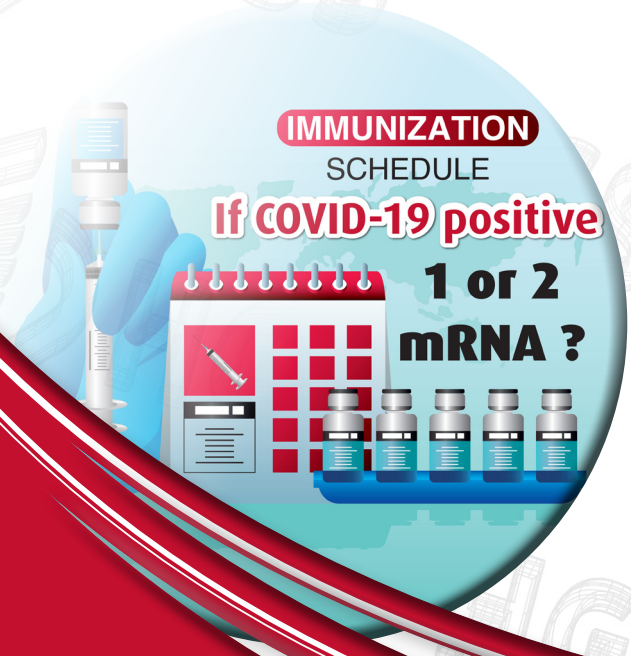
Conseil
Supérieur de la Santé

RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ADMINISTRATION D'UNE OU DEUX DOSES DE VACCINS À ARNM CHEZ DES PERSONNES ÉTANT OU AYANT ÉTÉ INFECTÉES AU SARS-COV-2

JUIN 2021
CSS N° 9634



.be

DROITS D'AUTEUR

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

Conseil Supérieur de la Santé
Place Victor Horta 40 bte 10
B-1060 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97
E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Tous droits d'auteur réservés.
Veuillez citer cette publication de la façon suivante:
Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations concernant l'administration d'une ou deux doses de vaccins à ARNm chez des personnes étant ou ayant été infectées au SARS-CoV-2 . Bruxelles: CSS; 2021. Avis n° 9634.

La version intégrale de l'avis peut être téléchargés à partir de la page web: **www.css-hgr.be**

Cette publication ne peut être vendue

Conseil
Supérieur de la Santé

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9634

Recommandations concernant l'administration d'une ou deux doses de vaccins à ARNm chez des personnes étant ou ayant été infectées au SARS-CoV-2

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Belgian Superior Health Council provides recommendations for the administration of one or two doses of mRNA vaccines in people who are or have been infected with SARS-CoV-2.

Version validée par le Collège de juin 2021

1. INTRODUCTION

Dans le contexte de la campagne de vaccination et face à la problématique de la gestion opérationnelle des injections vaccinales contre la COVID-19, certains experts se posent la question de la pertinence de revoir ou pas le schéma de vaccination actuellement préconisé pour certains types de vaccins. Cette démarche s'inscrit dans le même cadre que celle de la *Haute Autorité de Santé* (HAS) en France qui propose de vacciner les patients ayant eu une infection (symptomatique ou non) par le SARS-CoV-2, confirmée par un test PCR ou antigénique, d'être vaccinées :

- dans un délai proche de 6 mois post-infection (et pas avant un délai 3 mois post-infection) ;
- avec une administration UNIQUE de vaccin ARNm.

Cette position de la HAS ne concerne que les **vaccins ARNm.**

Cependant, ce nouveau schéma vaccinal proposé par la HAS ne concerne pas toutes les personnes. En effet, les personnes présentant une immunodépression avérée (en particulier recevant un traitement immunosuppresseur) doivent, après un délai de 3 mois après le début de l'infection par le SARS-CoV-2, être vaccinées par le schéma à 2 doses (HAS, 2021).

Cette position de la HAS a retenu l'attention des experts du Conseil Supérieur de la Santé (CSS). Elle a été discutée dans un groupe de brainstorming le 17 février 2021, soumise au débat et à l'analyse des experts du NITAG (*Immunization Technical Advisory Group*) le 18 février 2021 après-midi ; les principes qui en sont ressortis ont été ensuite présentés à la « *Taskforce opérationnelle de stratégie vaccinale* » (en abrégé Taskforce) du 18 février 2021 en soirée. Compte-tenu de l'importance de la question (tant au point de vue médical qu'opérationnel), la Taskforce a délivré un communiqué de presse à ce sujet le 20 février en matinée (cf. Annexe).

