un traitement d'urgence, peut être nécessaire après un risque de transmission avéré. Il est recommandé de prendre ce traitement dans les quatre premières heures après une situation à risque, cependant, il peut être pris jusqu'à 48 heures après. L'obtention de ce traitement d'une durée d'un mois se fait dans le service spécialisé, ou aux urgences. [1]

## 1.7 Vaccination

L'infection par le VIH rend les personnes infectées par le virus plus à risque de développer certaines infections notamment virales. Cela rend la vaccination importante dans cette population.

Tous les vaccins vivants atténués (varicelle, ROR, etc.) sont recommandés chez les patients sous traitement ARV et présentant une charge virale indétectable, ainsi qu'un taux de CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup> et dans certains cas, une absence de grossesse. Cependant, le vaccin BCG et le vaccin contre le zona restent tous deux contre-indiqués dans tous les cas.

Tous les vaccins inactivés (pneumocoque, hépatites, etc.) sont recommandés chez les patients sous traitement ARV ayant une charge virale indétectable et ayant un taux de CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup>, sauf le vaccin antigrippal, qui lui est recommandé tous les ans. [15]

Dès l'arrivée sur le marché des vaccins anti-SARS-CoV-2, les personnes vivant avec le VIH ont ainsi été une population prioritairement vaccinée. La réponse vaccinale dans cette population n'avait cependant pas été étudiée au préalable.

## 2 SARS-CoV-2

### 2.1 Histoire

Identifié début 2020, à Wuhan, en Chine, le SARS-CoV-2 est un virus provoquant une infection respiratoire, et responsable de la pandémie de COVID-19. Sa transmission à l'homme aurait débuté fin 2019, en Chine. [16]

Le SARS-CoV-2 est un virus qui se transmet de quatre manières :

- Par la projection de sécrétions salivaires d'une personne contaminée, à cause de la toux, d'éternuements, ou en parlant si le port du masque n'est pas respecté.
- Par contact direct avec une personne contaminée, suite à des embrassades par exemple. La contamination d'une personne saine se fait par le port des mains à la bouche.
- Par contact indirect, via des objets ou surfaces contaminées. La contamination d'une personne saine se fait par le port des mains à la bouche.
- Par l'air. [16]

### 2.2 Épidémiologie

D'après le service de suivi des chiffres clé et de l'évolution de la Covid-19 de Santé Publique France, on comptabilisait environ 150 000 morts de la Covid-19 en France, depuis la découverte du virus, en mai 2023.

On comptabilisait aussi environ 54,7 millions de personnes ayant reçu une première dose de vaccin, ce qui représente 80,6% de la population française, ainsi que qu'environ 53,8 millions de personnes ayant reçu une deuxième dose de vaccin, ce qui représente 79,2% de la population française. 41 millions de personnes ont aussi reçu une dose du premier rappel, ce qui représente 60,5% de la population, et seulement 10,2 millions ont reçu une dose du deuxième rappel, soit 15% de la population. Au contraire, 19,4% de la population n'était pas vaccinée contre le virus.

La même année, environ 664 millions de personnes ont été contaminées par le virus dans le monde. [17]

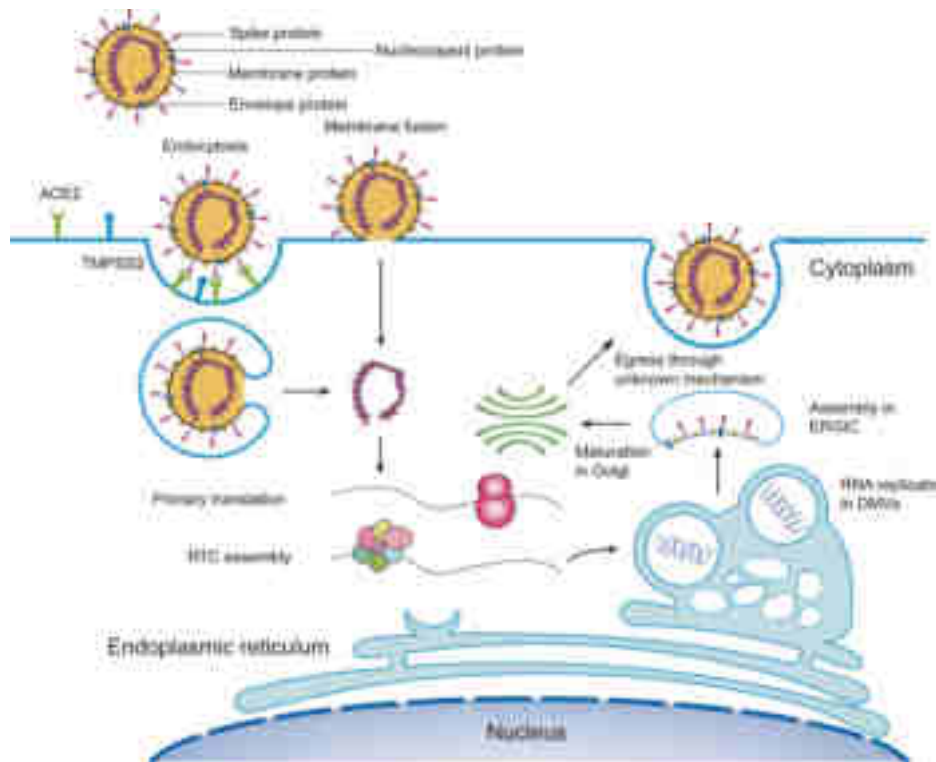
### 2.3 Fonctionnement

Le SARS-CoV-2 est un virus de la famille des *Coronaviridae*, qui comprend 11 virus pouvant toucher les humains.

Tout comme le reste de sa famille, c'est un virus à ARN simple brin, enveloppé. Son génome contient 15 gènes, dont 4 d'entre eux codent pour des protéines de structure : une protéine de surface, nommée protéine S ou Spike, une protéine de membrane, une protéine d'enveloppe et une protéine de nucléocapside.

Le virus est sujet à de nombreuses mutations, qui sont apparues au fur-et-à-mesure de sa circulation. [16], [18]

## Cycle de réplication :



**Figure 3** - Cycle de réplication du SARS-CoV-2 [19]

Une fois qu'il a infecté le corps d'un patient, le virus va se lier au récepteur ACE2 (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2, récepteur exprimé à la surface des cellules des voies respiratoires), grâce à la région RBD (*Receptor Binding Domain*) de la protéine Spike. Le co-récepteur TMPRSS2 va ensuite permettre au virus de pénétrer dans la cellule. Le virus va ensuite libérer son matériel génétique, et l'ARN viral va être traduit en une longue chaîne protéique, qui va être découpée en plusieurs protéines virales qui vont permettre de synthétiser de nouveau virus, capable d'infecter de nouvelles cellules. [16]

### 2.4 Variants

Il existe actuellement beaucoup de variants connus au SARS-CoV-2 et de nouveaux apparaissent régulièrement. Les différents variants sont classés dans deux catégories : les variants préoccupants (VOC), qui sont nommés selon l'alphabet grec, tels que les variants Alpha, Bêta, Gamma, Delta et Omicron, et les variants à suivre (VOI), qui ne démontrent pas forcément d'impact sur la santé publique. [20]

Ici, nous allons nous intéresser uniquement aux variants Delta et Omicron, qui sont ceux analysés dans la suite de cette thèse.

Le variant Delta (B.1.617.2) a été découvert en décembre 2020, en Inde. Il s'est très rapidement répandu dans d'autres pays, grâce à sa capacité d'invasion du système immunitaire de l'hôte. Le variant Delta possède 23 mutations, par rapport au premier variant identifié, le variant Alpha. Sur toutes les mutations, 12 se trouvent dans la protéine Spike. Plus il y a de mutations sur la protéine Spike, plus il est difficile pour

le système immunitaire de l'hôte de la reconnaître, et donc, plus il est difficile pour les anticorps de neutraliser le virus. Cela permet ainsi une meilleure infection des cellules humaines par le virus. Les symptômes observés chez les patients infectés par ce variant sont similaires à ceux du variant Alpha. Cependant, les patients sont plus rapidement malades et la charge virale est plus importante qu'avec le premier variant. Une faible résistance aux vaccins anti-SARS-CoV-2 a aussi été observé. [21]

Le variant Omicron (B.1.1.529) a été identifié en novembre 2021, en Afrique du Sud et au Botswana. C'est l'un des variants qui possède le plus de mutations. Sa capacité de transmission et son habilité à éviter le système immunitaire de l'hôte sont plus élevés que chez les variants précédents. La variant Omicron présente 3 lignées :

- BA.1, qui était initialement la souche la plus répandue dans le monde.
- BA.2, qui a remplacé la souche BA.1 dans de nombreux pays, tels que le Danemark, le Népal et les Philippines.
- BA.3, qui se transmet très peu, et qui ne présente donc que très peu de cas.

Chacune des souches présente de nombreuses mutations : BA.1 présente 60 mutations (dont 38 sont situées dans la protéines Spike, 1 dans la protéine d'enveloppe, 2 dans la protéine membranaire et 6 dans la protéine de la nucléocapside) et BA.2 présente 57 mutations (dont 31 sont situées dans la protéines Spike). Certaines mutations sont communes aux différents lignages, et certaines sont même communes à d'autres variants identifiés.

Le variant Omicron possède un processus d'infection similaire aux autres variants, mais est plus contagieux. Cependant, ce variant est moins sévère que les précédents. En effet, il présente une charge virale moins élevée, ainsi que des dommages pulmonaires et une mortalité moins importants.

Une diminution de l'efficacité des vaccins anti-SARS-CoV-2 a aussi été observé pour ce variant. Elle est plus importante encore que celle observée pour le variant Delta. [22]

## 2.5 Prévention

La prévention de transmission du virus SARS-CoV-2 passe principalement par le port de masque, permettant de diminuer le risque de contamination, ainsi que par le respect des gestes barrières. Afin de prévenir la transmission du virus par contact physique, certains gestes sont à adopter, comme se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon, ou avec un gel hydroalcoolique, préférer les mouchoirs à usage unique et les jeter après utilisation, éviter les salutations par bises ou serrage de mains, et tousser et éternuer dans le pli du coude.

De plus, observer une distanciation physique entre les personnes, permet aussi de réduire les risques de contaminations par l'air.



Bien aérer les pièces, régulièrement dans une journée, est aussi un geste barrière permettant de diminuer l'impact du virus dans des espaces confinés. [23], [24], [25]

Le 22 octobre 2022, une application, nommée TousAntiCovid, a vu le jour. C'est une application lancée par le gouvernement français, qui a permis aux utilisateurs, au cours de la pandémie, d'alerter et d'être alerté dans le cas où ils auraient été en contact avec une personne ayant développé la Covid.

Cette application utilisait le signal Bluetooth des téléphones, afin de détecter les autres téléphones à proximité, et ainsi d'établir que des personnes s'étaient croisées à moins de 2 mètres, pendant au moins 5 minutes.

Ensuite, avec le temps, de nouvelles fonctionnalités se sont ajoutées à l'application, telles que la possibilité d'y ajouter les certificats de vaccination et de tests, qui ont été utiles pendant un temps lorsque voyager était nécessaire.

Le 25 janvier 2023, en raison de la baisse d'incidence du virus, et donc de l'amélioration de la situation, cette application a été désactivée.

## 2.6 Symptômes

Les symptômes déclenchés par le virus à l'origine de la Covid-19, diffèrent en fonction des personnes. En effet, chez certains patients, le SARS-CoV-2 ne déclenche aucun symptôme, alors que chez d'autres, les symptômes sont modérés et correspondent à ceux d'une grippe. Chez d'autres encore, comme les personnes âgées de plus de 75 ans ou atteintes de maladies chroniques, le virus déclenche des symptômes sévères.

Les symptômes classiques d'une infection par le SARS-CoV-2 ressemblent à ceux de toute infection respiratoire aiguë, telles que la grippe saisonnière. Ces symptômes sont principalement la fatigue, la toux, la fièvre, ainsi que des difficultés à respirer. A ces symptômes s'ajoutent des courbatures, des maux de gorge et des écoulements nasaux.

Certains autres symptômes, plus spécifiques de cette maladie, ont été observés tout au long de la pandémie. Dans ces symptômes, on va trouver la perte de goût et d'odorat. Les cas les plus sévères ont parfois entraîné l'hospitalisation des patients suite à des difficultés d'oxygénation du sang. Certains ont même dû être mis dans des comas artificiels et être intubés afin de permettre au corps de récupérer au mieux. [16]

## 2.7 Diagnostic

Il existe deux méthodes pour diagnostiquer la Covid sur frottis nasopharyngé :

- Les tests RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*), qui recherchent la présence de l'ARN du virus, se réalisent dans un laboratoire de biologie médicale par prélèvement naso-pharyngé, et nécessitent d'attendre plusieurs heures pour obtenir un résultat.

- Les tests antigéniques, qui recherchent la présence d'antigènes présent à la surface du virus, se réalisent par un professionnel de santé, et nécessitent d'attendre seulement quelques minutes pour obtenir un résultat.

Le test RT-PCR reste le test le plus fiable, car il permet de détecter le virus même avec de faibles quantités. Cependant, l'attente pour le résultat est plus longue, contrairement à un test antigénique qui permet une réponse plus rapide.

Il existe aussi des autotests rapides, à faire par soi-même, en vente libre en pharmacie, qui par introduction d'un écouvillon dans le nez, permet de détecter le virus, cependant avec moins d'efficacité qu'un test RT-PCR. Dans le cas d'un résultat positif, il était nécessaire de confirmer le diagnostic par un test RT-PCR. [23], [26]

## 2.8 Traitements

Les traitements de la Covid-19 visent principalement à corriger les symptômes de la maladie.

Cependant, plusieurs traitements des familles des antiviraux et des anticorps monoclonaux, ont démontré une efficacité et peuvent ainsi être utilisés chez les personnes à risque de développer une forme grave.

Dans la famille des antiviraux, on compte 2 médicaments possibles : le Paxlovid® (une association entre nirmatrelvir et ritonavir), en première intention, et le Veklury® (remdésivir), en cas de contre-indication du Paxlovid®.

Dans la famille des anticorps monoclonaux, on compte aussi 2 médicaments possibles, mais dont l'utilisation n'est plus recommandée, car ils ne sont plus efficaces sur variants apparus après le variant Omicron. [27]

## 2.9 Vaccination

### Vaccins :

Afin d'agir contre la pandémie de SARS-CoV-2, des vaccins ont été mis en place depuis le début de l'année 2021. Dans la liste des vaccins autorisés en France, on va trouver différents types de vaccins :

- Les vaccins dits « à ARN messager », tels que le Comirnaty® ou BNT162b2 des laboratoires Pfizer/BioNTech et le Spikevax® ou mRNA-1273 des laboratoires Moderna.
- Les vaccins à ADN recombinant, tels que le Vaxzevria® ou ChAdOx1 nCoV-19 des laboratoires AstraZeneca et le Jcovden® ou Ad26.COV2.S des laboratoires Janssen.
- Les vaccins protéiques recombinants, avec adjuvant contrairement à ceux produits avant, qui ont rejoint le marché plus tard que les précédents, tels que le Nuvaxovid® ou NVX-CoV2373 des laboratoires Novavax et le Vidprevtyn Beta® des laboratoires Sanofi et GSK.

Les vaccins dits « à ARN messenger » représentent une nouvelle technologie, utilisée suite à la découverte du virus responsable de la pandémie, et qui consistent à amener les cellules du corps humain à fabriquer par elles-mêmes l'un des composants du virus en introduisant un ARN messenger codant pour ce composant. Cette catégorie de vaccin est plus rapide et facile à produire, cependant, ils restent fragiles et nécessitent d'être conservés au froid. Ils sont utilisés pour prévenir les formes graves de la maladie, ainsi que pour diminuer la transmission du virus. Ils sont aussi adaptés aux différents variants.

Les vaccins à ADN recombinant codent pour une glycoprotéine du SARS-CoV-2, la protéine S ou Spike. Ils ont démontré une efficacité pour lutter contre les formes graves de Covid-19, même si elle est moindre que celle des vaccins dits « à ARN messenger ». Leur efficacité est aussi diminuée dans les cas d'une infection par un variant.

Les vaccins protéiques recombinants sont utilisés en primovaccination pour prévenir la Covid-19, dans le cas du vaccin Nuvaxovid® et en rappel pour des patients ayant déjà reçu un autre vaccin contre le virus, dans le cas du Vidprevtyn Beta®. Ces vaccins ne seront pas détaillés dans la suite, car ils sont apparus après la fin de l'étude SeCoVIHA, utilisée pour rédiger ce mémoire. [28], [29], [30]

Pour être considérée comme efficace, la vaccination nécessite deux injections initiales, suivies d'une troisième dose, injectée entre 3 et 5 mois après la deuxième dose, et qui est indispensable pour une immunité durable. Une quatrième dose est recommandée, au moins 6 mois après la troisième dose, chez les personnes âgées de plus de 60 ans, ainsi que chez les personnes à risque de forme sévère. [28]

### 3 Réponse vaccinale anti-SARS-CoV-2

La découverte d'un nouveau virus, le SARS-CoV-2, et son développement en pandémie, a nécessité une intervention rapide dans la recherche de vaccins permettant de lutter contre la Covid-19. La recherche d'un vaccin efficace a débuté dès la découverte de la séquence du génome du virus. Les essais cliniques ont ensuite très vite débuté à leur tour, puis enfin l'approbation des vaccins. La vitesse entre le début des recherches et la mise sur le marché des vaccins montre l'urgence de la situation à ce moment-là.