Le manque de données dans le groupe de plus de 65 ans tout comme dans celui des patients immunodéficients avait, à ce moment-là, empêché le CSS d'émettre un avis sur la modulation de ce schéma vaccinal, tout spécialement dans le contexte des *Variant of concern* (VOC).

Depuis lors, en date du 16 mars, le STIKO[1] (*Standing Committee on Vaccination* - Allemagne) recommande lui-aussi de n'administrer qu'une seule dose de vaccin ARNm pour les personnes immunocompétentes qui ont eu une infection antérieure confirmée par PCR, au minimum 6 mois après la PCR positive.

Le rapport de ECDC[2] (29 mars 2021) précise dans son rapport, sur base des données récoltées que sept pays dont l'Autriche, Estonie, France, Italie, Espagne, Slovaquie et la Norvège ne recommandent actuellement qu'une seule dose (pour les vaccins qui ont un calendrier à deux doses), et deux pays ne recommandent pas la vaccination des personnes ayant déjà été infectées avant 90 jours après l'infection (Islande, Portugal en discussion).

Enfin, en Israël, à compter du 6 février 2021, le vaccin a été mis à la disposition de toutes les personnes âgées de 16 ans ou plus qui n'avaient pas été infectées par le SRAS-CoV-2 (Min Santé Israël, 2021[3]).

Au vu de nouvelles informations, le CSS a réexaminé sa position en sa séance du 6 mai 2021 (NITAG). Etant donné l'absence d'évidence et de donnée disponible à ce sujet pour les vaccins à adénovirus, seuls les vaccins à ARNm sont concernés par cet avis.

A l'instar de ce qui a déjà été mentionné dans les précédentes recommandations du CSS concernant la thématique de la vaccination contre le SARS-CoV-2, cet avis devra être revu à la fois à la lumière de nouvelles données disponibles et des données de terrain.

[1] RKI - Impfen - COVID-19 und Impfen: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ)
[2] ECDC : *European Centre for Disease Prevention and Control*
[3] https://www.gov.il/en/departments/news/15032021-06 - https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/epidemiology/td/286116521.pdf (en Hébreu)

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

ARNm	*Messenger ribonucleic acid* (acide ribonucléique messager)
COVID-19	*Coronavirus Disease 2019*
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EPAR	*European public assessment reports*
HAS	Haute Autorité de santé- France
NITAG	*National Immunization Technical Advisory Group (Belgium)*
PCR	*Polymerase chain reaction*
SARS-CoV-2	*Severe acute respiratory syndrome - Coronavirus* 2
STIKO	*Standing Committee on Vaccination* - Allemagne
VOC	*Variant of concern*

Mots clés

Keywords	***Sleutelwoorden***	***Mots clés***	***Schlüsselwörter***
Coronavirus	Coronavirus	Coronavirus	Coronavirus
Covid-19	COVID-19	Covid-19	Covid-19
Vaccination	Vaccinatie	Vaccination	Impfung
Risk group	Risicogroep	Groupe à risque	Risikogruppe
Prevention	Preventie	Prévention	Prävention

2. METHODOLOGIE

A l'initiative de certains experts du CSS et du NITAG, ce sujet a été abordé et débattu lors de plusieurs séances reprenant en plus des experts du NITAG des experts actifs dans d'autres domaines de compétences. Sur cette base, le groupe de travail consulté reprenait des expertises en gynécologie-obstétrique, pharmacologie et pharmacovigilance, infectiologie, vaccinologie, médecine générale, gériatrie, immunité maternelle et épidémiologie des maladies infectieuses.

Les experts du CSS impliqués dans ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (peer-reviewed), ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail NITAG, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

3. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

3.1 Considérations préalables

Les connaissances immunologiques sur l'infection au SARS-CoV-2 sont en constante évolution. Il a été démontré que la majorité des personnes infectées par le SARS-CoV-2 produisent des anticorps neutralisants ainsi qu'une réponse lymphocytaire T (HAS, 2020). Par ailleurs des données montrent que la vaccination par ARNm induit une réponse cellulaire qui reconnait également les VOC (Woldemeskel, 2021).

Il apparaît également que les personnes ayant contracté l'infection (établie par test PCR ou antigénique) - qu'elles aient ou non développé des symptômes – ont une réponse en anticorps suggérant une protection pendant au moins 8 mois (Dan et al, 2021 ; Choe et al, 2021) et qu'elles sont au moins partiellement protégées jusqu'à 6 à 7 mois, si l'on se base sur la clinique (Hansen et al., 2021 ; Goldberg et al ; preprint 24/04/2021). Ce délai est même étendu chez les travailleurs de santé jusqu'à au moins 13 mois tant au point de vue anticorps que protection clinique (Gallais et al, preprint 2021). Cependant, on ignore la durée de la protection naturelle (ou même vaccinale) contre la maladie liées aux VOC (càd actuellement les variants dits britanniques, sud-africains, brésiliens et indiens) et ce même quelques semaines/mois après une infection liée au virus dit de type *Wuhan*.

Ceci nous est rappelé par les résultats de l'étude clinique Novavax en Afrique du Sud (Shinde et al., 2021) qui montre qu'une infection par la souche dite de Wuhan ne réduit pas le risque d'infection subséquente par le variant B.1.351 dans son groupe placebo tout comme la situation dramatique au Brésil où le VOC brésilien peut réinfecter les personnes ayant été infectées préalablement par la souche dite de Wuhan (Sabino et al., 2021).

Au niveau vaccination, ceci est explicité dans la publication de Kustin et al. (preprint, 2021) montrant en Israël un surcroît d'infections par le variant sud-africain dans la population vaccinée par le vaccin Pfizer, et ce par rapport à sa réelle représentation épidémiologique régionale. Le nombre de cas rapportées de réinfection reste faible. L'absence d'études (immunologiques / virologiques) ne permet pas de connaitre à ce jour les raisons des réinfections. Ces dernières sont toutefois possibles avec des souches proches ou non de la primo-infection (HAS, 2020).

La position de la HAS (2021) s'est basée sur ces éléments mais également sur certaines publications. Ces publications récentes suggèrent en effet qu'il pourrait être envisageable de n'administrer qu'une seule dose vaccinale chez les sujets ayant un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 (en terme d'induction d'anticorps). Ces 4 études concernent toutes les vaccins ARNm : Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) et Moderna : mRnA1273® (Krammer et al., 2021 ; Saadat et al., 2021) ou Pfizer/BioNTech (Levi et al., 2021 ; Bradley et al., 2021) ; 3 des études ont été menées chez des personnels de la santé (Levi et al., 2021 ; Saadat et al., 2021 ; Bradley et al., 2021). La plupart de ces études montre que le taux d'anticorps obtenu après une seule injection vaccinale chez les patients préalablement infectés est largement supérieur à celui obtenu après deux doses de vaccins chez les patients naïfs (Wise et al., 2021 ; Anichini et al., 2021 ; Manisty et al., 2021). Le nombre de sujets impliqués reste cependant réduit. Il faut souligner que la position de la HAS ne prend que peu en considération la problématique émergente des VOC.

De plus, ces études ne mentionnent pas l'âge des personnes impliquées (Krammer et al., 2021 ; Bradley et al., 2021) ou bien, quand c'est le cas, les personnes de plus de 60 ans sont peu

représentées (Lévi et al., 2021 ; Saadat et al., 2021). Les sujets sont principalement des personnels de la santé ; l'état de santé (présence de comorbidité ou immunodéficience des sujets) n'est pas connu. Il est donc supposé que les sujets concernés sont en bonne santé.

Seule une étude immunologique (Stamatatos et al., 2021) sur un petit nombre de patients convalescents de l'infection (âge moyen 55 ans) nous montre, après une seule dose de vaccin à ARNm, une réponse anamnestique B et T ainsi qu'une augmentation de 1.000 fois des anticorps neutralisants contre la souche originelle mais aussi contre le variant sud-africain B.1.351.

De nouvelles données sont actuellement disponibles.