#### 3.1 Mécanismes d'action des vaccins

##### Vaccins à ARN messagers :

Les vaccins à ARN messagers ont commencé à être développés dans les années 1990, et ont montré des résultats prometteurs contre certains virus. Ils sont simples à synthétiser et à produire, restent stables et possèdent de bons profils d'immunogénicité et de sécurité.

Ce sont des vaccins qui possèdent une efficacité très importante, de l'ordre de 90 à 95%, et peuvent être administrés à des personnes immunodéficientes, sans qu'il n'y ait de risque. L'efficacité des vaccins Comirnaty® et Spikevax® leur a permis d'obtenir rapidement une AMM européenne.

Ils sont composés d'un ARN messenger qui code pour la protéine Spike du SARS-CoV-2 enveloppée par une couche lipidique constituée de liposomes ou de nanoparticules. Cela permet ainsi la fusion avec la cellule cible, ainsi que l'entrée de l'ARNm dans son cytoplasme. Cela permet aussi de protéger l'ARN messenger des enzymes de dégradation. Dans la cellule, l'ARNm va être traduit en protéine par les ribosomes. Cette protéine va pouvoir être exprimée à la surface de la cellule, et ainsi stimuler la réponse immunitaire. [31]

##### Vaccins à vecteurs viraux :

Les vaccins à vecteurs viraux sont eux aussi simples à synthétiser, car ils utilisent des virus non pathogènes pour l'homme, tel que le virus de la stomatite vésiculaire (VSV) ou encore un adénovirus humain ou du chimpanzé. Le vaccin Vaxzevria® est formulé à partir du vecteur ChAdOx1, un adénovirus du chimpanzé, et le vaccin Jcovden® est formulé à partir du vecteur Ad26, un adénovirus humain de type 26. Dans le génome de ce virus, est inséré un gène qui code pour la protéine S du SARS-CoV-2. Les vaccins contre le SARS-CoV-2 ayant reçu une AMM en Europe, sont des vaccins dits « non répliquatifs », car ils n'ont pas la capacité de se multiplier.

L'efficacité des vaccins à vecteurs viraux est moindre que celle des vaccins à ARN messagers. En effet, pour le Vaxzevria®, l'efficacité a été évaluée à 70,4% après deux doses selon les essais cliniques. Pour le Jcovden®, l'efficacité est évaluée à 66,9%, 14 jours après l'unique injection de ce vaccin.

Cependant, ils sont immunogènes, et si le patient possède une immunité contre le vecteur, cela peut diminuer l'efficacité du vaccin. De plus, ils nécessitent au moins l'administration de deux doses pour être efficace, donc il faut beaucoup plus de temps pour immuniser une personne.

De plus, le Vaxzevria® et le Jcovden® ont tous les deux montré des effets indésirables, tels que des complications thrombo-hémorragiques, même s'ils étaient très rares, et des risques de phlébite et d'embolie pulmonaire, eux plus fréquent. [31]

### 3.2 Immunocompétents

L'efficacité des vaccins a été évaluée lors des essais cliniques par lesquels chacun des vaccins est passé.

En plus des essais cliniques, certaines études sur les vaccins ont continué, même après l'obtention de l'AMM. En effet, elles ont permis de faire des observations en vie réelle, sur toute la population, et surtout sur des types de patients qui avaient été exclus des essais cliniques de phase 3, tels que les femmes enceintes, les personnes immunodéprimés ou encore les personnes âgées. Elles ont aussi permis d'observer l'efficacité des vaccins face aux différents variants.

**Tableau 1** - Description des principales études sur les vaccins ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, mRNA-1273 et Ad26.COVS.2, dirigés contre le SARS-CoV-2 [32], [33], [34], [35]

Noms des vaccins	Vaxzevria® ChAdOx1 nCoV-19	Spikevax® mRNA-1273	Comirnaty® BNT162b2	JCOVDEN® Ad26.COVS.2
Laboratoires	AstraZeneca	Moderna	Pfizer-BioNTech	Janssen
N° Clinical Trial	NCT04516746	NCT04470427	NCT04368728	NCT04505722
Type d'étude	Interventionnelle			
Nombre de participants	32 459	30 000	47 079	44 325
Allocation	Randomisé			
Modèle d'intervention	Affectation parallèle (les participants sont assignés à une ou plusieurs groupes en parallèle pour la durée de l'étude)			
Masque	Double aveugle			
Bras d'intervention	<p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>AZD1222</u> : environ 20 000 participants</li> <li>- <u>Placebo</u> : environ 10 000 participants</li> </ul>	<p>3 parties :</p> <p><u>Partie A</u> : deux injections à J1 et J29</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mRNA-1273 (injection de 100 µg)</li> <li>- Placebo</li> </ul> <p><u>Partie B</u> : les participants du groupe placebo peuvent recevoir des injections de 100 µg de mRNA-1273 à J1 et J29</p> <p><u>Partie C</u> : les participants peuvent choisir de recevoir une dose booster de 50 µg de mRNA-1273 à J1</p>	<p>5 groupes :</p> <p><u>≥ 12 ans</u> : 2 doses 30 µg de BNT162b2</p> <p><u>18-55 ans</u> : 2 doses</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BNT162b1 : 10, 20, 30 ou 100 µg</li> <li>- BNT162b2 : 10, 20 ou 30 µg</li> </ul> <p><u>65-85 ans</u> : 2 doses</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BNT162b1 : 10, 20 ou 30 µg</li> <li>- BNT162b2 : 10, 20 ou 30 µg</li> </ul> <p><u>Placebo</u> : peuvent ensuite recevoir le vaccin BNT162b2</p> <p><u>Groupes Booster</u> : 1 dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BNT162b2 : 30 µg (participants phase 1)</li> <li>- BNT162b2 : 30 µg (participants phase 3)</li> <li>- BNT162b2SA : 30 µg (participants phase 3)</li> <li>- BNT162b2SA : 30 µg (participants naïfs)</li> <li>- BNT162b2 : 5 µg (participants phase 3)</li> <li>- BNT162b2 : 10 µg (participants phase 3)</li> </ul>	<p>2 groupes :</p> <p><u>Ad26.COVS.2</u> : injection à J1, puis 1 an après.</p> <p><u>Placebo</u> : injection à J1. A M6 injection d'une dose de Ad26.COVS.2 puis un an après d'une dose booster.</p>
Critères d'exclusion (incluant le VIH)	État d'immunosuppression ou immunodéficience suspecté ou confirmé	État d'immunosuppression ou immunodéficience	État d'immunosuppression ou immunodéficience	Maladie aiguë cliniquement significative

### ChAdOx1 nCoV-19 :

L'article de A.R. Falsey et al., publié en septembre 2021, sur la sécurité et l'efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19, est un article regroupant les résultats de l'étude NCT04516746.

Il fait état d'une efficacité estimée à 74,0% (IC à 95% [65,3 ; 80,5]) dans la prévention de la Covid-19, dans la population globale et d'une efficacité estimée à 83,5% (IC à 95% [54,2 ; 94,1]), chez les personnes de 65 ans et plus.

En effet, 8 cas graves de Covid-19 ont été observés dans le groupe placebo, contre 0 dans le groupe vaccin.

Il a été observé qu'après une première dose, les anticorps neutralisants ont augmenté, et qu'après la deuxième dose, ils ont encore augmenté.

C'est un vaccin qui, d'après cette étude, est considéré comme sûr et efficace, dans tous les groupes de populations, dans un but de prévention de formes graves de Covid-19. [36]

Cependant, rapidement après la mise sur le marché de ce vaccin, des effets indésirables, comme des risques de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et de thrombose veineuse cérébrale (TVC), ont été observées chez les moins de 55 ans, entraînant la mise en place de recommandations particulières de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant son utilisation. [37]

### mRNA-1273 :

L'article de L.R. Baden et al., publié en décembre 2020, sur l'efficacité et la sécurité du vaccin mRNA-1273, est un article regroupant les résultats de l'étude NCT04470427.

Il fait état d'une efficacité de 94,1% (IC à 95% [89,3 ; 96,8]) dans la prévention de la Covid-19.

En effet, 185 cas de Covid-19 ont été observés dans le groupe placebo, contre 11 dans le groupe vaccin. De plus, 30 participants, tous du groupe placebo, ont aussi développé une forme grave de Covid-19, et l'un des patients est décédé.

Peu d'effets indésirables ont été observés lors de l'injection, ce qui indique que le vaccin est sûr. [38]

### BNT162b2 :

L'article de Fernando P. Polack et al., publié en décembre 2020, sur la sécurité et l'efficacité du vaccin BNT162b2, est un article regroupant les résultats de l'étude NCT04368728.

Il fait état d'une efficacité de 95% (IC à 95% [90,3 ; 97,6]) dans la prévention de la Covid-19, après deux injections, et pour les personnes âgées d'au moins 16 ans.

En effet, après la première dose de vaccin, 10 cas de Covid-19 sévère ont été observés, dont 9 qui faisaient partie du groupe placebo, et 1 du groupe BNT162b2. Au moins 7 jours après la deuxième dose de vaccin, 162 cas de Covid-19 ont été observés dans le groupe placebo, contre 8 dans le groupe BNT162b2.

De plus, l'efficacité observée de ce vaccin était similaire, quel que soit le groupe (âge, sexe, ethnie, etc.). Et l'incidence d'effets secondaires était considérée comme faible dans les groupes placebo et vaccin, ce qui le rend sûr d'utilisation. [39]

Cependant, l'article de S.J. Thomas et al., publié en septembre 2021, sur la sécurité et l'efficacité du vaccin BNT162b2 après 6 mois, indique que même si l'apparition d'effets indésirables reste limitée, l'efficacité du vaccin baisse à 91,3% (IC à 95% [89,0 ; 93,2]). Cela indique qu'il y a une diminution progressive de l'efficacité du vaccin, même si celle-ci reste correcte après 6 mois, et que le BNT162b2 reste tout de même efficace dans la prévention des formes graves de Covid-19. [40]

#### Ad26.COV2.S :

L'article de J. Sadoff et al., publié en avril 2021, sur la sécurité et l'efficacité d'une dose unique d'Ad26.COV2.S, est un article regroupant les résultats de l'étude NCT04505722.

L'efficacité observée est de 66,9% (IC à 95% [59,0 ; 73,4]), 14 jours après administration et de 66,1% (IC à 95% [55,0 ; 74,8]), 28 jours après administration.

L'étude a compté 5 morts appartenant au groupe placebo suite à une infection par le SARS-COV-2.

En conclusion, le vaccin est efficace pour protéger contre les formes graves de Covid-19, et la faible apparition d'effets indésirables le rend aussi sûr d'utilisation. [41]

#### Limites :

Comme indiqué dans le **Tableau 1**, la majorité des études exclue les patients immunodéprimés, dont peuvent faire partie les personnes vivant avec le VIH, alors qu'ils sont potentiellement plus susceptibles de présenter de moins bonnes réponses vaccinales, ainsi que plus susceptibles de développer des formes sévères de Covid-19.

### 3.3 Immunodéprimés

#### 3.3.1 Définitions

L'immunodépression est définie comme l'état d'une personne dont le système immunitaire est amoindri, ce qui la rend plus susceptible de développer des infections.

Les causes de cette immunodépression sont multiples. Il en existe deux types :

- les déficits immunitaires primitifs, catégorie dans laquelle s'intègrent les immunodépressions héréditaires.
- les déficits immunitaires secondaires, catégorie dans laquelle s'intègrent les immunodépressions acquises, telles la greffe d'organe solide, la greffe de moelle osseuse, l'infection par le VIH, les traitements immunosuppresseurs, etc.



### 3.3.2 Vaccination

Afin d'éviter le développement de certaines infections, des vaccins sont recommandés chez les patients immunodéprimés, comme les vaccins inactivés, car il n'y a aucun risque de transmission de la maladie. Cependant, d'autres vaccins sont formellement contre-indiqués chez certains immunodéprimés, comme les vaccins vivants, car malgré l'atténuation du virus ou de la bactérie, le système immunitaire n'est possiblement pas à même de se défendre, ce qui augmente considérablement le risque de développer la maladie contre laquelle on cherchait à vacciner le patient.

Cependant, les recommandations peuvent varier en fonction du type d'immunodépression ou de l'état de la fonction immunitaire.

Avec l'apparition du SARS-CoV-2 et la découverte de nombreux vaccins dirigés contre ce virus, il est normal de se questionner sur l'efficacité de ces vaccins chez des personnes immunodéprimées.

Pour ce faire, des études ont été menées tout au long de la pandémie, afin d'observer l'efficacité et la sécurité des différents vaccins, à chaque injection. Les vaccins les plus étudiés sont le BNT162b2 (Comirnaty®), le mRNA-1273 (Spikevax®) et le ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria®). Plus exceptionnellement, les vaccins Jcovden® et CoronaVac® sont aussi étudiés.

### 3.3.3 Efficacité

Ces différentes études, menées sur différents types d'immunodépressions, ont montré que la réponse aux vaccins dépend de chaque pathologie, des traitements, et des facteurs de risques individuels. De plus, toutes les études concluent quant au rôle majeur de la baisse du système immunitaire dans la réponse vaccinale.

Ces études ont montré des réponses immunitaires assez faibles, après vaccination, chez les personnes atteintes de cancers, de rhumatologies, d'hémopathie maligne, de déficits immunitaires primitifs, mais aussi chez les personnes transplantées d'organes solides. Cependant, les réponses immunitaires des patients insuffisants rénaux, et des personnes vivant avec le VIH, se sont révélées être similaires à celles de la population générale.

#### Autres type d'immunodépression :

Les taux de séroconversion, donc d'apparition d'anticorps dans le sang, sont décrits comme faibles chez la plupart des patients immunodéprimés.

Un article de Susan DeWolf et al., publié en octobre 2022, avec pour titre « *SARS-CoV-2 in immunocompromised individuals* », et rassemblant plusieurs recherches ayant observé les taux de séroconversion chez des patients atteints d'hémopathies malignes, des patients atteints de cancers solides et des patients transplantés d'organes solides, indique qu'après la première dose, les taux de séroconversion chez les patients atteints d'hémopathies malignes ne sont que de 18 à 25%. Après la deuxième dose, ils

passent à 59%. Les observations montrent aussi qu'après la deuxième dose, les taux de séroconversion sont de 85% chez les patients atteints de cancers solides. De plus, chez les patients transplantés d'organes solides, seulement 54% présentent un taux d'anticorps détectable à une médiane de 29 jours post-deuxième dose. [42]

Un autre article de revue, nommé « *Insights from early clinical trials assessing response to mRNA SARS-CoV-2 vaccination in immunocompromised patients* », de Frédéric Baron et al. et publié en mars 2022, a observé des patients transplantés d'organes solides (notamment de greffés rénaux) et de patients dialysés, et a estimé que 54% des transplantés d'organes solides présentent une séroconversion après environ 4 semaines post-deuxième dose. Ils ont comparé les taux de séroconversion post-première et post-deuxième doses des patients greffés rénaux et des patients dialysés, à ceux de patients sains. Post-première dose, les patients sains présentaient un taux de séroconversion de 96% alors que pour les patients greffés rénaux et les patients dialysés, présentaient des taux de séroconversion de 8% et 62% respectivement. Post-deuxième dose, ils étaient de 99% chez les patients sains et de 48% et 95% chez les patients greffés rénaux et chez les patients dialysés. Dans cette étude, les facteurs associés à une absence ou une plus faible séroconversion sont :

- le traitement par des immunosuppresseurs et l'administration de BNT162b2 (par rapport au mRNA-1273) pour les patients dialysés,
- un âge avancé (plus de 60 ans à la vaccination), un temps court depuis la greffe (moins de 3 ans) et l'administration de BNT162b2 (par rapport au mRNA-1273) pour les greffés rénaux. [43]

Une autre étude, « *Efficacy of Covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis* » d'Ainsley Ryan Yan Bin Lee et al., et publié en janvier 2022, a cherché à comparer les taux de séroconversion chez les différents types d'immunodéprimés. Ils ont déterminé que les patients atteints de cancers solides sont ceux présentant de meilleurs taux de séroconversion, suivis par les patients atteints de maladies inflammatoires à médiation immunitaire, puis par les patients atteints de cancers hématologiques. Finalement, les patients greffés sont ceux qui présentent les taux de séroconversion les plus faibles.