D'après l'étude de Favresse et al. (CMI, 2021), une dose unique de BNT162b2 serait suffisante chez les personnes déjà infectées.

D'après Reynolds et al (2021), après une dose, des personnes avec une infection préalable (avec la souche dite de Wuhan) ont montré une augmentation de l'immunité cellulaire T et de la réponse des lymphocytes B mémoire secrétant des anticorps dirigés vers les spicules (*spike*) et des anticorps neutralisants efficaces contre B.1.17 et B.1.351. Dans le contexte d'une infection antérieure par un variant hétérologue, la vaccination par une dose unique de BNT162b2 renforce considérablement les réponses d'anticorps neutralisants contre les variants.

Par ailleurs, une autre étude belge (Witkowski et al., preprint 2021) rappelle que les résidents de MR-MRS[4] (âge médian 88,7 ans) ne bénéficient pas du même niveau de réponse en anticorps que la population en âge de travailler (âge médian 43 ans) malgré 2 doses de vaccins à ARNm.

L'administration d'une deuxième dose de vaccin à des personnes ayant un antécédent d'infection, avec anticorps préexistants détectables avant la première dose, ne produit pas de réponse de type secondaire, humorale ou cellulaire, comme observé lors de l'administration de la première dose (Krammer et al., 2021, n=110 dont 67 séronégatifs et 43 séropositifs). En fait, chez les personnes ayant un antécédent d'infection avant la vaccination, la deuxième dose n'améliore pas la réponse cellulaire, ce qui peut indiquer que la deuxième dose n'est pas nécessaire (Camara et al, 2021 ; n= 46, 23 naïve et 23 avec antécédent d'infection). Ceci est également vérifié chez les personnes qui ont eu une infection mais qui n'ont pas d'anticorps détectables avant la vaccination avec la première dose (Samanovic et al., 2021, n=32 dont 19 naïve et 13 avec antécédent d'infection; Tré-Hardy et al. 2021, n=160 dont 36 avec antécédent d'infection).

Dans *Science Immunology*, Goel et al. montrent que chez les patients préalablement infectés (11/44 patients[5]) par la Covid-19, l'injection d'une seule dose de vaccin (Pfizer BNT162b2 or Moderna mRNA1273) induit une très forte réponse en anticorps (anti-spike & anti-RBD IgG) et en cellule-B mémoire. Par contre, ces deux paramètres n'augmentent plus après la 2e dose vaccinale.

De leur côté, Parry et al. ont analysé les réponses cellulaires et humorales chez 165 patients de plus de 80 ans après l'administration d'une dose de vaccin à ARNm ou d'AstraZeneca. Parmi ces 165 personnes, 8 (5 avaient reçu BNT162b2 et 3 avaient reçu ChAdOx1) avaient des signes d'infection naturelle antérieure et leur réponse humorale fut 691 fois supérieure à celle des non-

[4] MR-MRS: maison de repos - maison de repos et de soins

[5] 11 individuals (median age 34,7; range 23- 58y) had a prior SARS-CoV-2 infection, ranging from 65 to 275 days prior to vaccination.

vaccinés. Il est à préciser que l'infection antérieure est uniquement basée sur une sérologie positive pré-vaccination et pas sur des aspects cliniques ou une PCR positive. Le moment de l'infection est également inconnu.

Enfin, l'étude PICOV VAC (non encore publiée, résultats préliminaires) effectuée par Sciensano (avril 2021) chez du personnel et des résidents de maisons de repos vaccinés par du vaccin de Pfizer nous apporte des confirmations et des éléments supplémentaires importants. Parmi un pool de 200 participants à l'étude, nous disposons de résultats préliminaires concernant l'immunité induite chez 20 membres du staff et 19 résidents naïfs (67 ans à 102 ans : âge médian de ± 87 ans) de toute infection Covid-19 ainsi que chez 22 membres du staff et 19 résidents pré-infectés (65 ans à 94 ans, âge médian ± 86,5 ans). La pré-infection (symptomatique ou asymptomatique) était établie sur base d'une PCR et/ou d'une sérologie positive(s) ; les patients avaient été infectés avant le mois d'août 2020 et vaccinés en janvier 2021.

Trois observations importantes s'imposent :

1. Les individus précédemment infectés ont, après vaccination, des réponses en anticorps beaucoup plus élevées et plus qualitatives que chez les individus naïfs d'infection.

2. Parmi les individus naïfs d'infection, les résidents ont des réponses en anticorps significativement plus faibles que chez le personnel (confirmé par Witkowski et al., preprint 2021). Chez les individus précédemment infectés, aucune différence de ce type n'est observée entre le personnel et les résidents.

3. Les titres d'anticorps de liaison et neutralisants continuent d'augmenter après la deuxième dose, tant chez les individus naïfs d'infection que chez les individus précédemment infectés mais l'avidité des anticorps atteint un plateau après la première dose chez les personnes infectées.
Il convient de noter qu'en moyenne, les personnes précédemment infectées présentent déjà de meilleures réponses en anticorps après une dose de vaccin que les personnes naïves après deux doses. Néanmoins, les réponses en anticorps des personnes précédemment infectées continuent d'augmenter après une deuxième dose de vaccin. Ces augmentations après la deuxième dose sont toutefois beaucoup plus faibles qu'après la première dose, chez les individus précédemment infectés.
Il convient de noter que l'évolution des titres d'anticorps neutralisants contre le variant sud-africain B.1.351 suit la même logique que celle des titres d'anticorps contre la souche sauvage dite de *Wuhan*.
Il est à noter que les personnes précédemment infectées ont plus fréquemment présenté des effets secondaires sévères (*grade* III selon la classification de la FDA[6]) après la vaccination que les personnes non infectées, et ce davantage après la deuxième dose qu'après la première.

Krammer et al. et Menni et al. (2021) rapportent eux-aussi une plus forte réactogénicité chez les sujets avec antécédent d'infection, en contraste avec les résultats de l'EPAR (*European public assessment reports*) des vaccins ARNm. Ceux-ci ne montrent en effet pas un profil d'effets secondaires plus prononcé chez les anciens sujets COVID-19 positifs par rapport aux sujets COVID-19 négatifs. Comme mentionné dans l'étude de Tré-Hardy et al., la seconde injection

[6] https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescent-volunteers-enrolled-preventive-vaccine-clinical

génère une réaction systémique globale plus importante que celle observée après la première, indépendamment du statut sérologique initial du patient.

Il faut cependant toujours reconnaître que l'on ne dispose pas de corrélats de protection validés pour déterminer une protection clinique ni d'études d'efficacité après une seule dose de vaccin post-infection naturelle. Sans ces éléments, il est nécessaire de pouvoir clairement identifier les bénéfices par rapport aux risques encourus.

En Belgique le pourcentage de personnes ayant contracté l'infection SARS-CoV-2 se rapprocherait fort vraisemblablement des 20 % de la population (Sciensano[7], 2021).

3.2 Conclusions

L'immunité naturelle contre la COVID-19 perdure pendant plus de 6 mois au moins au point de vue clinique (Hansen et al., 2021 ; Goldberg et al., preprint 24/04/21) et 8 mois au point de vue sérologique (Dan et al., 2021 ; Choe et al., 2021), d'après les études les plus récentes.

L'immunité induite contre la souche dite de Wuhan par la vaccination a une durée minimale de 6 mois (données Pfizer[8], non encore publiées).

L'immunité vaccinale chez le sujets naïfs induit aussi une protection, ne fût-ce que partielle, vis-à-vis des VOC (Haas et al., 2021 ; Abu-Raddad et al., 2021 ; données Pfizer non encore publiées pour la souche brésilienne).

L'immunité induite par le vaccin chez quelqu'un de pré-infecté est supérieure ou égale à celle conférée par une vaccination complète chez un sujet naïf (cf. Point 3.1).

Ceci est vrai également pour les personnes âgées résidant en MR-MRS (Sciensano, 2021; Parry et al., 2021). Cette immunité chez ces sujets fragiles se traduit également par une activité sur les VOC (Sciensano, 2021).

Les données disponibles sont cependant limitées aux variants anglais et sud-africains et on ne sait pas si cet effet persiste dans la durée chez des patients fragiles tout spécialement (Reynolds et al., 2021 ; Sciensano, 2021).