Quel que soit le type d'immunodépression, les taux de séroconversion augmentent significativement entre la première et la deuxième dose de vaccin, sauf chez la majorité des patients greffés, chez qui ils restent réduits même après la deuxième dose. [44]

Une étude de Tammy Hod et al., « *Humoral response of renal transplant recipients to the BNT162b2 SARS-CoV-2 mRNA vaccine using both RBD IgG and neutralizing antibodies* », publiée en novembre 2021 et menée chez les greffés rénaux, a observé que seulement 42 des 120 participants greffés (35%) avaient développé des anticorps neutralisants après 2 doses de BNT162b2, contre 197 des 202 participants sains (97,5%). Aussi, seuls 52 des 120 patients greffés (43,4%) présentaient des anticorps anti-RBD détectables,

contre 199 des 202 participants sains (98,5%). La réponse humorale était donc significativement réduite chez les participants immunodéprimés par rapport aux patients sains. [45]

Un article de recherche, « *Evolution of humoral and cellular responses in SARS-CoV-2 mRNA vaccinated immunocompromised patients* », de Matthijs Oyaert et publié en mars 2022, a observé que 10 à 14 jours post-deuxième dose de vaccins, seuls 94,5% des patients atteints de déficits immunitaires primaires, 50% des patients atteints de rhumatologies et 48% des patients atteints de neuropathies, présentaient des anticorps. De plus, 3 mois post-deuxième dose, seulement 89,1% des patients atteints de déficits immunitaires primaires, 52,4% des patients atteints de rhumatologie et 50% des atteints de neuropathies, ont développé des anticorps.

Dans les autres groupes d'immunodéprimés, la réponse cellulaire était plus faible chez les patients atteints de déficits immunitaires primaires et chez les patients atteints de rhumatologie, et était plus élevé chez les patients atteints de neuropathies. [46]

Finalement, une dernière étude, « *Immunological and clinical efficacy of Covid-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review* », de Simon Galmiche et al. et publié en septembre 2021, a observé l'immunogénicité, c'est-à-dire la capacité d'un antigène à provoquer une réponse immunitaire, des vaccins chez les personnes immunodéprimées, et a démontré que cette immunogénicité était inférieure chez les patients immunodéprimés par rapport aux patients immunocompétents. Dans cette étude, ils ont aussi observé une absence de réponse chez la plupart des immunodéprimés. Cette non-réponse varie en fonction des pathologies. En effet, il est plus élevé chez des patients transplantés d'organes solides (particulièrement chez les patients greffés rénaux et pulmonaires) et chez des patients atteints d'hémopathies malignes (notamment chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique), et il est plus faible chez des patients atteints de cancer. Cela souligne donc que les patients greffés et ceux atteints d'hémopathies malignes répondent moins bien aux vaccins. [47]

## VIH :

Plusieurs études ont inclus des personnes vivant avec le VIH. Elles ont toutes la même conclusion : les réponses aux vaccins des personnes vivant avec le VIH étaient similaires à celles observées dans la population générale. Elles ont aussi observé que lorsque l'infection par le VIH est avancée, ou que les CD4 ne sont pas normaux, la réponse à la vaccination est plus faible, car les CD4 jouent un rôle très important dans l'orchestration de la réponse humorale.

Dans l'article de recherche de Matthijs Oyaert et al., publié en mars 2022 et cité précédemment, des anticorps détectables ont été observé 10 à 14 jours, puis 3 mois, après la deuxième dose de vaccin, dans les groupes de patients sains, de patients infectés par le VIH et de patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Après 3 mois, aucune différence n'a été observée dans la réponse cellulaire, chez les patients infectés par le VIH et les patients atteints d'insuffisance rénale, comparés aux patients sains. [46]

La plupart des études ont observé que les taux de séroconversion sont inférieurs chez les patients immunodéprimés, sauf chez les patients infectés par le VIH, dont les taux de séroconversion sont plus importants que chez les autres immunodéprimés après une deuxième dose de vaccin.

Une autre étude, de Ling Ao et al., nommée « *Safety and immunogenicity of inactivated SARS-CoV-2 vaccines in people living with HIV* » et publiée en mars 2022, a cherché à observer la réponse suite à la vaccination par des vaccins inactivés (ChAdOx1 nCoV-19) chez les personnes vivant avec le VIH.

Ils ont effectué une analyse multivariée cherchant les facteurs prédictifs d'une plus faible réponse, et ont observé qu'un faible taux de CD4, ainsi qu'un intervalle long entre les différentes doses, étaient les deux facteurs influençant cette réponse.

De plus, ils ont cherché à observer la sécurité des vaccins inactivés, et ont déterminé qu'ils étaient sûrs et présentaient une faible immunogénicité. Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 est sûr et présente une bonne tolérance, notamment chez les patients infectés par le VIH et traités par ARV avec un bon contrôle virologique.

Ils ont observé que les personnes vivant avec le VIH présentaient une réponse en IgG anti-spike ainsi qu'une fréquence en cellules B mémoires RBD spécifiques, plus faibles par rapport aux patients sains, surtout lorsque le taux de CD4 est bas. De plus, la réponse en anticorps déjà plus faible chez les personnes vivant avec le VIH, va continuer à diminuer avec le temps, alors que la réponse en cellules B mémoires ne changera pas avec le temps. L'utilisation d'un traitement ARV efficace permet d'améliorer l'immunité des patients, et ainsi maximiser les effets des vaccins. [48]

Une étude de Jessica J. Tuan, « *Qualitative assessment of anti-SARS-CoV-2 spike protein immunogenicity (QUASI) after COVID-19 vaccination in older people living with HIV* », conduite chez les personnes vivant avec le VIH, âgées de plus de 55 ans, a observé la réponse qualitative en anticorps chez ses participants, 3 semaines après la première dose de vaccin BNT162b2 et 2 à 3 semaines après la seconde dose de vaccin BNT162b2. A la première visite, ils ont observé que 45 des 78 participants ont été testés positifs aux IgG anti-spike. A la deuxième visite, 38 des 39 participants revenus après la deuxième dose, présentaient des IgG anti-spike. De plus, 20 des 21 sujets négatifs à la première visite, présentaient des IgG anti-spike à la deuxième visite.

Ils ont aussi observé que les participants sous traitement ARV comprenant un inhibiteur de l'intégrase, présentaient de meilleurs taux de séroconversion après la première dose de vaccin. Cependant, les participants présentant un taux de CD4 < 500/mm<sup>3</sup>, et ceux atteints d'un cancer ou d'une autre maladie immunosuppressive, présentaient des taux de séroconversion plus faibles après la première dose. En revanche, après la deuxième dose, les taux de séroconversion sont plus élevés. [49]

En conclusion, les personnes vivant avec le VIH, présentent des réponses en anticorps similaires à celles de la population générale, lorsque la maladie est bien contrôlée par des ARV.

#### Autre vaccin :

Une étude de M Elvira Balcells, « *Reduced immune response to inactivated SARS-CoV-2 vaccine in a cohort of immunocompromised patients in Chile* », menée au Chili sur des patients immunodéprimés, vaccinés deux fois par le vaccin CoronaVac®, un vaccin inactivé, créé par la société Sinovac, a montré une efficacité plus faible chez les patients immunodéprimés, par rapport aux patients immunocompétents. En effet, seuls 40,8% des participants immunodéprimés présentaient des anticorps neutralisants détectables, contre 83,1% des participants sains. De même, seuls 63,8% des participants immunodéprimés présentaient des anticorps anti-RBD, contre 92,3% des participants immunocompétents. La réponse neutralisante était plus faible chez les participants greffés et le taux d'anticorps anti-RBD était réduit chez les participants greffés, ceux infectés par le VIH et ceux atteints de pathologies rhumatologiques, par rapport au groupe contrôle. Ils ont cependant observé que les anticorps anti-RBD étaient similaires chez les participants atteints de cancer et ceux transplantés de cellules souches hématopoïétiques, par rapport aux participants contrôles.

De plus, la réponse humorale après 2 doses de CoronaVac® était moins bonne chez les personnes vivant avec le VIH, comme chez la majorité des autres participants immunodéprimés. Cependant, cette étude n'incluait que des personnes infectées par le VIH et présentant des CD4 < 500 cellules/mm<sup>3</sup>.

Cette étude conclue sur l'importance de doses supplémentaires pour observer une meilleure efficacité de ce vaccin dans ces populations. [50]

#### Troisième dose :

La troisième dose est importante chez les patients immunodéprimés, parce qu'elle permet d'augmenter encore plus la réponse vaccinale.

Une étude, « *A third dose of SARS-CoV-2 vaccine increases neutralizing antibodies against variants of concern in solid transplant recipients* » de Andrew H. Karaba et al. et publiée en décembre 2021, a démontré que la troisième dose de vaccin permet d'augmenter les anticorps anti-spike, ainsi que les anticorps neutralisants, mais que l'activité neutralisante reste tout de même significativement plus faible chez les patients greffés par rapport aux patients sains. En effet, ils ont observé que 32% des greffés intégrés à leur étude n'ont présenté aucun anticorps neutralisant détectable contre le variant Delta après une troisième dose de vaccin, contre 100% des patients sains. La troisième dose a donc quand même montré des bénéfices chez certains greffés, mais leurs traitements immunosuppresseurs sont associés à une diminution significative de l'efficacité des vaccins chez ces patients. [51]

D'autres études ont observé une augmentation du titre d'anticorps entre les deuxième et troisième dose de vaccin. En effet, l'une d'elle, de Frédéric Baron et al., publiée en mars 2022 et citée précédemment, a démontré, qu'après une troisième dose de BNT162b2, une séroconversion a été observé chez 34 des 85 patients encore séronégatifs après la deuxième dose.

Ils ont aussi conclu que la troisième dose par un vaccin à ARNm permet de détecter des anticorps neutralisants contre les VOCs. Cependant, l'efficacité des vaccins et donc les anticorps neutralisants sont plus faibles contre Omicron chez tous les immunodéprimés, voire même indétectables chez les patients transplantés d'organes solides.

L'efficacité limitée des vaccins contre le variant Omicron nécessite une augmentation du nombre de doses pour obtenir une réponse humorale adéquate. Des immunoprophylaxies existent, afin d'améliorer l'efficacité des vaccins chez les patients présentant de faibles réponses, mais beaucoup ne sont plus conseillées à l'heure actuelle, ou ne fonctionnent pas contre le variant Omicron. [43]

#### Comparaison des vaccins :

Les vaccins à ARNm sont majoritairement considérés comme plus efficaces après 2 doses (notamment le vaccin BNT162b2 qui a démontré une augmentation de la séroconversion chez les patients greffés après chaque dose, mais aussi le mRNA-1273 qui est considéré comme plus efficace que le BNT162b2 chez certains types d'immunodéprimés), par rapports aux vaccins à vecteur viral non répliatif et aux vaccins inactivés, comme l'a montré l'étude d'Ainsley Ryan Yan Bin Lee et al. citée précédemment. [44]

Les taux de séroconversion, observé dans l'article de Frédéric Baron et al. cité précédemment, sont plus importants après BNT162b2 qu'après ChAdOx1 nCoV-19, surtout chez les patients sous tacrolimus en monothérapie (par rapport aux autres régimes immunosuppresseurs), mais moins importants chez les patients vaccinés dans l'année de leur greffe et chez les diabétiques. [43]

Une autre étude, de Susan DeWolf, citée précédemment, a montré que 2 doses d'ARNm présentaient de meilleurs résultats qu'une seule dose de Jcovden® (comme indiqué dans les recommandations). [42]

#### Effets des traitements :

Chez certains patients, l'immunodépression est due aux traitements immunosuppresseurs, permettant de limiter l'activité du système immunitaire, lorsqu'il ne fonctionne pas correctement, dans le cas des maladies auto-immunes, ou lorsqu'une mise au repos est recherchée, dans le cas des patients greffés.

Il est donc important d'observer les effets des différents traitements sur la réponse vaccinale anti-SARS-CoV-2.

La plupart des articles déjà cités ont aussi montré que certains traitements entraînent une réponse anticorps post-vaccination plus faible, notamment :

- Les traitements de remplacement par immunoglobuline, qui entraînent un taux de séroconversion chez les patients traités, par rapport aux patients qui n'en reçoivent pas.
- Les agents de déplétion des lymphocytes, tels que les anti-CD20, provoquent une plus faible réponse vaccinale.
- Les immunosuppresseurs sélectifs des cellules T, tels que le belatacept, sont associés à des difficultés de séroconversion. En effet, 1 greffé rénal sur 19 (5%) sous belatacept a présenté des anticorps anti-SARS-CoV-2 détectables après 2 doses de vaccin ARNm, contre 190 sur 381 (50%) chez les sujets non-belatacept. De plus, la troisième dose de vaccin a été jugée non efficace chez les patients sous belatacept.
- Les antimétabolites, comme le mycophénolate mofétil (MMF), ont des effets négatifs chez les vaccinés greffés des poumons et du foie. En effet, l'absence de traitement par MMF est associée à une plus grande probabilité de séroconversion. De plus, les patients sous MMF répondent moins bien à la troisième dose de vaccin.
- De fortes doses de stéroïdes sont associées à une plus faible séroconversion.
- Le tacrolimus en monothérapie (comparé aux autres régimes immunosuppresseurs) est associé à de plus importants taux de séroconversion après vaccin par BNT162b2 (par rapport au ChAdOx1 nCoV-19).

#### Sécurité :

Certaines études ont cherché à évaluer la sécurité des différents vaccins dirigés contre le SARS-CoV-2 chez les patients immunodéprimés.

L'une d'elles, « *SARS-CoV-2 vaccination in the immunocompromised host* » de Caoilfhionn M Connolly et al. et publiée en juillet 2022, a été menée sur 1377 immunodéprimés, et a permis d'observer qu'aucun n'a été hospitalisé, ni n'a présenté de réactions sévères, lors de la durée d'observation. De plus, les réactions post-vaccination sont similaires chez les patients immunodéprimés (greffés, personnes infectées par le VIH, patients atteints de déficits immunitaires primitifs) comparées à celles de la population générale. [52]

Les effets indésirables observés chez les personnes vivant avec le VIH avec les vaccins inactivés, sont considérés comme moins fréquents qu'avec les vaccins à ARNm, d'après l'article de Ling Ao et al. [48]

#### Conclusion :

La faiblesse du système immunitaire est l'un des acteurs majeurs de l'atténuation de la réponse vaccinale. En effet, tous les types d'immunosuppression entraînent une baisse de la réponse vaccinale. Pour l'infection par le VIH les résultats de ces études sont variables et semblent pointer que le taux de CD4 conditionne principalement la réponse vaccinale. De plus, les traitements immunosuppresseurs intensifient cette baisse, par diminution de l'activité du système immunitaire. Même si elle est faible, la réponse vaccinale chez les

patients greffés et chez les patients atteints de cancers hématologiques, la deuxième dose apporte quand même une protection et une immunogénicité.

L'atténuation de la réponse vaccinale dépend du groupe de patients, du traitement, et des facteurs de risques individuels.

En effet, certains patients présentent une immunité qui fluctue avec le temps. Chez ces patients, l'ajout de doses de vaccin ou l'allongement de l'intervalle entre 2 doses de vaccin, pourraient permettre d'améliorer leur réponse vaccinale. Cependant, si certains patients peuvent recevoir des doses supplémentaires afin d'induire une réponse en anticorps plus importante et plus détectable, d'autres ne répondent pas mieux malgré l'ajout de doses supplémentaires.

Chez les patients infectés par le VIH, les différents vaccins induisent de bonnes réponses en anticorps, ainsi qu'un taux d'anticorps de liaison non significativement différent que chez les patients sains, surtout avec les vaccins à ARNm. Ces résultats semblent cependant conditionnés par le taux de CD4.

Finalement, certaines études ont permis d'affirmer que les taux de séroconversion sont plus forts chez les patients qui ont précédemment été infectés par le SARS-CoV-2, par rapport aux patients naïfs, qu'ils soient sains ou immunodéprimés.

#### 4 Co-infection VIH et SARS-CoV-2

Le VIH provoquant une atteinte au système immunitaire, il est possible de se demander si les personnes vivant avec le VIH sont potentiellement plus à risque de développer des formes graves de Covid-19, que la population générale.

En effet, le VIH entraîne une augmentation importante de complications, surtout en l'absence de traitement, telles que des maladies cardiovasculaires, des maladies rénales pouvant entraîner la nécessité de dialyse, le diabète, des maladies pulmonaires, l'obésité, des maladies opportunistes (tuberculose), etc. Toutes ces complications sont des facteurs de risque d'infection sévère par le SARS-COV-2.

Ces informations laissent donc à penser qu'il y a un risque important de développer des formes graves de Covid-19 pour les personnes vivant avec le VIH.

Cependant, d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), de nombreuses études ont été menées à travers le monde, et les résultats sont assez contradictoires :

- Certaines études concluent que le risque de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH est lié à des facteurs de risque du SARS-CoV-2, à savoir, un âge avancé ou la présence de comorbidités, telles que des maladies cardiovasculaire, l'obésité, le diabète ou encore des maladies respiratoires, qui comme énoncés précédemment, sont des complications souvent présentes suite à une infection par le VIH.



- D'autres études concluent que le risque de développer des formes graves pour les personnes vivant avec le VIH n'est pas plus important que pour la population générale. Cependant, ces études présentent certaines limites : elles n'incluent pas ou très peu de patients infectés par le VIH et à un stade avancé de la maladie, présentant une baisse des CD4.
- Encore d'autres études concluent quant à une mortalité plus importante pour les personnes vivant avec le VIH par rapport à la population générale. Cependant, ces études présentent elles aussi des limites : elles ne permettent pas de savoir si la présence de comorbidités, présentées comme faisant partie des facteurs de risques pour le SARS-CoV-2, ne fausseraient pas les résultats. [53]

On peut donc estimer que pour une personne vivant avec le VIH, suivant scrupuleusement son traitement ARV et ne présentant pas de comorbidités, le risque de développer des formes graves de SARS-CoV-2 est comparable à celui de la population générale.

On peut aussi estimer que la présence de comorbidités, d'un âge avancé, d'un mauvais suivi ou de l'absence d'un traitement ARV, pourraient augmenter le risque de mortalité ou de formes graves dues au SARS-CoV-2.

Il existe, actuellement dans le monde, encore beaucoup de personnes n'ayant pas accès à un traitement ARV. [54] Ces personnes présentent donc potentiellement un système immunitaire plus faible, et sont donc plus à risque de développer des maladies opportunistes ou des comorbidités, qui pourraient être responsables d'une forme grave ou d'une mortalité plus importante suite à une infection par le SARS-CoV-2.

Lors de la pandémie, certaines mesures ont été prise pour les personnes vivant avec le VIH. En effet, les résultats contradictoires quant à savoir si le VIH était un facteur de risque de développer des formes graves de Covid-19, ont permis la mise en place de recommandations identiques à celles de la population générale (s'isoler en cas de symptômes, respecter les règles d'hygiène, etc.), mais aussi, l'augmentation des périodes d'approvisionnement en ARV.

De plus, une attention particulière était portée sur la vaccination de ces personnes, pendant toute cette période. En effet, cela a permis une mise à jour dans les vaccins des patients, surtout ceux dirigés contre des maladies pulmonaires (contre le pneumocoque notamment), et des vaccinations antigrippale et anti-SARS-CoV-2 vivement conseillées.

## 5 Problématique

Les personnes vivant avec le VIH font partie de la population des immunodéprimés. Aujourd'hui, la majorité des personnes infectées par le virus sont traitées par des traitements ARV efficaces, qui permettent de contrôler le virus, et ainsi améliorer l'état du système immunitaire de ces personnes.

Cependant, avec l'apparition du SARS-CoV-2 et le développement de nouveaux vaccins, la question se pose de savoir comment les personnes vivant avec le VIH répondent aux vaccins, et quels sont les plus efficaces pour cette population.

## METHODE

### 1 Design de l'étude SeCoVIHA

L'étude SeCoVIHA est une étude monocentrique lancée en novembre 2020 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), suite à une forte atteinte de la région Nord-Est par la pandémie. Très rapidement, les facteurs responsables de l'évolution du virus et de sa sévérité, ont été mis en évidence. L'atteinte de déficience immunitaire, dont l'infection par le VIH fait partie, a été démontrée comme étant l'un de ces facteurs.

Cette étude avait pour but d'observer la séroprévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 chez les personnes adultes vivant avec le VIH. Pour ce faire, plusieurs objectifs ont été mis en place :

- Évaluer la prévalence du SARS-CoV-2 chez les personnes vivant avec le VIH,
- Évaluer la nature protectrice ou non des anticorps, leur cinétique, et les facteurs associés à la présence d'anticorps chez les personnes infectées par le VIH.

Les personnes vivant avec le VIH ayant plus de 18 ans et suivis en ambulatoire aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, ont été inclus, de façon prospective dans cette étude, jusqu'à ce que 500 personnes la complète. Chacun des participant a conclu sa participation à l'étude par signature d'un consentement écrit.

Le suivi de l'étude s'est fait en 3 temps : au moment de l'inclusion (M0), à 6 mois (M6) et à 12 mois (M12), par prélèvement d'échantillons de sang à chaque visite. Ces échantillons ont permis différents dosages : les IgG dirigés contre le *Receptor Binding Domain* de la protéine spike (anti-RBD) et les anticorps neutralisants sur un sous-groupe de personnes. Des cellules mononucléées du sang périphérique ont également été recueillies.

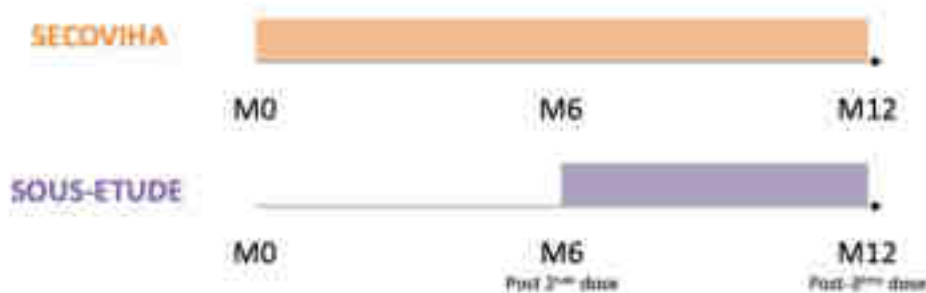
Les critères d'inclusion dans l'études sont les suivants :

- Être âgé de plus de 18 ans
- Être infecté par le VIH et suivi en ambulatoire aux HUS, quelles que soient les conditions clinique et biologique des patients, qu'ils soient ou non traités par des ARV
- Posséder une assurance sociale
- Être capable de comprendre le but de l'étude, et de donner un consentement écrit et informé.

Les critères d'exclusion sont : l'incapacité de comprendre les informations sur l'étude, la mise sous tutelle ou curatelle, ou sous protection judiciaire et les mineurs. [55]

Cette thèse se focalise principalement sur les périodes à M6 et M12 de l'étude SeCoVIHA, ce qui correspond aux périodes pendant lesquelles les patients ont reçu leur deuxième dose de vaccin (ou première

dans le cas du vaccin des Laboratoires Janssen) et leur troisième dose, respectivement, comme décrit sur la **Figure 4**.



**Figure 4** - Description de la durée de la sous-étude par rapport à la durée totale de l'étude SeCoVIHA

## 2 Éthique

L'étude SeCoVIHA (NCT04515225) a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer 1. De plus, elle a été réalisée conformément à la Déclaration d'Helsinki et à la loi française sur la recherche biomédicale (loi Jardé).

## 3 Critères de sélection pour la sous-étude

Les patients inclus dans la sous-étude font partis de l'étude SeCoVIHA et ont été sélectionnés selon des critères propres à cette sous-étude, à savoir :

- L'absence d'antécédent de Covid-19 mesurée par une réponse anticorps déjà présente à M0 et/ou un antécédent biologiquement prouvé d'infection au SARS-CoV-2 entre M0 et M6.
- Une vaccination complète par 3 doses (sauf pour le vaccin Ad26.COV2.S), à savoir 2 doses reçues avant M6 et la troisième dose reçue avant M12.
  - o 75 patients ont ensuite été sélectionnés selon des critères de vaccination particuliers, à savoir 25 patients ayant été vaccinés par 2 doses de BNT162b2, 25 patients vaccinés par 2 doses de mRNA-1273 et 25 patients vaccinés par 2 doses de ChAdOx1 nCoV-19. Ceci dans le but d'analyser la réponse en anticorps neutralisants sur ce sous-échantillon.

## 4 Analyse

Deux types d'analyses ont été réalisées :

- Un test du binding des anticorps anti-RBD chez tous les participants à M6 et M12.
- Un test de neutralisation contre les variants Delta et Omicron chez les participants du sous-échantillon à M6 et M12.

### Test Abbott architect IgG anti-RBD quantitative :

Le test Abbott Architect IgG anti-RBD, avec quantification des titres d'anticorps a été utilisé pour quantifier les anticorps anti-RBD.

Ce test va permettre le dosage des IgG anti-SARS-CoV-2 à l'aide du système Architect i. Ce dosage est un dosage immunologique sur microparticules par chimiluminescence (CMIA), utilisé afin de déterminer qualitativement et quantitativement les anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 dans le sérum et le plasma.

Il est utilisé pour faciliter le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2, après examen clinique du patient et tests complémentaires en laboratoire. Il est aussi utilisé pour aider à l'évaluation de l'immunité des patients infectés et pour surveiller la réponse vaccinale anti-SARS-CoV-2 chez les patients vaccinés.

Pour ce faire, la quantité d'anticorps IgG dirigés contre le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine spike du SARS-CoV-2 est mesurée, car c'est la cible principale des anticorps neutralisants.

La gamme de linéarité se situe entre 6,8 et 80 000 AU/mL avec une dilution 1/2. Le seuil de positivité est > 50 AU/mL. Les résultats sont ensuite convertis en Binding Antibody Unit (BAU)/mL grâce à un facteur de conversion (0,142) pour permettre une comparaison entre techniques. A noter qu'il n'a pas été établi de seuil protecteur ni en AU ni en BAU/mL.

### Neutralisation :

Un test de neutralisation est un test basé sur l'utilisation de pseudovirus, qui sont incubés en présence des sur des cellules après mise en contact du sérum des patients, en présence de différentes concentrations d'un anticorps d'intérêt, afin de déterminer le titre des anticorps neutralisants. Ces pseudoparticules (fournies par le Laboratoire Rossolillo, IGBMC) hébergent la protéine S des variants delta et omicron (B.1.617.2 et BA.1) à leur surface et codent pour un gène rapporteur de la luciférase, une enzyme clé de la bioluminescence.

Elles ont été pré-incubées pendant 1 heure à + 37°C avec des dilutions sériques en série. Le mélange a ensuite été ajouté à des cellules cibles 293T-ACE2 (fournies par O Schwartz Laboratory, Institut Pasteur) étalées dans des plaques de 96 puits, à raison de 30 000 cellules par puits.

Le signal lumineux de la luciférase a été mesuré après 72 heures d'incubation à +37°C avec 5% de CO<sub>2</sub>. Les analyses ont été effectuées en triple et le titre de neutralisation est présenté comme la moyenne géométrique log<sub>10</sub> des dilutions d'échantillons ayant produit une inhibition de 50% de l'infectivité des pseudoparticules (log<sub>10</sub> IC<sub>50</sub>). Les sérums étaient considérés comme neutralisants lorsque la dilution 1:20 (1,30 log<sub>10</sub>) entraînait une réduction du signal luminométrique d'au moins 50% par rapport au témoin sans sérum. Cela signifie que l'anticorps a été efficace pour neutraliser les protéines de surface, et ainsi empêcher leur entrée dans la cellule, ce qui provoque une diminution importante de l'émission de lumière émise.

## 5 Figures

Pour chaque figure de ce mémoire :

- Les valeurs indétectables sont représentées par des cercles vides.
- Les différences significatives sont indiquées par les astérisques (test ANOVA ; \*, < 0.5 ; \*\*, < 0.01 ; \*\*\*, < 0.001 ; \*\*\*\*, < 0.0001).

## RESULTATS

### 1 Caractéristiques des participants

Pour cette sous-étude de SeCoVIHA, 145 participants ont été inclus. A la date d'inclusion, ils étaient âgés de 27 à 87 ans et 28 participants (19,3%) étaient des femmes.

**Tableau 2** - Tableau comparatif des caractéristiques des participants inclus à l'étude SeCoVIHA et de ceux inclus à la sous-étude

	SeCoVIHA (n=499)	SOUS-ETUDE (n=145)
<b>Âge médian (Q1 / Q3)</b>	51 ans (43 / 60)	56 ans (49 / 64)
<b>Sexe</b>		
Hommes	359 (71,9%)	117 (80,7%)
Femmes	140 (28,1%)	28 (19,3%)
<b>Contamination VIH</b>		
HSH	251 (50,3%)	83 (57,2%)
Hétérosexuelle	199 (39,9%)	44 (30,3%)
Autres	48 (9,6%)	18 (12,4%)
<b>Durée VIH mois médiane (Q1 / Q3)</b>	174 (90,5 / 262,5)	200 (114 / 281,25)
<b>Stade CDC A / B / C</b>	312 (62,5%) / 91 (18,2%) / 96 (19,2%)	79 (54,5%) / 35 (24,1%) / 31 (21,4%)
<b>Comorbidités</b>		
Diabète	40 (8,0%)	14 (9,6%)
HTA	145 (29,1%)	47 (32,4%)
Insuffisance rénale	23 (4,6%)	13 (9%)
Insuffisance respiratoire chronique	26 (5,2%)	12 (8,3%)
Insuffisance cardiaque	14 (2,8%)	7 (4,8%)
AVC ou maladie coronarienne	53 (10,6%)	17 (11,7%)
Immunosuppresseur	5 (1,0%)	1 (0,7%)
Cancer évolutif	4 (0,8%)	0 (0%)
Cirrhose	2 (0,4%)	0 (0%)
<b>CD4/mm<sup>3</sup></b>		
Médiane (Q1 / Q3)	642 (460 / 834)	663 (510,5 / 847,25)
< 200	21 (4,2%)	6 (4,1%)
Nadir (médiane)	225	228
<b>Charge virale &lt; 30 copies/mL</b>	465 (93,2%)	137 (94,5%)
<b>Traitement ARV</b>		
Trithérapie avec II	186 (37,3%)	47 (32,4%)
Trithérapie avec INNTI	163 (32,7%)	52 (35,9%)
Trithérapie avec IP	42 (8,4%)	10 (6,9%)
Dolutégravir + lamivudine ou rilpivirine	76 (15,2%)	28 (19,3%)
Avec TAF	214 (42,9%)	61 (42,1%)
Avec TDF	81 (16,2%)	21 (14,5%)
<b>Durée médiane ARV (Q1 / Q3) mois</b>	141 (79 / 220)	176,5 (102,5 / 246,75)



Tous les participants inclus dans cette analyse étaient donc complètement vaccinés. La première dose de vaccin était le vaccin Comirnaty® (47,6%) chez la majorité des patients. Moins de participants ont reçu le vaccin Spikevax® (25,5%), le vaccin Vaxzevria® (22,1%) et le vaccin Jcovden® (3,4%).

La distribution des vaccins se présente selon le **Tableau 3** :

**Tableau 3** - Description des schémas vaccinaux des patients de la sous-étude

Nombre de patients	1 <sup>ère</sup> dose de vaccin	2 <sup>ème</sup> dose de vaccin	3 <sup>ème</sup> dose de vaccin
50			
18			
19			
17			
17			
12			
1			
1			
1			
1	NA		
4	NA		
1			?
1			?
2	?	?	?

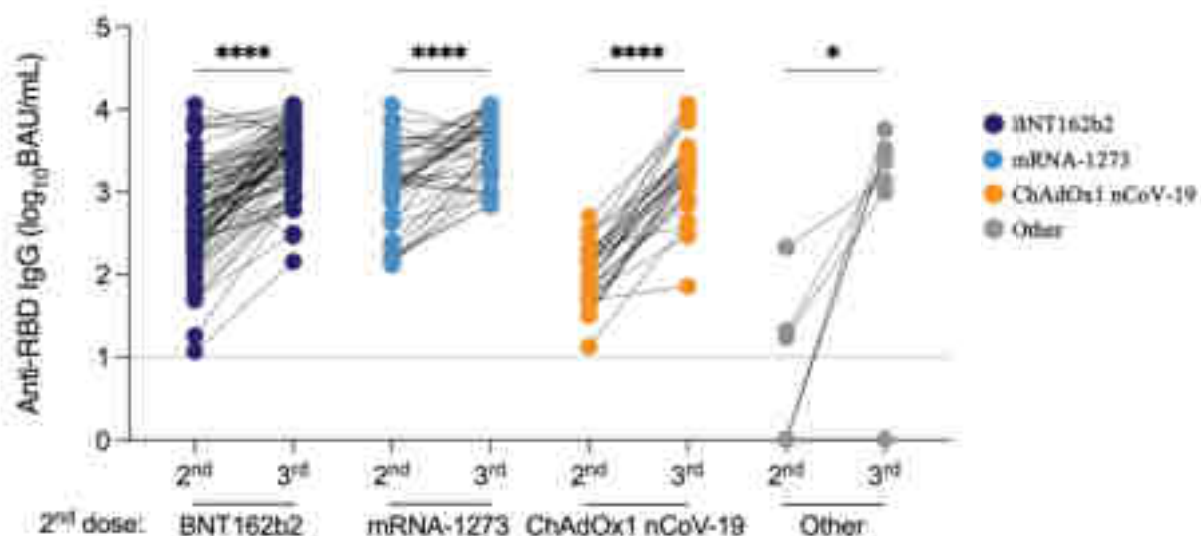
- BNT162b2
- mRNA-1273
- CBAM01 sCoV-19
- Ad26.COV2.S

Dans la suite de cette thèse, les 5 participants ayant reçu une dose du vaccin Ad26.COV2.S, ainsi que les 2 participants dont on ne connaît pas les types de vaccins reçus pour chaque dose, seront regroupés en un seul groupe, dit « *Other* » et représenté en gris.

## 2 Tests de liaison des anticorps anti-RBD

### 2.1 Effet de la troisième dose

On a d'abord cherché à comparer les titres d'anticorps entre 2 et 3 doses.



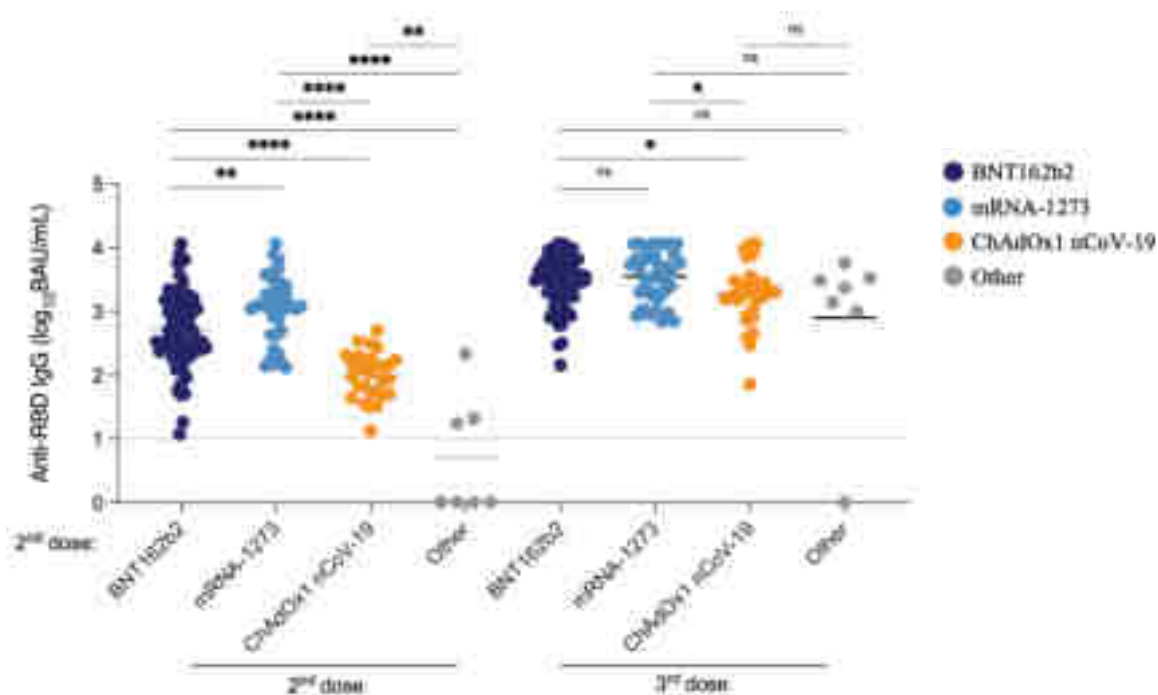
**Figure 5** - Le titre anti-RBD est représenté pour chaque vaccin reçu aux 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> doses (BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1 nCoV-19 et les autres) en fonction du nombre de doses de vaccin (M6 et M12)

D'après la **Figure 5**, on observe que les participants présentaient une augmentation significative des titres anti-RBD entre la deuxième dose de vaccin et la troisième dose, pour les vaccins BNT162b2, mRNA-1273 et ChAdOx1 nCoV-19. Cette augmentation était aussi significative dans les cas du regroupement des autres vaccins.

Cela signifie que les titres anti-RBD augmentaient après une troisième dose de vaccin, quel que soit le schéma vaccinal initial.

## 2.2 Effet du schéma de vaccination initial

On a ensuite voulu comparer les titres d'anticorps en fonction du schéma vaccinal initial après 2 ou 3 doses.



**Figure 6** - Le titre anti-RBD est représenté en fonction du type de vaccin reçu aux 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> doses (BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1 nCoV-19 et les autres), pour M6 et pour M12

### M6 (post-deuxième dose) :

Après deux doses de BNT162b2 les participants présentaient un titre anti-RBD significativement moins élevé (médiane, 2,70 log BAU/mL) qu'avec deux doses de mRNA-1273 (médiane, 3,09). Cependant, après deux doses de BNT162b2 ou deux doses de mRNA-1273, les participants présentaient des titres anti-RBD significativement plus importants qu'après deux doses du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (médiane, 2,03) ou qu'après 1 ou 2 dose(s) de l'un des vaccins du groupe autre (médiane, 0,01).

De plus, les titres anti-RBD étaient significativement plus élevés après deux doses du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 par rapport à 1 ou 2 dose(s) des vaccins du groupe autre.

### M12 (post-troisième dose) :

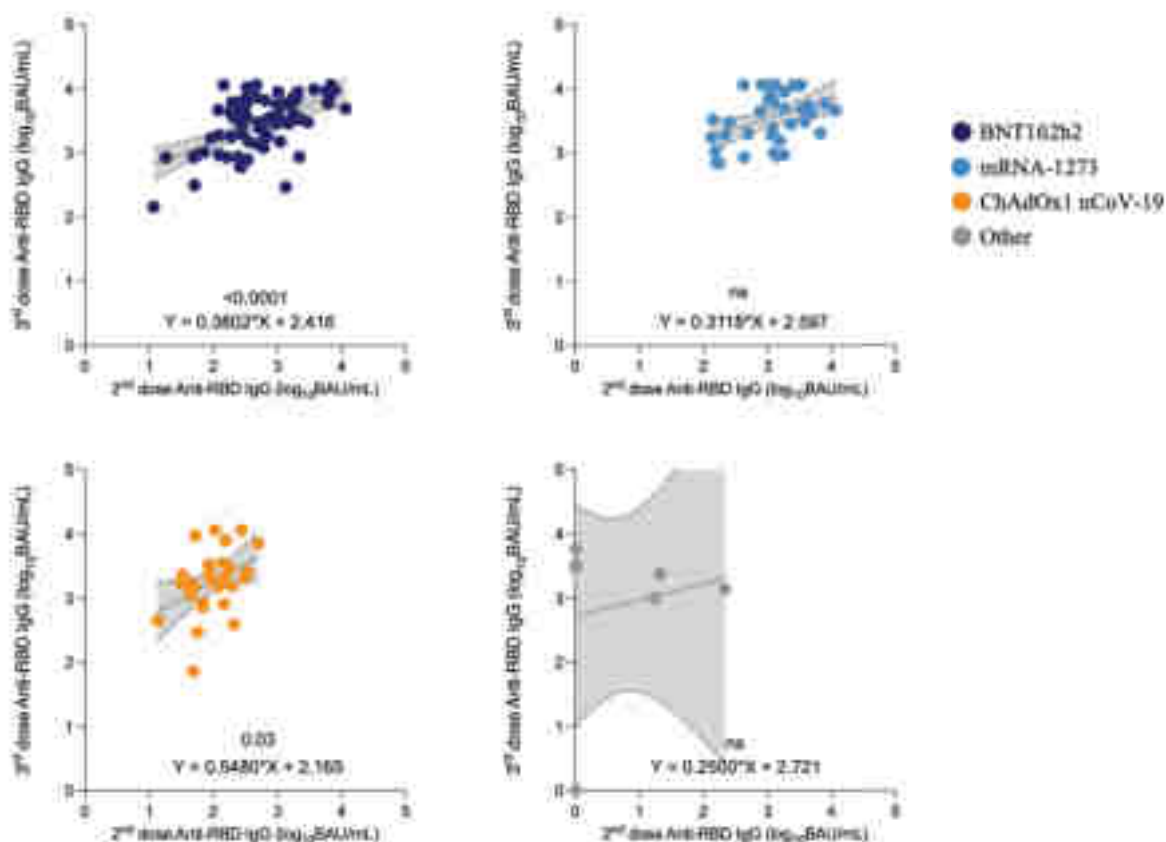
Après une troisième dose de vaccin, les participants présentaient des titres anti-RBD non significativement différents entre les vaccins BNT162b2 (médiane, 3,49 log BAU/mL) et mRNA-1273 (médiane, 3,64). De même, ils n'étaient pas différents pour les vaccins BNT162b2, mRNA-1273 et ChAdOx1 nCoV-19, comparés au groupe dit autre (médiane, 3,37).

Cependant, que le schéma initial de vaccination soit fait à partir de BNT162b2 ou de mRNA-1273, les titres anti-RBD étaient significativement un peu plus élevés que lorsque le schéma initial de vaccination comprenait 2 doses de ChAdOx1 nCoV-19 (médiane, 3,28).

On peut donc en conclure, d'après la **Figure 6**, qu'à M6, les vaccins BNT162b2 et mRNA-1273 présentait des titres anti-RBD plus élevés que les autres vaccins étudiés. A M12, on remarque qu'après une troisième dose, les titres anti-RBD étaient équivalents quel que soient les schémas initiaux de vaccination, sauf pour le vaccin ChAdOx1 nCoV-19, pour lequel ils étaient plus faibles que les vaccins BNT162b2 et mRNA-1273.

### 2.3 Corrélation des titres anti-RBD post-2<sup>ème</sup> et post-3<sup>ème</sup> doses pour chaque vaccin

On a ensuite cherché à analyser si les titres en anticorps obtenus après la troisième dose sont dépendant de la réponse après la deuxième dose.



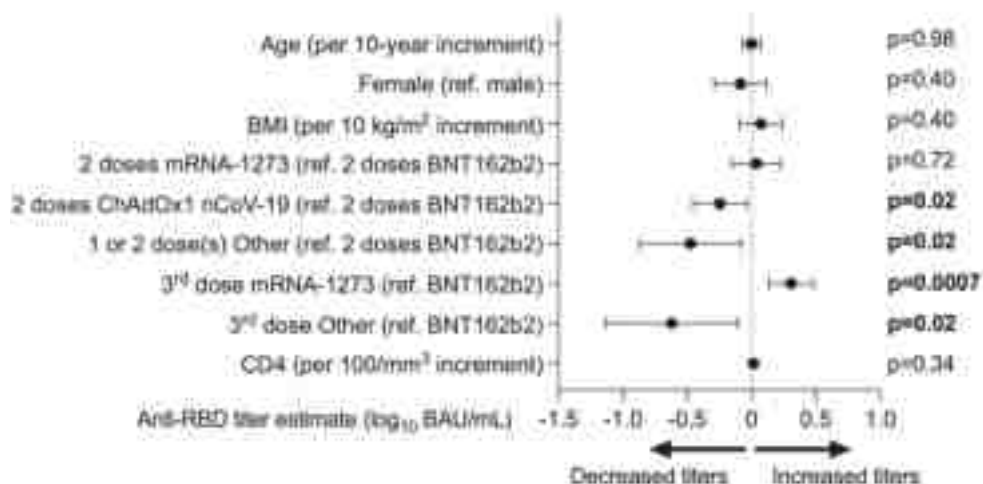
**Figure 7** - Corrélation des titres anti-RBD post-2<sup>ème</sup> et post-3<sup>ème</sup> dose, pour tous les vaccins (BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1 nCoV-19 et les autres vaccins) à M12

Sur la **Figure 7**, on observe que les titres anti-RBD entre les deuxième et troisième doses de vaccins, corrélaient pour une vaccination initiale par BNT162b2 (Spearman,  $r=0,46$ ,  $p<0,0001$ ) ou ChAdOx1 nCoV-19 (Spearman,  $r=0,39$ ,  $p=0,03$ ). Nous n'avons pas noté de corrélation pour les vaccins mRNA-1273 et les vaccins du groupe autre.

Selon le schéma vaccinal, la réponse post-troisième dépendait de la réponse post-deuxième dose.

### 2.4 Analyse multivariée du titre anti-RBD à M12

Enfin, on a cherché les prédicteurs cliniques et biologiques de la réponse vaccinale post-troisième dose.



**Figure 8** - Représentation en Forest Plot d'une analyse multivariée, dans laquelle sont recherchés les facteurs prédictifs du titre de liaison des anticorps anti-RBD à M12

D'après la **Figure 8**, on peut déduire que les paramètres suivants ne permettaient pas de prédire la réponse vaccinale :

- l'âge,
- le sexe,
- l'indice de masse corporelle (BMI),
- avoir reçu 2 doses de mRNA-1273 par rapport à 2 doses de BNT162b2 (cela signifie que leur effet est équivalent),
- le taux de CD4.

En revanche, les paramètres suivants prédisent la réponse vaccinale post-troisième dose :

- Le schéma vaccinal initial :
  - o les titres anti-RBD sont plus faibles quand le schéma initial comportait 2 doses ChAdOx1 nCoV-19 par rapport à 2 doses de BNT162b2 (médiane, -0,25 log BAU/mL, p=0,02)
  - o les titres anti-RBD sont plus faibles quand le schéma initial comportait 1 ou 2 doses d'autres vaccins (exemple du vaccin Ad26.COV2.S) par rapport à 2 doses de BNT162b2 (médiane, -0,48, p=0.02)
- La troisième dose :
  - o les titres anti-RBD sont plus élevés avec une 3<sup>ème</sup> dose de mRNA-1273 par rapport à une 3<sup>ème</sup> dose de BNT162b2 (médiane, +0,31, p=0,0007)
  - o les titres anti-RBD sont plus faibles avec une 3<sup>ème</sup> dose d'un autre vaccin par rapport à une 3<sup>ème</sup> dose de BNT162b2 (médiane, -0,62, p=0,02)

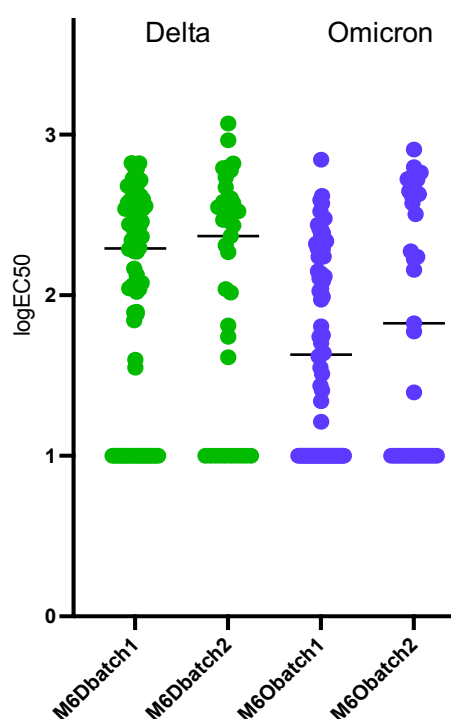
### 3 Tests de neutralisation

Initialement, les titres de neutralisation ont été mesurés à M6 chez 72 participants divisés dans 3 groupes selon le type de vaccin reçu pour les deux doses : 24 participants ont reçu deux doses de BNT162b2, 24 autres ont reçu deux doses de mRNA-1273, et finalement les 24 derniers ont reçu deux doses de ChAdOx1 nCoV-19. Dans chaque groupe, les critères d'âge, de sexe, d'ethnicité et de CD4 étaient respectés. De plus, aucun patient ne présentait d'antécédent de Covid-19.

À M12, seuls 40 participants sont revenus en ne présentant toujours pas d'antécédents de Covid-19 entre M6 et M12. Ils ont tous aussi reçu une troisième dose d'un vaccin à ARN messager, BNT162b2 ou mRNA-1273. Les titres de neutralisation de ces participants ont donc pu être mesurés.

Pour compléter le groupe, 35 nouveaux participants ont été ajoutés, en respectant toujours les critères initiaux. Des tests de neutralisation ont été réalisés chez ces patients à M6, puis à M12.

Les titres de neutralisation des participants initiaux et ceux des nouveaux participants ont donc été comparés, afin de vérifier s'ils étaient différents.



**Figure 9** - Comparaison contrôlée des titres de neutralisation à M6 entre les participants initiaux et les nouveaux participants, pour chaque variant (Delta et Omicron)

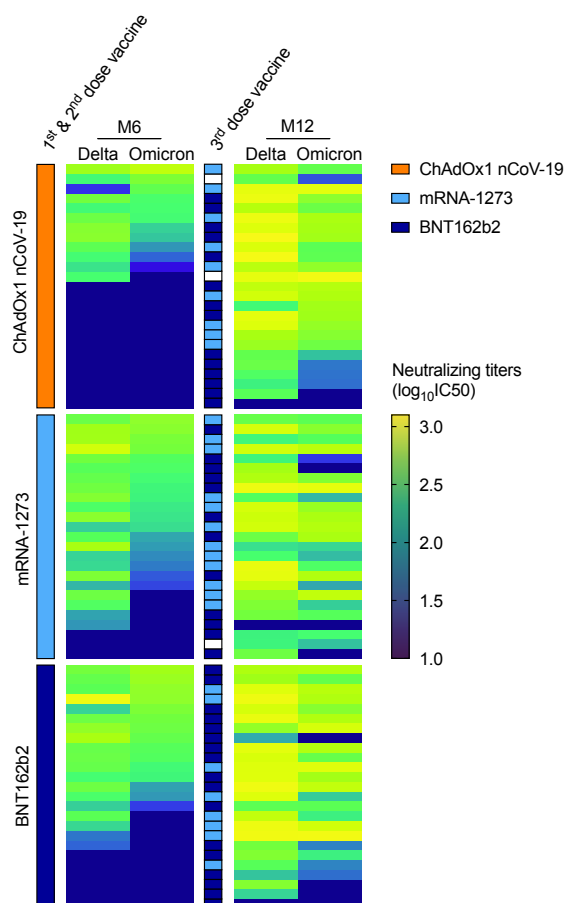
Les titres de neutralisation à M6, chez les participants initiaux étaient similaires à ceux des nouveaux participants, et ce quel que soit le variant observé (**Figure 9**).

Cela signifie que le reste de l'étude sur les titres de neutralisation a pu se faire sur les 40 participants initiaux, ainsi que sur les 35 nouveaux participants, afin d'atteindre un groupe de 75 participants.

### 3.1 Titres de neutralisation

On a d'abord cherché à observer les titres de neutralisation en fonction du nombre de dose et du variant.

Les 75 participants finaux étaient dispersés à raison de 25 participants par groupe de vaccin. Dans chaque groupe, la troisième dose de vaccin était un vaccin à ARN messenger, c'est-à-dire soit le BNT162b2, ou soit le mRNA-1273.



**Figure 10** - Le titre de neutralisation est représenté en fonction du vaccin (BNT162b2, mRNA-1273 et ChAdOx1 nCoV-19), de la période de l'étude (M6 post-1<sup>ère</sup> et 2<sup>nd</sup>e dose et M12 post-3<sup>ème</sup> dose), et du variant (Delta et Omicron)

Sur la **Figure 10**, on observe que à M6, les vaccins à ARN messenger présentaient de meilleurs titres de neutralisation que le vaccin ChAdOx1 nCoV-19. On observe aussi que le vaccin mRNA-1273 présentait des résultats légèrement meilleurs que le vaccin BNT162b2.

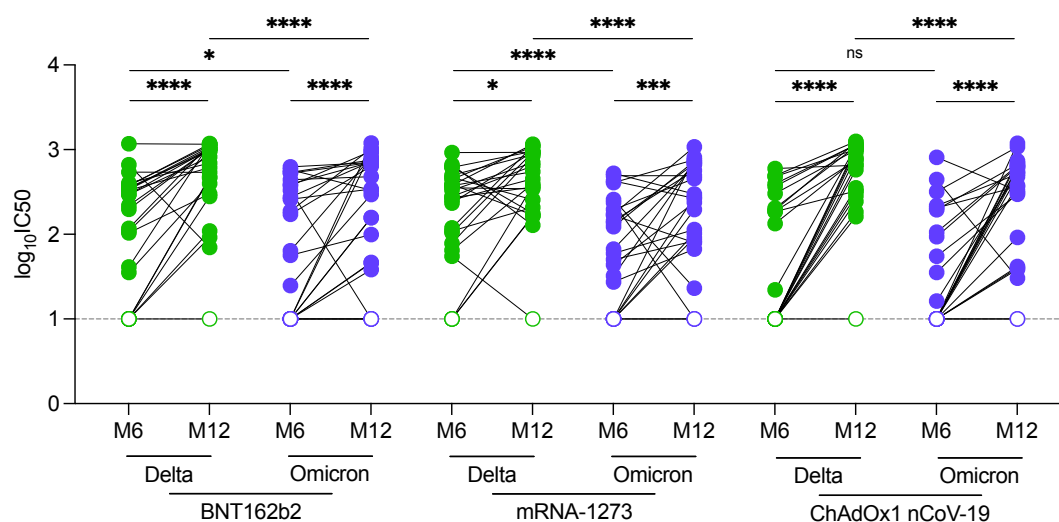
De plus, quel que soit la période de l'étude, M6 ou M12, tous les vaccins présentaient des titres de neutralisation supérieurs pour le variant Delta (versus le variant Omicron).

Finalement, on peut voir qu'à M12, quel que soit le variant et le schéma vaccinal initial, la neutralisation était meilleure.

Les titres de neutralisation semblaient donc varier selon le nombre de doses et le variant.

### 3.2 Effet de la troisième dose

On a ensuite cherché à comparer les titres de neutralisation entre 2 et 3 doses.



**Figure 11** - Le titre de neutralisation est représenté en fonction du type de vaccin reçu aux 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> doses (BNT162b2, mRNA-1273 et ChAdOx1 nCoV-19), pour chaque variant (Delta et Omicron) et à chaque période de l'étude (M6 et M12)

Pour le vaccin BNT162b2, les participants présentaient une augmentation très significative entre les titres de neutralisation à M6 et à M12, pour les deux variants (Delta et Omicron). Les titres de neutralisation étaient très significativement supérieurs à M12 pour le variant Delta par rapport au rapport au variant Omicron, alors qu'à M6 cette différence était peu significative.

Pour le vaccin mRNA-1273, les participants présentaient une augmentation peu significative des titres de neutralisation entre M6 et M12 pour le variant Delta, alors qu'elle était significative pour le variant Omicron. De plus, on observe des titres de neutralisation très significativement supérieurs pour le variant Delta par rapport au variant Omicron, que ce soit à M6 ou à M12.

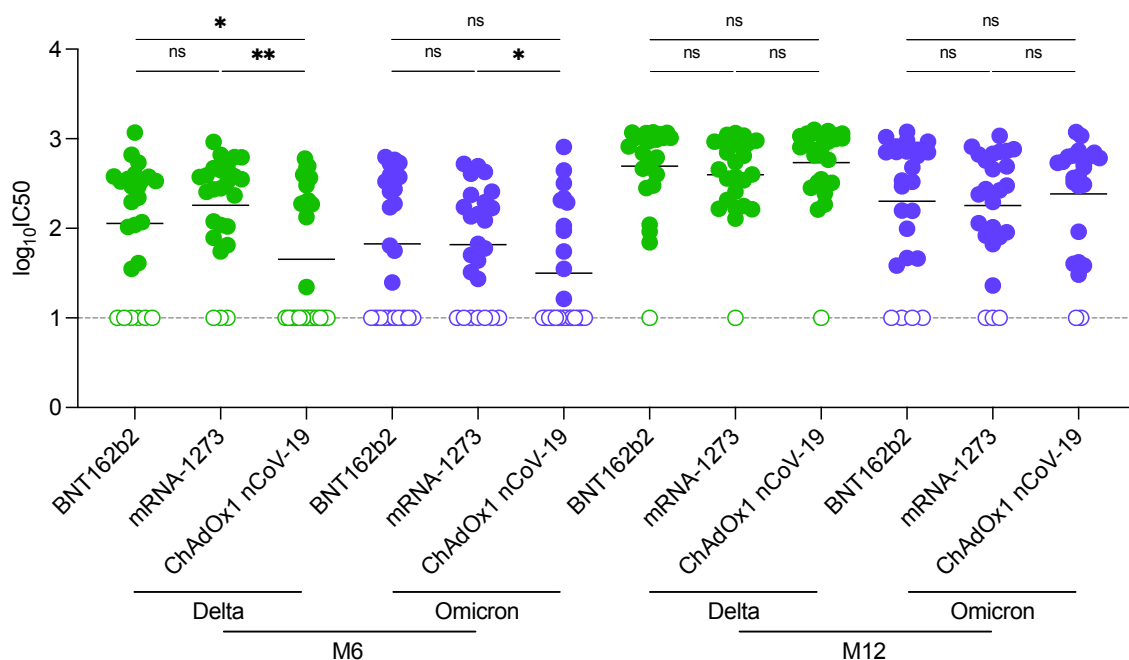
Pour le vaccin ChAdOx1 nCoV-19, les participants présentaient une augmentation très significative des titres de neutralisation entre M6 et M12, quel que soit le variant. A M6, il n'y a pas de différence significative dans les titres de neutralisation pour les variants Delta et Omicron. A M12, cette différence était cependant très significative et en faveur du variant Delta.

Donc, selon la **Figure 11**, on peut conclure que, quel que soit le groupe, il y avait une augmentation des titres de neutralisation à M12, c'est-à-dire après la troisième dose de vaccin. De plus, on observe aussi que les titres de neutralisation étaient plus importants pour le variant Delta, par rapport au variant Omicron, après avoir reçu une troisième dose de vaccin.



### 3.3 Effet du schéma de vaccination initial

On a ensuite voulu comparer les titres d'anticorps en fonction du schéma vaccinal initial après 2 ou 3 doses.



**Figure 12** - Le titre de neutralisation est représenté en fonction de la période de l'étude (M6 et M12), pour chaque variant (Delta et Omicron) et pour chaque vaccin (BNT162b2, mRNA-1273 et ChAdOx1 nCoV-19)

La **Figure 12** différencie les effets du schéma vaccinal sur les titres de neutralisation à M6 et à M12, sachant que la troisième dose est forcément un vaccin à ARNm.

#### M6 :

Pour le variant Delta, les participants ne présentaient pas de différence significative de l'effet du schéma vaccinal entre les vaccins BNT162b2 et mRNA-1273. Une différence peu significative était observée entre les vaccins BNT162b2 et ChAdOx1 nCoV-19 en faveur du BNT162b2. Finalement, on observe une nette différence entre les vaccins mRNA-1273 et ChAdOx1 nCoV-19, en faveur du mRNA-1273.

Pour le variant Omicron, les participants ne présentaient pas de différence significative de l'effet du schéma vaccinal entre les vaccins BNT162b2 et mRNA-1273 et entre les vaccins BNT162b2 et ChAdOx1 nCoV-19. Cependant, une faible différence était observée entre les vaccins mRNA-1273 et ChAdOx1 nCoV-19.

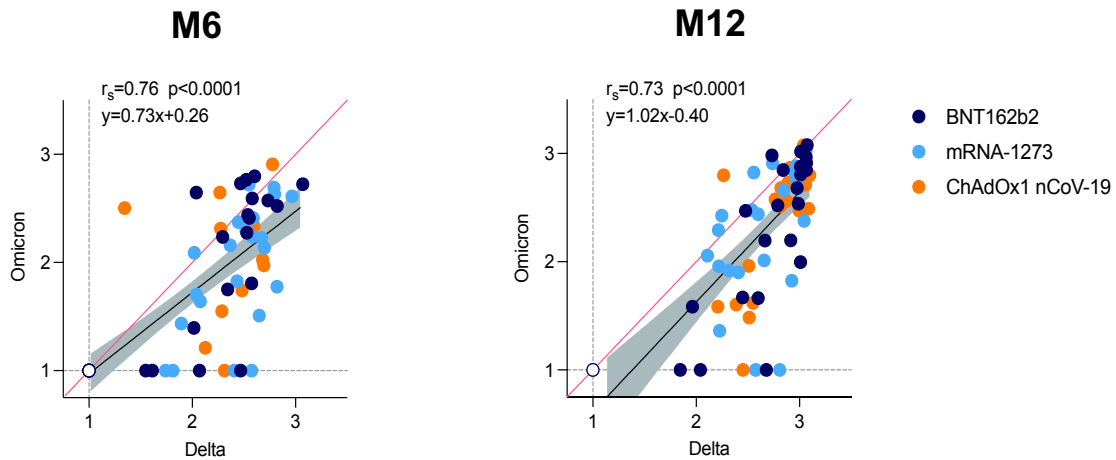
#### M12 :

Quel que soit le variant, il n'y avait aucune différence significative de l'effet du schéma vaccinal entre les différents vaccins.

On peut donc en conclure que les titres de neutralisation ne différaient pas à M12, après l'injection de la troisième dose de vaccin à ARNm, quel que soit le schéma vaccinal initial.

### 3.4 Corrélation Delta/Omicron

Puis on a cherché à analyser la corrélation des titres de neutralisation après 2 et 3 doses.



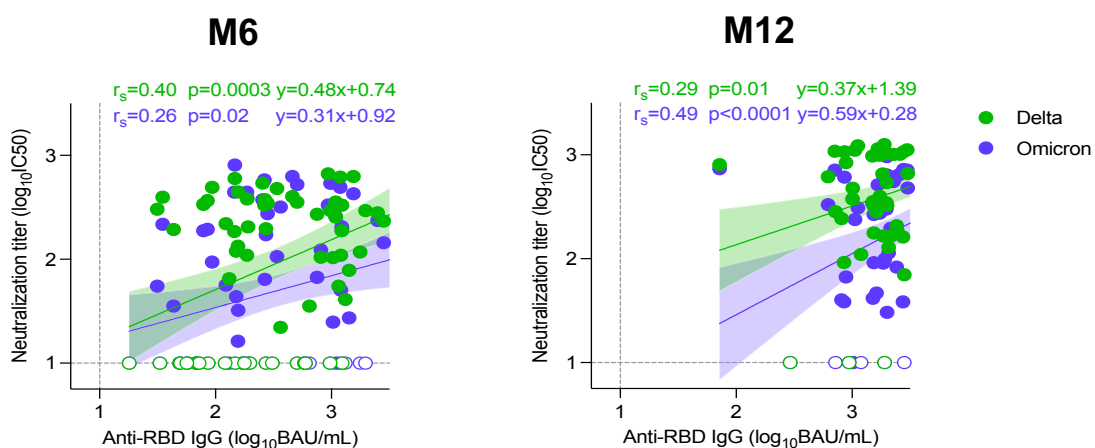
**Figure 13** - Corrélation des titres de neutralisation pour tous les vaccins (BNT162b2, mRNA-1273 et ChAdOx1 nCoV-19) entre les variants Delta et Omicron, à M6 et M12

Sur la **Figure 13**, on observait à M6 un coefficient de corrélation  $r = 0,76$  ( $p < 0,0001$ ), puis à M12 un coefficient de corrélation  $r = 0,73$  ( $p < 0,0001$ ), pour les titres de neutralisation entre Omicron et Delta.

Les titres de neutralisation corrélaient mieux à M12, donc après une troisième dose de vaccin, entre Omicron et Delta.

### 3.5 Corrélation entre les titres de liaison et de neutralisation

Ensuite, on a cherché à analyser si les titres de neutralisation et les titres en anticorps corrélaient après 2 et 3 doses.

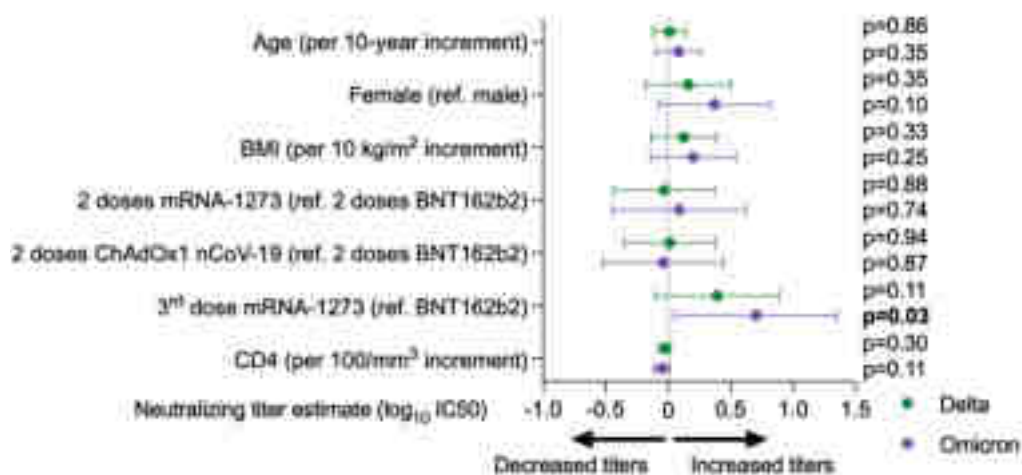


**Figure 14** - Corrélation entre les titres de neutralisation et les titres d'anticorps pour les deux variants (Delta et Omicron)

D'après la **Figure 14**, les titres de neutralisation et les titres anti-RBD corrélaient mieux à M6 qu'à M12, donc les titres anti-RBD augmentaient après la troisième dose. Cette corrélation met en avant que les anticorps anti-RBD étaient aussi neutralisants, quel que soit le variant sur lequel ils sont testés.

### 3.6 Analyse multivariée du titre de neutralisation à M12

Enfin, on a déterminé les paramètres cliniques et biologiques prédictifs des titres d'anticorps neutralisants des variants Delta et Omicron post-troisième dose.



**Figure 15** - Représentation en Forest Plot d'une analyse multivariée, dans laquelle sont recherchés les facteurs prédictif du titre de neutralisation pour les variants Omicron et Delta à M12

D'après la **Figure 15**, on peut déduire que les paramètres suivants ne permettaient pas de prédire la réponse vaccinale :

- l'âge,
- sexe,
- l'indice de masse corporelle (BMI),
- le type de vaccins reçu pour les deux premières doses, quel que soit le variant,
- le type de vaccin reçu pour la troisième dose, sur le variant Delta,
- le taux de CD4.

En revanche, les paramètres suivants prédisent la réponse vaccinale post-troisième dose : une troisième dose de vaccin avec le mRNA-1273 était associée à un titre de neutralisation plus élevé sur le variant Omicron, qu'une troisième dose avec le vaccin BNT162b2 (médiane, +0,70 log IC<sub>50</sub>, p=0,03).

On peut aussi noter une tendance à un effet prédictif du compte de CD4 qui tendrait à la baisse du titre de neutralisation (notamment Omicron), mais qui ici n'est pas significatif. Il pourrait cependant l'être sur un plus grand groupe, même si cet effet resterait manifestement assez faible.



## DISCUSSION

L'étude SeCoVIHA a pour but d'étudier la prévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 chez les personnes vivant avec le VIH. La sous-étude a pour but d'observer la réponse humorale post-vaccinale anti-SARS-CoV-2 chez les personnes vivant avec le VIH.

Le VIH étant un virus qui cible les lymphocytes T CD4+, nous avons étudié la réponse aux différents vaccins dirigés contre le SARS-CoV-2. Pour ce faire, nous avons tout d'abord commencé par étudier la réponse en titres de liaison anti-RBD, puis nous avons étudié la réponse en titres de neutralisation.

En ce qui concerne les titres de liaison anti-RBD, nous avons tout d'abord cherché à montrer l'effet de la troisième dose de vaccin. Nous avons mis en évidence que quel que soit le schéma vaccinal pour les premières et deuxième doses, les titres de liaison anti-RBD augmentaient après une troisième dose de vaccin à ARNm. D'autres articles sur la réponse vaccinale anti-SARS-CoV-2 chez les personnes immunodéprimées, tels que ceux de Frédéric Baron et al. et de Andrew H. Karaba et al., ont aussi démontré cette augmentation d'anticorps anti-RBD, chez tous les sujets, y compris les personnes vivant avec le VIH, même si cette réponse était amoindrie chez les personnes transplantés d'organes solides, en raison de leurs traitements immunosuppresseurs. [43], [51]

Ensuite, nous avons cherché à observer l'effet du schéma vaccinal initial. Cela a permis de montrer que les participants vaccinés par deux doses de vaccins à ARNm, c'est-à-dire par le BNT162b2 ou par le mRNA-1273, présentaient des titres de liaison anti-RBD plus élevés, que les participants vaccinés par n'importe lequel des autres vaccins étudiés. Après la troisième dose, les participants présentaient tous des titres anti-RBD similaires, exceptés ceux dont le schéma vaccinal se compose de ChAdOx1 nCoV-19. Ces derniers présentaient en effet des titres anti-RBD plus faibles que ceux obtenus par les vaccins à ARNm. L'étude de Ainsley Ryan Yan Bin Lee et al. a observé une efficacité plus importante après deux doses de vaccin à ARNm par rapport à des vaccins à vecteurs viral non répliatif et des vaccins inactivés. [44] De plus, l'étude de L. Elvira Balcells et al., menée sur le vaccin CoronaVac® a démontré une efficacité faible chez les personnes vivant avec le VIH, ainsi que chez les personnes greffées et celles atteints de rhumatologies, et une efficacité similaire à celle de la population générale chez des personnes atteintes de cancer et celles transplantés de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, toutes les personnes infectées par le VIH et intégrées à l'étude, présentaient des CD4 < 500 cellules/mm<sup>3</sup>, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. [50]

Puis nous avons observé la corrélation des titres anti-RBD post-deuxième et post-troisième doses. Nous en avons conclu que la réponse post-troisième dose dépendait de la réponse post-deuxième dose, en fonction des vaccins. Certaines études de la littérature, dont celles de Frédéric Baron et al. et de Andrew H. Karaba et al., ont démontré que des patients immunodéprimés, qui ne présentaient pas d'anticorps après deux doses de vaccins, ont développé des anticorps détectables après une troisième dose. [43], [51] Nous pouvons en déduire qu'il est possible qu'administrer des doses supplémentaires de vaccins, permettrait une

augmentation significative de la réponse en anticorps. L'étude de Susan DeWolf et al. suggère aussi que l'intervalle entre deux doses de vaccin pourrait jouer un rôle dans cette réponse, et qu'allonger l'intervalle entre deux vaccins pourrait présenter des avantages pour les personnes dont l'immunité fluctue. [42] Cependant, la recherche de Caoilfhionn M. Connolly et al. a observé que malgré l'ajout de doses supplémentaires, certains immunodéprimés ne répondaient pas mieux aux vaccins, notamment des patients transplantés d'organes solides, particulièrement les greffés rénaux, en raison de leur traitements immunosuppresseurs. [52] Dans ces cas-là, certaines stratégies alternatives, comme des immunoprophylaxies, pourraient être mises en place afin d'améliorer la réponse anticorps chez ces personnes. Cependant, il n'y a aucune immunoprophylaxie actuellement recommandée et efficace contre les variants actuels.

Finalement, nous avons effectué une analyse multivariée afin de mettre en évidence les facteurs prédictifs ou non de la réponse en titres de liaison anti-RBD, c'est-à-dire s'ils ont ou non des effets sur cette réponse. Nous avons déterminé que l'âge, le sexe, l'IMC, le type de vaccin reçu pour les deux premières doses de vaccins (deux doses de mRNA-1273 présentaient de meilleurs titres de liaison anti-RBD par rapport à deux doses de BNT162b2) et le taux de CD4, ne sont pas des facteurs prédictifs. A contrario, les facteurs prédictifs observés sont : le schéma vaccinal initial, qui provoque une réponse plus faible après deux doses de ChAdOx1 nCoV-19 ou après une ou deux dose(s) de vaccins autres, par rapport à deux doses de BNT162b2 ; ainsi que la troisième dose de vaccin, qui implique que la réponse est plus élevée après une troisième dose de mRNA-1273 par rapport à une troisième dose de BNT162b2 et plus faible lorsque la troisième dose fait partie de la catégorie des autres vaccins par rapport à une troisième dose de BNT162b2. Ce qui est en accord avec les études de Ainsley Ryan Yan Bin Lee et al. et de Susan DeWolf et al., qui indiquent que deux doses de vaccins à ARNm sont plus efficaces que deux doses d'autres types de vaccins ou une dose de Jcovden®. [42], [44] De plus, l'étude de Frédéric Baron et al. a aussi observé une efficacité supérieure suite à l'injection d'une troisième dose de mRNA-1273 par rapport à une troisième dose de BNT162b2, notamment chez des greffés rénaux et des dialysés. [43]

En ce qui concerne les titres de neutralisation, nous avons tout d'abord cherché à observer la réponse en fonction du nombre de doses et des variants. Nous en avons conclu qu'il existe des variations selon le nombre de doses et le variant observé (Delta ou Omicron).

Ensuite, nous avons cherché à observer l'effet de la troisième dose de vaccin, et avons mis en évidence une augmentation des titres de neutralisation après la troisième dose de vaccin, surtout contre le variant Delta, par rapport au variant Omicron. Nos observations sont en accord avec la littérature, dans laquelle une augmentation des anticorps neutralisants est observée après une troisième dose par un vaccin à ARNm. Cependant, malgré l'augmentation des anticorps neutralisants, l'activité neutralisante reste plus faible chez les patients transplantés, par rapport à la population générale, comme cela a été observé dans les études de Andrew H. Karaba et al. et de Tammy Hod et al.. [45], [51] De plus, dans les études de Frédéric Baron et

al. et de Caoilfhionn M. Connolly et al., les anticorps neutralisants ont été montré comme plus faibles chez tous les immunodéprimés contre le variant Omicron, voire totalement indétectables chez les personnes transplantées d'organes solides. [43], [52]

Ensuite, nous avons montré que le schéma vaccinal initial n'avait pas d'effet sur les titres de neutralisation, qui ne différaient, pas après la troisième dose de vaccin à ARNm, quel que soit les vaccins reçus lors des deux premières injections.

Puis, nous avons regardé la corrélation entre les variants Delta et Omicron, et avons pu observer que les titres de neutralisation corrélaient bien après les deuxièmes et troisièmes doses de vaccin.

De plus, nous avons aussi observé la corrélation entre les titres de liaison et les titres de neutralisation, et nous avons conclu que les anticorps neutralisants dépendaient du titre en anti-RBD, quel que soit le variant observé (Delta ou Omicron), peu importe le nombre de doses

Finalement, nous avons effectué une analyse multivariée afin de mettre en évidence les facteurs prédictifs de la réponse en titres de neutralisation. Nous avons déterminé que l'âge, le sexe, l'IMC, le type de vaccin reçu pour les deux premières doses de vaccin (quel que soit le variant), le type de vaccin reçu pour la troisième dose sur le variant Delta, et le taux de CD4, ne sont pas des facteurs prédictifs. Nous avons aussi pu observer qu'il y avait un facteur prédictif observé. En effet, avoir reçu une troisième dose de vaccin mRNA-1273 était associé à des titres de neutralisation plus élevé sur le variant Omicron, par rapport à une troisième dose de BNT162b2. Ce qui rejoint les résultats de l'étude de Frédéric Baron et al., qui a observé une efficacité plus importante du Spikevax® par rapport au Comirnaty® chez certains immunodéprimés. [43]

Pour conclure, les observations faites dans notre sous-étude s'accordent à celles faites dans la littérature, lorsqu'elles suivent des participants infectés par le VIH. En effet, elles concluent toutes que l'infection par le VIH n'est pas un facteur affectant la réponse vaccinale anti-SARS-CoV-2, chez les patients dont le traitement est bien suivi et fonctionnel, et dont le taux de CD4 est  $>200/\text{mm}^3$ .

A contrario, nos résultats ne concordent pas avec les études observant des participants immunodéprimés autres que ceux infectés par le VIH.

En effet, ces études (Frédéric Baron et al., Ainsley Ryan Yan Bin Lee et al., Simon Galmiche et al., et Andrew H. Karaba et al.) ont observé que les patients transplantés d'organes solides présentaient des réponses aux vaccins plus faibles que la population générale, en raison de leur immunité, mais aussi de leurs traitements, qui impacte l'immunité. [43], [44], [47], [51] De plus, mis à part quelques études, la plupart des études (Matthijs Oyaert et al., Ainsley Ryan Yan Bin Lee et al., Caoilfhionn M. Connolly et al., et Susan DeWolf et al.) observaient que la majorité des immunodépressions provoquaient une plus faible réponse aux vaccins dirigés contre le SARS-CoV-2. [42], [44], [46], [52]

Notre sous-étude met aussi en avant qu'une troisième dose de vaccin permet d'améliorer la réponse vaccinale, ce qui est en accord avec les conclusions émises dans la majorité des études.

Finalement, comme observé dans la plupart des études menées, les vaccins à ARNm présentent de meilleures réponses après deux doses que les autres vaccins.

Cette étude présente cependant quelques limites.

Premièrement, nous pouvons mentionner que les groupes présentent trop peu de patients. En effet, l'analyse multivariée des titres de neutralisation à M12 permet de mettre en évidence un semblant d'effet des CD4, qui pourrait potentiellement être plus important si le groupe avait été plus grand.

En plus d'un nombre de participants peu important, nous avons observé peu de participants dont les CD4 sont inférieurs à  $200/\text{mm}^3$ , alors qu'ils sont un acteur majeur de la réponse anticorps. Cela rend nos résultats valables pour des personnes vivant avec le VIH et ayant des  $\text{CD4} > 200/\text{mm}^3$ . En revanche, pour des personnes dont l'immunité est plus affectée, les résultats ne sont probablement pas applicables.

De plus, dans nos groupes peu de patients ont été vaccinés par le vaccin Jcovden®, ce qui nous empêche d'établir l'efficacité de ce vaccin chez les personnes vivant avec le VIH. Cependant, une étude a observé une meilleure réponse après deux doses de vaccin à ARNm, par rapport à une dose de vaccin Ad26.COV2.S, comme recommandé.

Finalement, dans un souci de regroupement, nous n'avons pas particulièrement observé l'effet qu'auraient une première dose de Vaxzevria® suivie d'une dose de vaccin à ARNm (Comirnaty® et Spikevax®). Donc nous ne pouvons pas estimer exactement l'effet de ce schéma vaccinal sur les titres de liaison et sur les titres de neutralisation.



## CONCLUSION

La pandémie de Covid-19, provoquée par le SARS-CoV-2, a grandement impacté la vie des personnes immunodéprimées, en raison de leur immunité affaiblie. En effet, dès l'observation des premiers cas, il a été mis en évidence qu'une plus faible immunité était à l'origine d'une atteinte plus sévère par la maladie, ainsi qu'un risque plus élevé de mortalité.

Le développement des vaccins dirigés contre le virus, et en particulier le développement d'une nouvelle technologie de vaccin, via les vaccins à ARNm, a apporté de nouvelles interrogations concernant les personnes immunodéprimées. En effet, ces personnes faisant déjà état de recommandations particulières en termes de vaccination, beaucoup d'études ont été menées afin d'observer leur réponse à ces nouveaux vaccins.

L'étude SeCoVIHA, lancée en novembre 2020 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, a pour but d'observer la prévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 chez les personnes vivant avec le VIH, un virus ciblant le système immunitaire. La sous-étude présentée dans ce mémoire prend place dans ce cadre, afin d'observer la réponse humorale post-vaccinale anti-SARS-CoV-2 chez les personnes vivant avec le VIH.

Pour ce faire, nous avons tout d'abord commencé par étudier la réponse vaccinale sur les titres de liaison anti-RBD, puis nous avons étudié la réponse sur les titres de neutralisation.

Nous avons ainsi pu observer que la troisième dose de vaccin permet une augmentation des titres de liaison anti-RBD, sans que le vaccin reçu pour les deux premières doses n'ait de réel effet sur cette augmentation, sauf lorsque ces deux doses sont à base de ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria®). En effet, après deux doses, la réponse en titre de liaison était inférieure pour les participants vaccinés par le vaccin Vaxzevria®, par rapport à ceux doublement vaccinés par des vaccins à ARNm. Nous pouvons en conclure que la réponse post-troisième dose dépendait de la réponse post-deuxième dose.

En ce qui concerne la réponse sur les titres de neutralisation, elle varie en fonction du nombre de doses de vaccin et du variant sur lequel elle est observée. En effet, la troisième dose entraîne une augmentation des titres de neutralisation quel que soit le schéma vaccinal initial, qui est plus importante sur le variant Delta que sur le variant Omicron. De plus, nous avons observé qu'après la troisième dose de vaccin les anticorps anti-RBD étaient aussi neutralisants. Finalement, nous avons observé qu'une troisième dose par le vaccin mRNA-1273 (Spikevax®) présentait une meilleure réponse qu'après une troisième dose de BNT162b2 (Comirnaty®).

Les résultats observés dans notre sous-étude sont en accord avec les résultats observés dans d'autres études menées chez les personnes vivant avec le VIH. Cependant, lorsque l'on compare nos résultats avec ceux d'autres études, menées sur d'autres types d'immunodépression, on observe une nette différence. En effet, la plupart des pathologies entraînent une baisse de la réponse vaccinale, en raison de l'immunité affaiblie, mais aussi en raison des traitements immunosuppresseurs nécessaires par exemple chez les patients greffés.

En revanche, toutes les études, dont celle-ci, s'accordent dans la conclusion que la troisième dose de vaccin permet une amélioration de la réponse, chez tous les immunodéprimés, même si cette augmentation est plus faible chez les personnes greffées.

De plus, nos observations mettent en avant une résistance du variant Omicron sur la vaccination, beaucoup plus importante que le variant Delta, ce qui se reflète dans toutes les études. En effet, le variant Omicron est le variant qui impacte le plus la réponse vaccinale chez tous les immunodéprimés ainsi que dans toute la population générale, au point que chez certains immunodéprimés, notamment les transplantés d'organes solides, la réponse aux vaccins est même indétectable.

Finalement, toutes les études s'accordent pour dire que les vaccins à ARNm présentent de meilleurs résultats que les autres vaccins après deux doses. Certaines études ont aussi démontré, en comparant les vaccins BNT162b2 (Comirnaty®) et mRNA-1273 (Spikevax®), que le vaccin mRNA-1273 est considéré comme plus efficace chez les personnes immunodéprimées.

Nous pouvons donc en conclure que la troisième dose de vaccin dirigé contre le SARS-CoV-2 est efficace pour assurer une augmentation de l'immunité des personnes vivant avec le VIH contre le virus responsable de la pandémie de Covid-19. Cette troisième dose permet aussi une corrélation entre les anticorps anti-RBD et les anticorps neutralisants, ce qui signifie que les anticorps liants, sont aussi neutralisants après la troisième dose de vaccin.

Nous pouvons aussi conclure quant à une efficacité plus importante des vaccins à ARNm, notamment le vaccin mRNA-1273 (Spikevax®) en troisième dose, par rapport aux vaccins inactivés. En effet, la vaccination par un vaccin inactivé entraîne une moins bonne réponse, après deux doses, que des vaccins à ARNm, et entraîne ensuite une réponse plus faible chez ces patients, après une troisième dose de vaccin à ARNm.

Nous avons enfin pu observer la résistance du variant Omicron, observée dans de nombreuses recherches, par rapport aux différents vaccins, qui était bien plus importante que celle du variant Delta. Cela signifie que la vaccination ne suffit potentiellement pas à éviter une infection par le variant Omicron.

Comme toutes les études, nous avons été confrontés à quelques limites. Nos groupes ne présentaient pas assez de patients, et surtout peu de patients dont les CD4 étaient faibles, ce qui ne nous permet pas de conclure clairement sur l'impact du taux de CD4 sur la réponse vaccinale. De plus, peu de participants ont été vaccinés par le vaccin Ad26.COV2.S (Jcovden®) ce qui ne nous permet pas d'observer l'effet de ce vaccin en particulier. Finalement, le nombre de participants vaccinés par une première dose Vaxzevria®, suivie d'une deuxième dose d'ARNm est trop faible pour observer l'impact réel de ce schéma vaccinal sur la réponse post-vaccinale.

Nous avons fait le choix de nous arrêter à l'observation des réponses vaccinales après deux et après trois doses de vaccin. En effet, seul un de nos participants avait reçu une quatrième dose lors du déroulement de l'étude, ce qui ne permettait pas une observation significative.

Certaines études ont émis l'hypothèse que l'ajout de doses de vaccin chez les personnes immunodéprimées permettrait d'améliorer la réponse vaccinale. Des recherches ont observé que l'ajout de doses supplémentaires, pouvaient ne pas fonctionner dans certaines pathologies, telles que la greffe rénale, en raison des traitements immunosuppresseurs. Cependant, dans le cas de l'infection par le VIH, les personnes peuvent voir leur immunité remonter en cas de bon fonctionnement des traitements ARV, ce qui améliorerait la réponse aux vaccins. Les résultats de notre étude montrent que la réponse vaccinale des personnes vivant avec le VIH est bonne, ce qui signifie que lorsque les patients possèdent des  $CD4 > 200/mm^3$ , l'ajout de doses supplémentaires devraient améliorer leur immunité face au SARS-CoV-2. [56]

Pour valider cette hypothèse il faudrait continuer cette étude sur plusieurs mois encore, car les autorités de santé recommandent que la vaccination des personnes à risques, dont font partie les personnes immunodéprimées, continue, à raison d'une dose tous les 6 mois, ou 6 mois après une infection par le virus.

Nous avons aussi choisi de nous concentrer sur les variants Delta et Omicron, qui étaient les deux variants majoritaires au moment du déroulement de l'étude, soit de fin 2020 à fin 2021. Nous n'avons donc pas observé les effets des différents vaccins sur les variants précédents, tels que le variant Alpha, qui ne circulaient plus au moment de l'étude, ou encore sur les variants apparus ensuite.

Les variants préoccupants, dont font partie les variants Alpha, Delta et Omicron, qui sont les plus sévères, et donc potentiellement les plus résistants, sont actuellement considérés comme non circulants d'après Santé Publique France. Cela signifie qu'aucun variant circulant actuellement n'est classé comme préoccupant, et ce depuis le variant Omicron. Ainsi, il est possible que la résistance du variant Omicron sur les différents vaccins ne se retrouve pas sur les variants apparus après. La vaccination pourrait être plus efficace contre les nouveaux variants, par rapport au variant Omicron. [20]

Pour vérifier cette hypothèse, il faudrait mener des études plus approfondies. Cependant, ces études ne seraient pas menées dans le même cadre que la nôtre, car le dernier variant le plus virulent observé était le variant XBB.1.5, un sous-variant du variant Omicron, qui n'est pas considéré comme un variant préoccupant. Face à ce nouveau variant, il était recommandé de recevoir préférentiellement des doses de vaccin à ARNm, pour leur efficacité plus importante contre le variant Omicron. En outre, depuis le mois de septembre 2023, de nouveaux vaccins ont vu le jour, ciblant exclusivement ce variant, tout en restant efficaces sur les autres variants.

Des études comparant l'efficacité des vaccins précédents et de ces nouveaux vaccins, chez les personnes vivant avec le VIH pourraient mettre en avant des différences dans la réponse vaccinale face aux variants les plus récents. [57]



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] « La recherche sur le VIH/sida », Institut Pasteur. Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/recherche-vihsida>
- [2] « Infection par le VIH/sida - symptômes, causes, traitements et prévention », VIDAL. Consulté le: 30 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/ist-vih-sida.html>
- [3] G. Yilmaz, « Diagnosis of HIV infection and laboratory monitoring of its therapy », *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.*, vol. 21, n° 3, p. 187-196, juin 2001, doi: 10.1016/s1386-6532(01)00165-2.
- [4] « VIH/sida : qu'est-ce que c'est ? », Sidaction. Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sidaction.org/vihsida-quest-ce-que-cest>
- [5] SPF, « Bulletin de santé publique VIH-IST. Novembre 2023. » Consulté le: 14 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-ist.-decembre-2023>
- [6] E. Fanales-Belasio, M. Raimondo, B. Suligoï, et S. Buttò, « HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview », *Ann. Ist. Super. Sanita*, vol. 46, n° 1, p. 5-14, 2010, doi: 10.4415/ANN\_10\_01\_02.
- [7] Y. van Heuvel, S. Schatz, J. F. Rosengarten, et J. Stitz, « Infectious RNA: Human Immunodeficiency Virus (HIV) Biology, Therapeutic Intervention, and the Quest for a Vaccine », *Toxins*, vol. 14, n° 2, p. 138, févr. 2022, doi: 10.3390/toxins14020138.
- [8] « VIH et sida : kézako ? » Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.aides.org/vih-sida-c-quoi>
- [9] « Recommandations VIH (infection par le) », VIDAL. Consulté le: 1 novembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/vih-infection-par-le-1783.html>
- [10] « Infection par le VIH : quel traitement ? » Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/vih/traitement>
- [11] « Traitement du VIH ». Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/topic/treatment>
- [12] R. Landman *et al.*, « A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial », *Lancet HIV*, vol. 9, n° 2, p. e79-e90, févr. 2022, doi: 10.1016/S2352-3018(21)00300-3.

- [13] « Les premiers résultats de l'essai ANRS DUETTO ne permettent pas de démontrer la non-infériorité de la stratégie de bithérapie en 4 jours sur 7 chez les patients vivant avec le VIH - ANRS ». Consulté le: 05 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://anrs.fr/fr/actualites/actualites/les-premiers-resultats-de-lessai-anrs-duetto-ne-permettent-pas-de-demontrer-la-non-inferiorite-de-la-strategie-de-bitherapie-en-4-jours-sur-7-chez-les-patients-vivant-avec-le-vih/>
- [14] « Antirétroviraux «long acting» en injection: plus qu'un nouveau mode d'administration? », vih.org. Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://vih.org/20220204/antiretroviraux-long-acting-en-injection-plus-quun-nouveau-mode-dadministration/>
- [15] « Patient vivant avec le VIH ». Consulté le: 2 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Patient-immunodeprime/Patient-vivant-avec-le-VIH>
- [16] « Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé », Inserm. Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
- [17] « Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde ». Consulté le: 14 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
- [18] I. Jamaï Amir, Z. Lebar, G. yahyaoui, et M. Mahmoud, « Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique », *Option/Bio*, vol. 31, n° 619, p. 15-20, 2020, doi: 10.1016/S0992-5945(20)30178-1.
- [19] P. Chen, M. Wu, Y. He, B. Jiang, et M.-L. He, « Metabolic alterations upon SARS-CoV-2 infection and potential therapeutic targets against coronavirus infection », *Signal Transduct. Target. Ther.*, vol. 8, p. 237, juin 2023, doi: 10.1038/s41392-023-01510-8.
- [20] « Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 ». Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
- [21] S. Shieh-zadegan, N. Alaghemand, M. Fox, et V. Venketaraman, « Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19 », *Clin. Pract.*, vol. 11, n° 4, p. 778-784, oct. 2021, doi: 10.3390/clinpract11040093.
- [22] « SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives - PMC ». Consulté le: 4 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9047469/>
- [23] « Tout savoir sur le Sars-Cov-2 et la Covid-19 », Fondation pour la Recherche Médicale. Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-maladies-infectieuses/virus-emergents/tout-savoir-sur-le-coronavirus-covid-19>

- [24] « info coronavirus Covid 19 - Isolement », Gouvernement.fr. Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/isolement>
- [25] « Covid-19 : pourquoi il faut aérer 10 minutes toutes les heures », Gouvernement.fr. Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.gouvernement.fr/actualite/covid-19-pourquoi-il-faut-aerer-10-minutes-toutes-les-heures>
- [26] « Les autotests sur prélèvement nasal ». Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/covid-19/les-tests-de-depistage-du-covid-19/les-autotests-sur-prelevement-nasal>
- [27] « Les traitements contre la COVID-19 », VIDAL. Consulté le: 2 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/traitements.html>
- [28] « La vaccination contre la COVID-19 ? », VIDAL. Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/vaccins.html>
- [29] « Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : vaccins ». Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)
- [30] S. Wack, T. Patton, et L. K. Ferris, « COVID-19 vaccine safety and efficacy in patients with immune-mediated inflammatory disease: Review of available evidence », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 85, n° 5, p. 1274-1284, nov. 2021, doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.054.
- [31] M. Lachâtre et O. Launay, « Vaccination COVID-19 : technologies vaccinales, efficacité en vie réelle et spécificités », *Médecine Mal. Infect. Form.*, vol. 1, n° 3, p. 129-135, sept. 2022, doi: 10.1016/j.mmifmc.2022.07.001.
- [32] AstraZeneca, « A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study in Adults, to Determine the Safety, Efficacy, and Immunogenicity of AZD1222, a Non-replicating ChAdOx1 Vector Vaccine, for the Prevention of COVID-19 », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT04516746, mars 2023. Consulté le: 1 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04516746>
- [33] ModernaTX, Inc., « A Phase 3, Randomized, Stratified, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT04470427, janv. 2023. Consulté le: 1 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04470427>
- [34] BioNTech SE, « A PHASE 1/2/3, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, OBSERVER-BLIND, DOSE-FINDING STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY,

IMMUNOGENICITY, AND EFFICACY OF SARS-COV-2 RNA VACCINE CANDIDATES AGAINST COVID-19 IN HEALTHY INDIVIDUALS », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT04368728, févr. 2023. Consulté le: 1 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04368728>

[35] Janssen Vaccines & Prevention B.V., « A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Ad26.COV2.S for the Prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in Adults Aged 18 Years and Older », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT04505722, janv. 2024. Consulté le: 1 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04505722>

[36] A. R. Falsey *et al.*, « Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine », *N. Engl. J. Med.*, p. NEJMoa2105290, sept. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2105290.

[37] « Covid-19 : la HAS recommande d'utiliser le vaccin d'AstraZeneca chez les 55 ans et plus », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 05 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3244305/fr/covid-19-la-has-recommande-d-utiliser-le-vaccin-d-astrazeneca-chez-les-55-ans-et-plus](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244305/fr/covid-19-la-has-recommande-d-utiliser-le-vaccin-d-astrazeneca-chez-les-55-ans-et-plus)

[38] L. R. Baden *et al.*, « Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine », *N. Engl. J. Med.*, p. NEJMoa2035389, déc. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2035389.

[39] F. P. Polack *et al.*, « Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine », *N. Engl. J. Med.*, p. NEJMoa2034577, déc. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2034577.

[40] S. J. Thomas *et al.*, « Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months », *N. Engl. J. Med.*, vol. 385, n° 19, p. 1761-1773, nov. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2110345.

[41] J. Sadoff *et al.*, « Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19 », *N. Engl. J. Med.*, p. NEJMoa2101544, avr. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2101544.

[42] S. DeWolf, J. C. Laracy, M.-A. Perales, M. Kamboj, M. R. M. van den Brink, et S. Vardhana, « SARS-CoV-2 in immunocompromised individuals », *Immunity*, vol. 55, n° 10, p. 1779-1798, oct. 2022, doi: 10.1016/j.immuni.2022.09.006.

[43] F. Baron *et al.*, « Insights From Early Clinical Trials Assessing Response to mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Immunocompromised Patients », *Front. Immunol.*, vol. 13, p. 827242, mars 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.827242.

[44] A. R. Y. B. Lee *et al.*, « Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis », *The BMJ*, vol. 376, p. e068632, mars 2022, doi: 10.1136/bmj-2021-068632.



- [45] T. Hod *et al.*, « Humoral Response of Renal Transplant Recipients to the BNT162b2 SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Using Both RBD IgG and Neutralizing Antibodies », *Transplantation*, vol. 105, n° 11, p. e234-e243, nov. 2021, doi: 10.1097/TP.0000000000003889.
- [46] M. Oyaert *et al.*, « Evaluation of Humoral and Cellular Responses in SARS-CoV-2 mRNA Vaccinated Immunocompromised Patients », *Front. Immunol.*, vol. 13, p. 858399, mars 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.858399.
- [47] S. Galmiche *et al.*, « Immunological and clinical efficacy of COVID-19 vaccines in immunocompromised populations: a systematic review », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 28, n° 2, p. 163-177, févr. 2022, doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.036.
- [48] L. Ao *et al.*, « Safety and immunogenicity of inactivated SARS-CoV-2 vaccines in people living with HIV », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 11, n° 1, p. 1126-1134, doi: 10.1080/22221751.2022.2059401.
- [49] J. J. Tuan *et al.*, « Qualitative assessment of anti-SARS-CoV-2 spike protein immunogenicity (QUASI) after COVID-19 vaccination in older people living with HIV », *HIV Med.*, vol. n/a, n° n/a, doi: 10.1111/hiv.13188.
- [50] M. E. Balcels *et al.*, « Reduced immune response to inactivated SARS-CoV-2 vaccine in a cohort of immunocompromised patients in Chile », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, p. ciac167, mars 2022, doi: 10.1093/cid/ciac167.
- [51] A. H. Karaba *et al.*, « A third dose of SARS-CoV-2 vaccine increases neutralizing antibodies against variants of concern in solid organ transplant recipients », *Am. J. Transplant.*, vol. 22, n° 4, p. 1253-1260, avr. 2022, doi: 10.1111/ajt.16933.
- [52] C. M. Connolly et J. J. Paik, « SARS-CoV-2 vaccination in the immunocompromised host », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 150, n° 1, p. 56-58, juill. 2022, doi: 10.1016/j.jaci.2022.05.001.
- [53] « Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : VIH et antirétroviraux ». Consulté le: 6 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-hiv-and-antiretrovirals>
- [54] « Les traitements antirétroviraux et la trithérapie ». Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.aides.org/traitement-vih-sida>
- [55] University Hospital, Strasbourg, France, « Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies Among Adult Patients Living With HIV », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT04515225, août 2021. Consulté le: 3 janvier 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04515225>

[56] M. Rescigno *et al.*, « Neutralizing antibodies to Omicron after the fourth SARS-CoV-2 mRNA vaccine dose in immunocompromised patients highlight the need of additional boosters », *Front. Immunol.*, vol. 14, p. 1104124, janv. 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1104124.

[57] « Campagne de vaccination contre le Covid-19 ». Consulté le: 14 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/covid-19/vaccination-contre-le-covid-19/campagne-vaccination-covid19-rappel>





## FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : BRÉMON Prénom : Lucile

Né(e) le 19/04/1998 à Altkirch

### TITRE DE LA THÈSE :

REPONSE HUMORALE POST-VACCINALE ANTI-SARS-COV-2 CHEZ LES PERSONNES  
VIVANT AVEC LE VIH

Date de la soutenance : 31 janvier 2024

N° d'ordre : .....

### RÉSUMÉ :

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est un virus qui s'attaque au système immunitaire des personnes qu'il infecte. Cette atteinte à l'immunité a rendu cette population particulièrement à risque lors de la pandémie de Covid-19, provoquée par le SARS-CoV-2. L'étude SeCoVIHA, lancée en novembre 2020 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, a pour but d'observer l'impact du SARS-CoV-2 chez les personnes vivant avec le VIH. Le développement de vaccins dirigés contre ce virus a ainsi permis de développer cette sous-étude, afin d'observer l'efficacité des différents vaccins chez cette population.

---

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) attacks the immune system of infected people. This population was particularly at risk during the Covid-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2, because of the immunity's decrease. The SeCoVIHA study, started in November 2020 in the University Hospital of Strasbourg, aims to observe the impact of the SARS-CoV-2 in the people living with HIV. The development of vaccines directed against this virus allowed to develop this sub-study, to observe the efficiency of the different vaccines in this population.

### MOTS-CLES : (5 à 10)

VIH | COVID | Vaccination | ARNm | Traitement antirétroviral | CD4

Nom du Directeur de Thèse : GANTNER Pierre