Il faut également souligner que l'on ne dispose pas de corrélats de protection validés pour déterminer une protection clinique ni d'études d'efficacité après une seule dose de vaccin post-infection naturelle.

[7] Séroprévalence Blood donors : https://datastudio.google.com/reporting/7e11980c-3350-4ee3-8291-3065cc4e90c2/page/R4nqB Séroprévalence HCW (en milieu hospitalier et en première ligne rapportés séparément) : https://datastudio.google.com/reporting/7e11980c-3350-4ee3-8291-3065cc4e90c2/page/ZwmOB

[8] https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious

1) Dans le cadre de la campagne de vaccination belge et dans le contexte de la circulation de variants préoccupants, le CSS recommande de maintenir un schéma complet de vaccination pour toute la population.

Cette vaccination ne pourra être effectuée qu'au plus tôt 14 jours après le rétablissement complet du patient symptomatique ou bien au plus tôt 14 jours après l'obtention du résultat positif d'une PCR si le patient n'a pas présenté de symptôme.

2) Dans le cadre des discussions européennes autour du certificat COVID-19 numérique, le CSS recommande une uniformisation maximale des mesures prises par les différents pays. Dans la mesure où l'infection a été établie par une PCR positive, le CSS considère que l'administration d'une seule dose de vaccin à ARNm peut s'envisager de façon individuelle en accord avec le médecin traitant pour une personne ayant été préalablement infectée quel que soit son âge ou la présence de comorbidité(s) et peu importe le moment de l'infection. Dans ce contexte particulier des voyages et du certificat COVID-19, ce schéma peut être considéré comme une vaccination complète.

3) A contrario, pour les personnes immunodéprimées (telles que définies ci-dessous*), ce schéma vaccinal partiel ne peut pas être considéré comme une vaccination complète.

*****

Du point de vue pratique, l'impact du gain éventuel en doses ainsi que l'aspect opérationnel doivent être évalués par la Taskforce Opérationnelle Stratégie de la Vaccination.

La décision concernant le certificat COVID est de la responsabilité des autorités politiques en fonction des discussions au niveau européen et de la décision politique belge à ce sujet.

* Sont considérés comme personnes immunodéprimées avérées, les personnes recevant un traitement immunosuppresseur comme notamment :

- les patients avec des cancers solides et des cancers hématologiques ;
- les patients avec une immunodéficience sévère (pathologies et/ou traitements) induisant une susceptibilité importante aux maladies infectieuses ;
- les patients greffés ou sur liste d'attente d'une transplantation ;
- les patients avec une infection au VIH (CD4+ < 350 cellules/µL).

De prochaines recommandations (CSS 9650) vont aborder ce sujet de façon plus détaillée.

Le CSS tient à souligner que ces recommandations sont basées sur les données actuellement disponibles et seront revues régulièrement en fonction des nouvelles données scientifiques qui ne manqueront pas d'apparaître.

4. REFERENCES

- Abu-Raddad et al. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. NEJM. Correspondence. 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2104974

- Anichini et al. SARS-CoV-2 Antibody Response in Persons with Past Natural Infection. https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2103825?articleTools=true

- ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Suivi de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty. Rapport n°3 : période du 23 janvier 2021 au 29 janvier 2021. ANSM; 2021.

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

- Camara C, Lozano-Ojalvo D, Lopez-Granados E, Paz-Artal E, Pion M et al. Differential effects of the second SARS-CoV-2 mRNA vaccine dose on T cell immunity in naive and COVID-19 recovered individuals. bioRxiv 2021.03.22.436441; doi: https://doi.org/10.1101/2021.03.22.436441

- Choe, P., Kim, K., Kang, C., Suh, H., Kang, E., Lee, S....Oh, M. (2021). Antibody Responses 8 Months after Asymptomatic or Mild SARS-CoV-2 Infection. Emerging Infectious Diseases, 27(3), 928-931. https://doi.org/10.3201/eid2703.204543 .

- Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F, Simon V, Saphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021 Jan 6:eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063. Online ahead of print. PMID: 33408181.
Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection.

- Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. 20 mars 2021 - doi: https://doi.org/10.1101/2021.03.17.20200246

- Ebinger et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. Science. 2021 Feb 5;371(6529) Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection - PubMed (nih.gov)

- ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment plans in the EU/EEA – 29 March 2021. ECDC: Stockholm; 2021. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment plans in the EU and EEA (europa.eu)

- EPAR (*European public assessment reports*) Pfizer et Moderna

- Eyre DW, Lumley FS, Wei J, Cox S, James T, Justice A et al. Quantitative SARS-CoV-2 anti-spike responses to Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines by previous infection status. Posted March 26, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.03.21.21254061

- Favresse et al. Early antibody response in healthcare professionals after two doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccine (BNT162b2). CMI 08-05-2021. Early antibody response in healthcare professionals after two doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccine (BNT162b2) - Clinical Microbiology and Infection

- FDA – Food and Drugs Administration - Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials - Guidance for Industry – 2017 - Docket Number: 2005D-0155 Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials | FDA

- Gallais F, Gantner P, Bruel T, Velay A, Planas D, Wendling MJ et al. Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Persist for up to 13 Months and Reduce Risk of Reinfection. MedRxiv preprint 17mai 2021 doi: https://doi.org/10.1101/2021.05.07.21256823.

- Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. Sci. Immunol. 15 avril 2021

- Goldberg Y, Mandel M, Woodbridge Y, Fluss R, Novikov I, Yaari R et al. Protection of previous SARS-CoV-2 infection is similar to that of BNT162b2 vaccine protection: A three-month nationwide experience from Israel. Préprint medRXIV. 24 avril 2021. doi: https://doi.org/10.1101/2021.04.20.21255670

- Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. Lancet May 5, 2021 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8

- HAS - Haute Autorité de Santé – France. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux. HAS; 1 décembre 2020.

- HAS - Haute Autorité de Santé – France. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19. Synthèse. HAS ; 11 février 2021.

- Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. Lancet 2021; 397: 1204–12

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

- Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARSCoV-2 mRNA vaccine. NEnglJMed 2021;384:1372-4.

- Kustin T, Harel N, Finkel U , Perchik S , Harari S, Tahor M et al. Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals. MedRxiv preprint. 9 avril 2021
  Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals (medrxiv.org)

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

- Manisty C, Otter AD, Treibel TA, et al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. Lancet 2021;397:1057-8.

- Menni C, Klaser K; May A; Polidori L; Capdevila J, Louca P et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. Lancet Infect Dis 2021 Published Online April 27, 2021 https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(21)00224-3

- Parry H , Bruton R , Tut G , Ali M , Stephens C, Faustini S et al. Single vaccination with BNT162b2 or ChAdOx1 in older people induces equivalent antibody generation but enhanced cellular responses after ChAdOx1. PrePrint Lancet 13 avril 2021. SSRN-id3825573.pdf

- Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK , Otter AD, Menacho K et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. Science. 30 avril 2021. 10.1126/science.abh1282 (2021).

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

- Saadat S, Tehrani ZR, Logue J, et al. Binding and neutralization antibody titers after a single vaccine dose in health care workers previously infected with SARS-CoV-2. JAMA 2021 March 1 (Epub ahead of print).

- Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. The Lancet. 2021 Feb;397(10273):452–5.

- Sciensano - Belgium - PICOV-VAC Immune response in staff and residents of nursing homes, with and without previous infection with SARS-CoV-2 after vaccination with Pfizer/BioNTech BNT162b2. Preliminary results. April 2021 Brussels

- Sciensano - Test des personnes ayant déjà été infectées par le SARS-CoV-2 RAG 23/03/2021 – validé en RMG 29/03/2021 - 20210329_Advice_RAG_TestingPreviouslyPositives_FR.pdf (sciensano.be)

- Samanovic M, Cornelius A, Wilson J, et al. Poor antigen-specific responses to the second BNT162b2 mRNA vaccine dose in SARS-CoV-2-experienced individuals. medRxiv [preprint]. doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.07.21251311

- Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. NEJM 5 mai 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2103055

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

- Tré-Hardy M., Cupaiolo R., Papleux E et al. Reactogenicity, safety and antibody response, after one and two doses of mRNA-1273 in seronegative and seropositive healthcare workers. Letter to the Editor. Journal of infection. 15-04-2021

- Wise J. Covid-19: people who have had infection might only need one dose of mRNA vaccine. BMJ 2021;372:n308.

- Witkowski W, Gerlo S De Smet E, Callens S, Heytens S, Padalko E, Vercruysse H, Cools H, Vandekerckhove L. Impaired antibody response to BNT162b2 vaccine in nursing home residents. [preprint]. Avril 2021

- Woldemeskel B.A. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce broad CD4+ T cell responses that recognize SARS-CoV-2 variants and HCoV-NL63. JCI.

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par Arrêté Royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : Qui sommes-nous).

Tous les experts ont participé ***à titre personnel*** au groupe de travail. Pour les experts du CSS, leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : conflits d'intérêts).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et/ou à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Yves VAN LAETHEM** et le secrétariat scientifique a été assuré par Jean-Jacques DUBOIS, Muriel BALTES et Fabrice PETERS.

CALLENS Steven	Infectiologie, médecine interne	UZ Gent
CARRILLO SANTISTEVE Paloma	Médecine préventive et santé publique, vaccinologie	ONE
CHATZIS Olga	Pédiatrie, vaccinologie	UCL
CORNELISSEN Laura	Epidémiologie, obstrétrique, gynécologie	Sciensano
DE LOOF Geert	Médecine générale	CBIP
DE SCHEERDER Marie-Angélique	Médecine interne, infectiologie, médecine du voyage, VIH	UZ Gent
DESMET Stefanie	Microbiologie	UZLeuven
DOGNE Jean Michel	Pharmacie, pharmacovigilance	UNamur, AFMPS, EMA
GOOSSENS Mieke	Surveillance, épidémiologie	Sciensano
HULSTAERT Frank	Vaccinologie	KCE
LEROUX-ROELS Isabel	Vaccinologie,prévention des infections, microbiologie	UZ Gent
MALFROOT Anne	Pédiatrie, infectiologie	UZ Brussel
MANIEWSKI Ula	Infectiologie, maladies tropicales, vaccinologie	ITG-IMT
MICHIELS Barbara	Médecine générale	UAntwerpen
PELEMAN Renaat	Infectiologie et vaccinologie	UZ Gent
ROBERFROID Dominique	Evaluation clinique, épidémiologie	KCE, Unamur
ROSSI Camelia	Infectiologie, vaccinologie, VIH.	CHU Ambroise Paré
SCHELSTRAETE Petra	Pédiatrie, pneumologie, vaccinologie	UZ Leuven
SPODEN Julie	Médecine générale	SSMG
SWENNEN Béatrice	Epidémiologie et vaccinologie	ULB
TILMANNE Anne	Pédiatrie, infectiologie	HUDERF
TUERLINCKX David	Pédiatrie, vaccinologie	CHU UCL Namur
VAN DAMME Pierre	Epidemiologie et vaccinologie	UAntwerpen
VAN DER LINDEN Dimitri	Pédiatrie, infectiologie	
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, vaccinologie, médecine du voyage, VIH	ex-CHU Saint-Pierre, ULB

VANDERMEULEN Corinne	Epidémiologie, vaccinologie	KU Leuven
VEKEMAN Veerle	Médecin conseil	Kind en Gezin
VERHAEGEN Jan	Microbiologie, bacteriologie	UZ Leuven
WAETERLOOS Geneviève	Qualité des vaccins et produits du sang	Sciensano
WYNDHAM-THOMAS Chloé	Infectiologie	Sciensano

Les experts suivants ont été entendus mais n'ont pas participé à l'approbation finale de l'avis.

DAEMS Joël	Directorat Médicaments	RIZIV-INAMI
MAHIEU Romain	Médecine générale	Cocom-GGC, Directorate for Health
MALI Stéfanie	Pharmacologie, recherche clinique	AFMPS
THEETEN Heidi	Vaccinologie	Zorg en Gezondheid, UAntwerpen
TOP Geert	Manager programme de vaccination	VAZG
WUILLAUME Françoise	Vigilance vaccin	AFMPS

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 30 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.hgr-css.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.

www.css-hgr.be

Cette publication ne peut être vendue.

service public fédéral
SANTE PUBLIQUE
SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT