



ROYAUME DU MAROC  
Université Mohammed V – Rabat  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
RABAT



Année : 2022

N° : MS93/22

## Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme national de spécialité en

« **Néphrologie** »

### Intitulé

Le Taux d'Anticorps Anti-COVID19 à Distance de  
la Troisième Dose de Vaccin en Hémodialyse

Présenté par :

**Dr EL MIDAOUI Lamya**

Fait au :

Service d'Hémodialyse du Grand Hopital EST Francilien : Meaux- Ile de France

Sous la direction En France de :

**Dr KAYSI Saleh**

Sous la direction au Maroc de :

**Pr BOUATTAR Tarik**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

RBD : receptor binding domain

ACE2: enzyme de conversion de l'angiotensine II

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

COVID-19 : Coronavirus disease 19

HTA : Hypertension artérielle

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu.

NF kB : Nuclear factor-kappa B

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay.

Ac : Anticorps

IRF : Interferon Regulator factors

mARN1273 :Moderna

BNT162b2 : PFIZER

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Réponse vaccinale des patients hémodialysés en fonction de l'IgG anti-SPIKE .....	7
Figure 2 : Répartition des patients en répondeurs et non répondeurs au vaccin... 7	7
Figure 3 : Répartition des patients en fonction du schéma vaccinal complet..... 8	8
Figure 4 : Répartition des patients selon la tranche d'âge .....	9
Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe .....	11
Figure 6 : Répartition des patients selon l'IMC .....	12
Figure 7 : Pourcentage de patients diabétique .....	13
Figure 8 : Pourcentage de patients hypertendus.....	14
Figure 9 : Filtre de dialyse utilisés dans notre centre lourd .....	16
Figure 10 : Réponse vaccinale des patients hémodialysés en fonction de l'IgG anti-SPIKE.....	30
Figure 11 : Filtre de dialyse utilisés dans notre centre lourd .....	34
Figure 12 : Proposition d'une stratégie de vaccination chez les patients dialysés .....	38

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : IgG anti-SPIKE en relation avec le nombre de doses et l'infection ..	9
Tableau 2 : IgG anti-SPIKE en fonction de l'âge .....	10
Tableau 3 : IgG anti-SPIKE en fonction du sexe .....	11
Tableau 4 : IgG anti-SPIKE en fonction de l'IMC .....	12
Tableau 5 : IgG anti-SPIKE en fonction du diabète .....	13
Tableau 6 : IgG anti-SPIKE en fonction du HTA.....	14
Tableau 7 : Nombre de séances de dialyse par semaine .....	15
Tableau 8 : IgG anti-SPIKE en fonction du type de membrane .....	16
Tableau 9 : IgG anti-Spike en relation avec le nombre de doses et l'infection ..	24
Tableau 10 : Etudes sur la réponse immunitaire humorale à long terme à la vaccination contre la COV 2 du SRAS chez les patients dialysés.....	28
Tableau 11 : Prévalence de l'absence de réponse chez les individus complètement vaccinés, par type de vaccin, âge, entre 14 et 60 jours après la fin de la vaccination et du rappel .....	32
Tableau 12 : Aperçu des thérapies COVID-19 en cours d'étude.....	40

# Sommaire

Introduction : .....	1
Matériels et méthodes.....	3
I. Type, lieu et période de l'étude : .....	3
II. Patients de l'étude : .....	3
1. Critères d'inclusion : .....	3
2. Critères d'exclusion : .....	4
III. Recueil des données : .....	4
IV. Considération éthique : .....	5
V. Analyse statistique : .....	5
RESULTATS .....	6
I. Données relatives à l'infection à SARS COV2 et au vaccin : .....	6
1. Type de vaccins : .....	6
2. Statut de la sérologie IgG anti-SPIKE.....	6
3. Antécédents de SARS COV2 et Nombre de doses : .....	8
II. Caractéristiques de base des patients .....	9
1. Age : .....	9
2. Sexe : .....	10
3. IMC : .....	12
III. Données cliniques : .....	13
1. Diabète : .....	13
2. HTA : .....	14
IV. Données relatives à la dialyse : .....	15
1. Nombre de séances : .....	15

2. Type de filtre de dialyse : .....	15
Discussion .....	17
I. Infection à SARS COV 2 chez le patient hémodialysé : .....	17
1. Sévérité de l'infection : .....	17
2. Impacts des variants sur les patients hémodialysés : .....	18
3. Conséquences à long terme du COVID 19 sur la population hémodialysée : .....	19
II. Réponse immunitaire à l'infection et à la vaccination : .....	20
1. Réponse immunitaire à l'infection : .....	20
1.1. Réponse humorale : .....	20
1.2. Réponse cellulaire : .....	21
1.3. Particularité chez le patient hémodialysés : .....	22
2. Réponse immunitaire à la vaccination : .....	24
2.1. Vaccination chez le dialysé : .....	24
2.2. Réponse humorale après 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> dose : .....	25
2.3. Réponse humorale après 3 <sup>ème</sup> dose : .....	27
2.4. Paramètres influençant la réponse aux anticorps : .....	31
2.5. Réponse cellulaire : .....	36
2.6. Type de vaccin : .....	36
2.7. Optimisation de la stratégie de vaccination : .....	37
Conclusion.....	41
Résumés .....	42
Références bibliographiques .....	46
Annexe .....	57

# Introduction :

## **Contexte et problématique :**

Depuis le mois de décembre 2019, l'émergence du coronavirus SARS-CoV-2, hautement pathogène, a été identifiée comme agent responsable d'une nouvelle maladie respiratoire : la COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) (1).

Apparue d'abord à Wuhan dans la province chinoise du Hubei, cette souche s'est ensuite répandue dans le reste du monde dans les mois qui ont suivi. Le 11 mars 2020, l'OMS qualifie la situation de véritable pandémie, dès lors le confinement est adopté partout (2). Cette pandémie COVID-19 est une situation unique par sa nouveauté, sa diffusion mondiale, sa gravité, ainsi que les adaptations sanitaires, économiques et sociétales auxquelles elle nous a contraints.

Le spectre d'infection COVID19 varie entre un transporteur asymptomatique et un dysfonctionnement multi-viscéral incluant la complication la plus critique, la détresse respiratoire aiguë. Le virus SARS-COV2 envahit la cellule par interaction entre sa protéine SPIKE et le récepteur cellulaire de l'enzyme de conversion induisant une réponse inflammatoire systémique et un dysfonctionnement d'organes, cette réponse active les voies interférons et ses molécules cibles (IRF Interferon Regulator factors) ainsi que la voie NFkB qui a son tour produit un « STORM » de cytokines (1,2).

Les patients à risques de développer la forme grave de l'infection de SARS-COV2 incluent les patients obèses, diabétique, âgés et avec insuffisance rénale chronique (IRC) (3,4). De plus, les insuffisants rénaux chroniques notamment ceux hémodialysés, sont parmi les patients les plus vulnérables pour l'infection COVID-19 et même les plus critiques en comparaison avec les autres groupes, ceci est dû au dysfonctionnement immunitaire chez cette catégorie. Chez cette population, la réponse immunitaire humorale post-infection est durable. Cependant, après vaccination, celle-ci apparaît plus limitée, tant en termes de taux de réponse (séropositivité post-vaccination) qu'en termes de taux quantitatif d'anticorps (5). La vaccination rapide et précoce dans ce groupe à risque est absolument une priorité vitale. Plusieurs stratégies, à part la distanciation sociale et l'équipement personnel protecteur, ont été adaptés pour la prévention de cette infection grabataire, pourtant, la vaccination par des vecteurs portant l'acide nucléique

virale comme l'adénovirus reste la solution la plus importante et efficace sur le plan réel (6). Plusieurs essais de vaccination ont été effectués dans la population générale, cependant, l'efficacité du vaccin chez les patients avec insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ou dialyse péritonéale n'a jamais été testé explicitement vu qu'ils étaient exclus de l'étude.

Actuellement, plusieurs données publiées ont mis en évidence que le taux des anticorps régresse après vaccination chez la population générale ainsi que chez les patients dialysés.

Dans cette étude, l'objectif primaire est d'évaluer la persistance de la réponse humorale chez les patients sous hémodialyse, 10 mois après avoir reçu un schéma vaccinal complet, et ce en se basant sur un seuil défini d'IgG anti-SPIKE.

Notre étude consiste secondairement à comparer les variations du taux d'IgG anti-SPIKE selon les différents types de filtres de dialyses disponibles dans notre centre, en prenant exemple sur la vaccination anti VHB.



# Matériels et méthodes

## I. Type, lieu et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective non-interventionnelle menée au sein de service de néphrologie et d'hémodialyse d'un centre lourd.

Nous avons évalué la réponse à long terme d'un vaccin anti-COVID-19 à base d'ARN messen-ger, chez 110 patients hémodialysés chronique, après avoir reçu un schéma vaccinal complet de la COVID 19, avec ou sans immunité documentée préexistante anti SARS-Cov 2, et cela en prélevant une sérologie IgG anti-spike 10 mois après la dernière injection de ce schéma.

Nous avons secondairement évalué l'impact du type de filtre de dialyse sur la réponse vaccinale, en prenant exemple sur la vaccination anti VHB.

La période de l'étude est comprise entre Mai 2021 et Février 2022.

## II. Patients de l'étude :

### 1. Critères d'inclusion :

Notre étude inclut tous les patients hémodialysés chroniques du centre, ayant reçu un schéma vaccinal complet, fait soit de 2 doses de vaccin + un rappel, soit 2 doses + une infection à SARS COV2.

Le taux des anticorps neutralisant IgG contre la protéine S (Spike) du SARS-CoV-2 est quantifié par ELISA, 10 mois après le schéma vaccinal complet. Les facteurs associés avec l'absence ou la faible réponse vaccinale (taux < 506 BAU/ml) sont identifiés (7).

## **2. Critères d'exclusion :**

Initialement l'étude a été menée sur les 110 patients hémodialysés chroniques du centre lourd, Nous avons retenus 70 car nous avons exclus :

- Tous les patients ayant contracté le SARS COV 2 pendant notre période et dont la sérologie anti-SPIKE ne serait pas interprétable => Au nombre de 27.
- Les patients décédés lors de cette période suite à d'autres pathologies => Au nombre de 5
- Les patients ayant refusé partiellement ou complètement la vaccination anti-COVID 19 => Au nombre de 8.

## **III. Recueil des données :**

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux électroniques en se basant sur une fiche d'exploitation (Annexe1) comprenant les items suivants :

### **- Paramètres épidémiologiques et cliniques :**

\* âge, sexe, BMI

\* antécédents de diabète et d'HTA

### **- Paramètres relatifs à la dialyse :**

\* nombres de séances par semaine

\* types de filtres de dialyse utilisés

### **- Paramètres relatives au SARS COV2 :**

\* Type de vaccins

\* Antécédents de SARS COV2

\* Date des Vaccins réalisés et nombre de doses

\* Sérologies IgG anti-spike par méthode ELISA

## **IV. Considération éthique :**

La considération éthique a été respectée, à savoir l'anonymat et le respect de la confidentialité des patients.

## **V. Analyse statistique :**

Le recueil des données a été effectué manuellement sur tableaux Excel. La saisie et l'analyse statistique ont été effectuées conjointement à l'aide du logiciel IBM SPSS statistics (27.0) et le programme Excel. Les résultats sont exprimés en pourcentage et en médianes. Nous avons utilisé les médianes pour exprimer les variables continues et les pourcentages pour celles catégoriques.

Une analyse univariée et multivariée a été appliquée pour les différentes variables, le test de  $\text{Khi}^2$  a été appliqué pour les variables qualitatives et le test de U-Mann Whitney pour celles quantitatives. La valeur des seuils optimaux des biomarqueurs a été calculée en utilisant la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic curve). Le risque relatif et l'intervalle de confiance ont été définis à 95%. Le seuil significatif est retenu pour un  $p < 0.05$

# RESULTATS

## I. Données relatives à l'infection à SARS COV2 et au vaccin :

Nous avons inclus 70 patients durant la période de l'étude, les dernières doses de vaccins ont été donné en mai 2021 et les tests ont été réalisés pour tous les patients hémodialysés entre le 1er et le 21 Février 2022.

### 1. Type de vaccins :

Tous les patients ont reçu le vaccin PFIZER (BNT162b2).

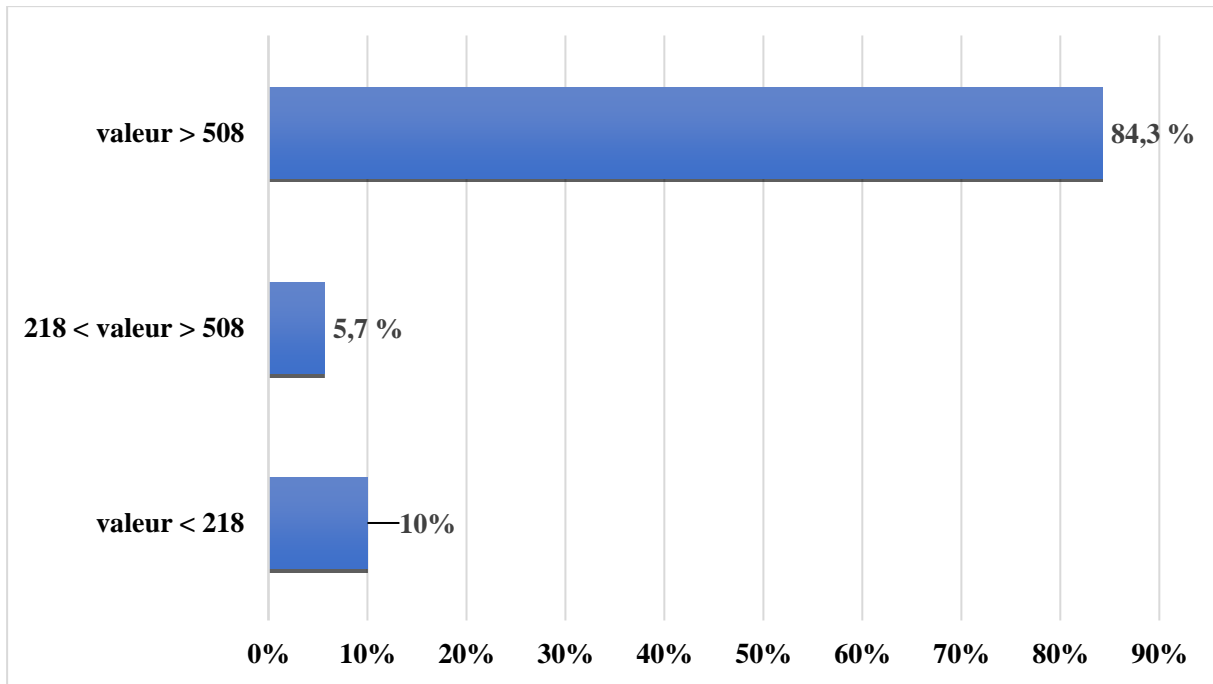
### 2. Statut de la sérologie IgG anti-SPIKE

Nous nous sommes basés sur une étude américaine récente afin de définir les IgG anti-SPIKE comme tel [7] :

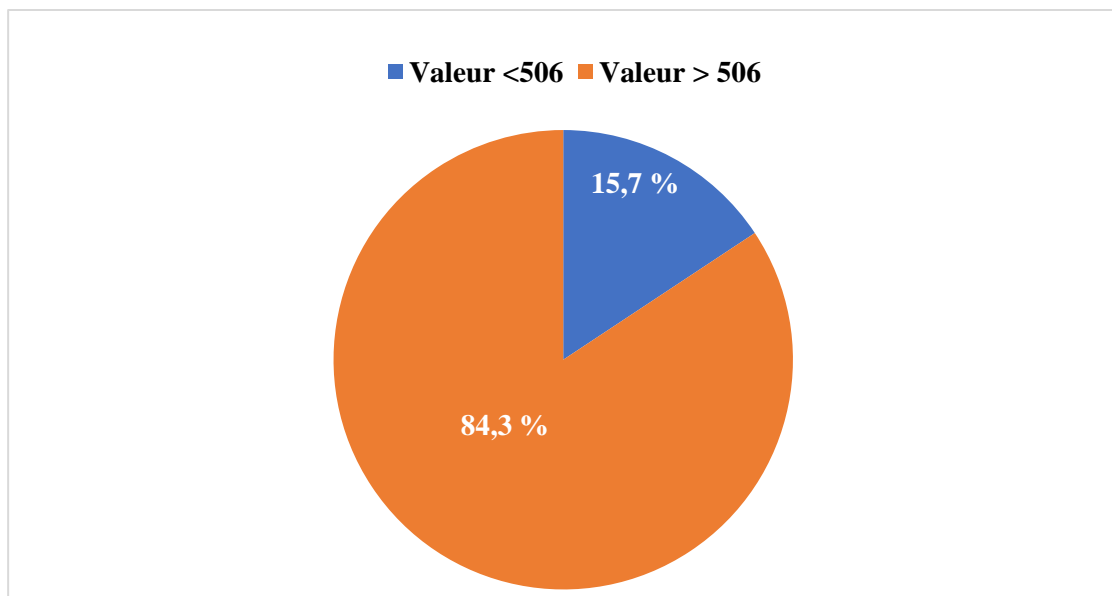
- Taux d'IgG anti-SPIKE < 218BAU/ml => Non répondeur au vaccin
- Taux d'IgG anti-SPIKE entre 218-506 BAU/ml => Réponse intermédiaire au vaccin
- Taux d'IgG anti-SPIKE > 506BAU/ml => Répondeur au vaccin

### Au total :

84.3% des patients ont un taux d'IgG anti-SPIKE satisfaisant 10 mois après la dernière dose de vaccin. 15.7% ont un taux d'IgG anti-SPIKE moins ou non satisfaisant.



**Figure 1 : Réponse vaccinale des patients hémodialysés en fonction de l'IgG anti-SPIKE**

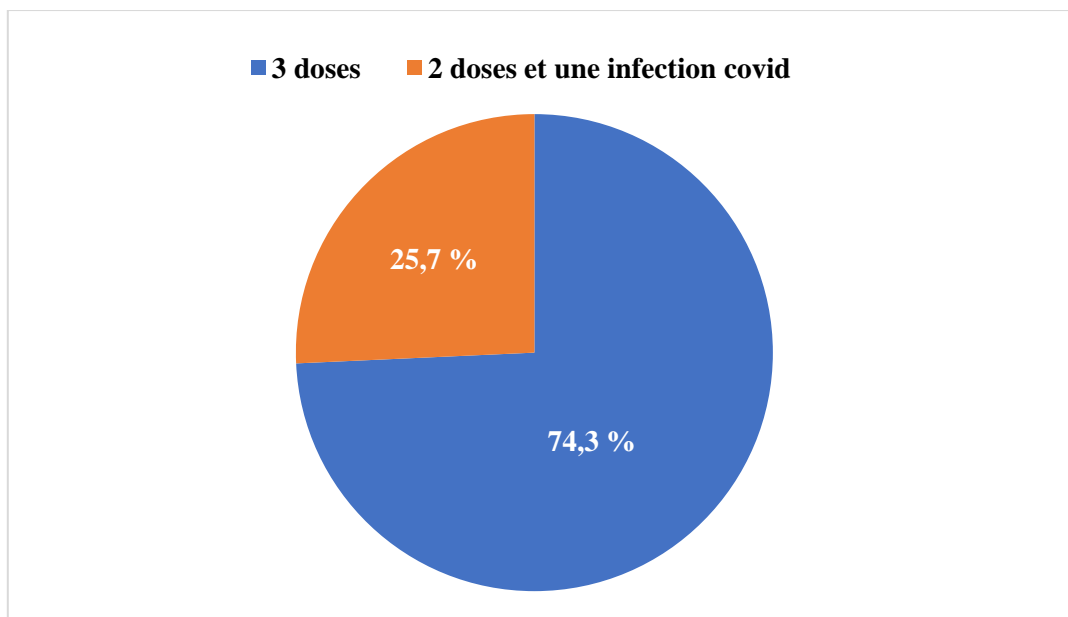


**Figure 2 : Répartition des patients en répondeurs et non répondeurs au vaccin**

### 3. Antécédents de SARS COV2 et Nombre de doses :

Dans cette cohorte, tous les patients ont eu un schéma vaccinal complet, dont 2 types de schéma sont possibles :

- ✓ 2 doses de vaccin PFIZER + 1 dose de rappel : Patient sans antécédents de COVID 19  
=> 52 patients
- ✓ 1 antécédent d COVID 19 + 1 dose de vaccin + 1 dose de rappel => 18 patients



**Figure 3 : Répartition des patients en fonction du schéma vaccinal complet**

Nous avons comparé ces données en fonction de la réponse au vaccin. Les patients ayant eu un antécédent de SARS COV2, et n'ont eu qu'une dose et un rappel ont des taux d'IgG anti-SPIKE très satisfaisant 10 mois après le rappel de vaccin.

**Tableau 1 : IgG anti-SPIKE en relation avec le nombre de doses et l'infection**

		Anti-Spike		Total	Khi 2	p
		Valeur <506BAU/ml	Valeur > 506BAU/ml			
Nbr de doses	3 doses	11	41	52	4,518	0,034
	2 doses et 1 covid	0	18	18		
Total		11	59	70		

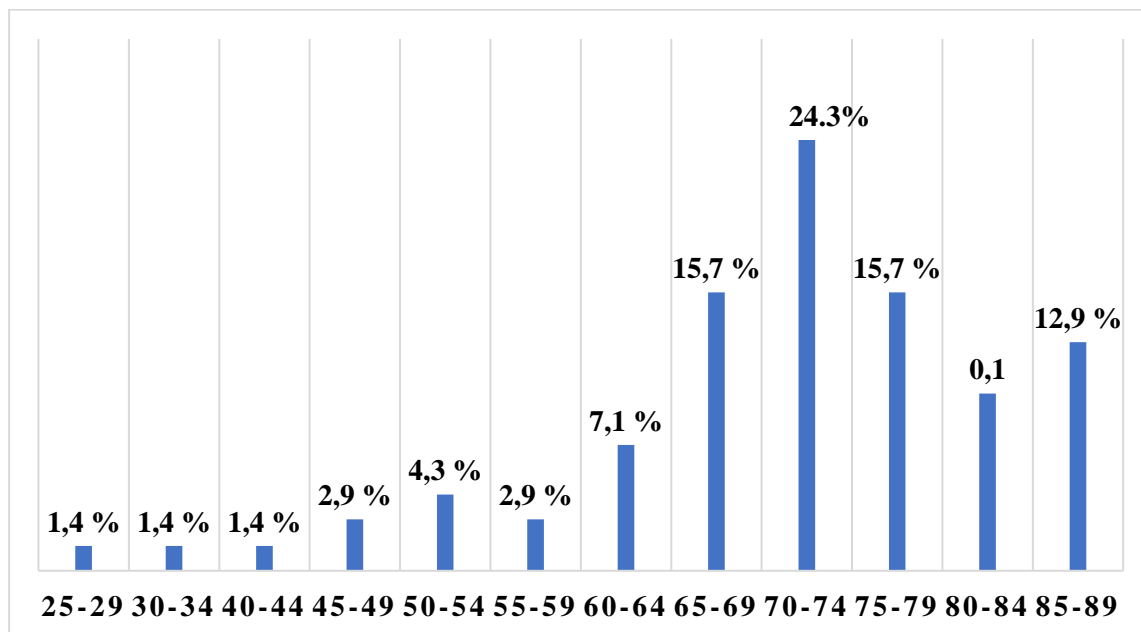
Il y a donc une association significative entre l'antécédent de l'infection à SARS COV2 et le taux d'IgG /  $p < 0,05$

## II. Caractéristiques de base des patients

### 1. Age :

L'âge moyen en années : 68.8.

La tranche d'âge la plus représentée dans ce centre d'hémodialyse lourde était 70-74ans dans 24.30 % des cas (Figure 4).



**Figure 4 : Répartition des patients selon la tranche d'âge**

## Age en fonction du Pourcentage des patients répondeurs et non répondeurs :

Nous avons constaté qu'il n'y a pas de corrélation entre l'âge et la réponse vaccinale 10 mois après la dose de rappel du vaccin.

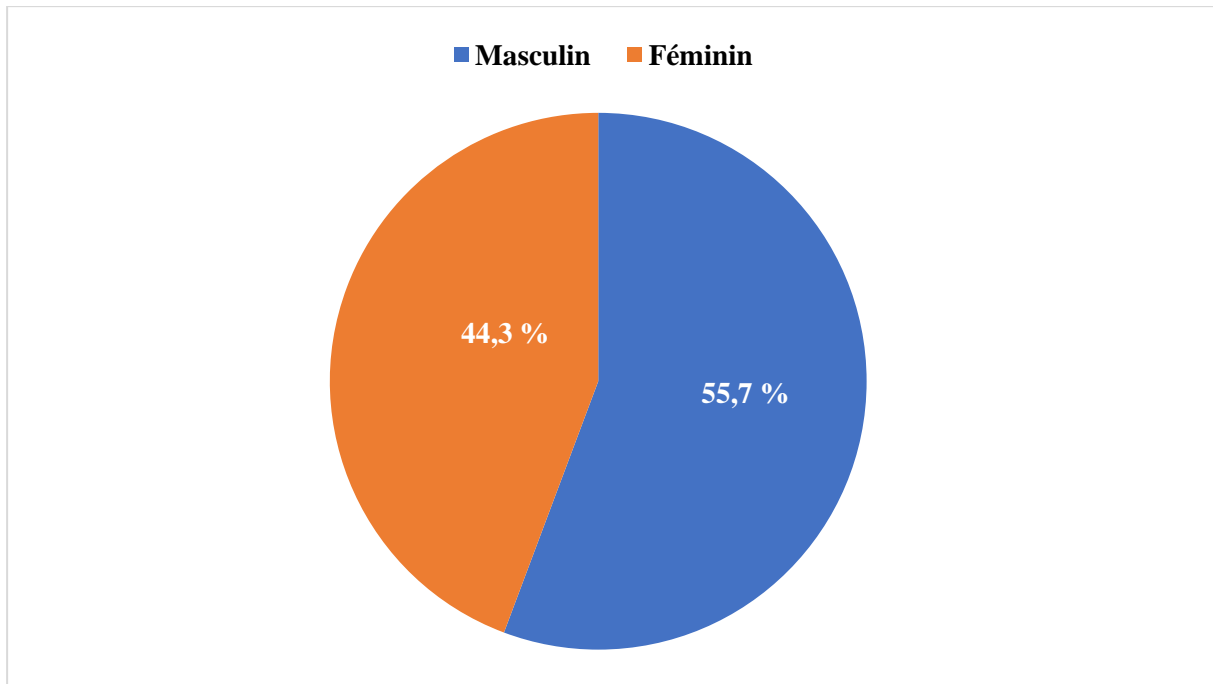
Tableau 2 : IgG anti-SPIKE en fonction de l'âge

		Anti-Spike		Total	Khi 2	p
		Valeur <506BAU/ml	Valeur > 506BAU/ml			
Age	25-29	0	1	1	7,778	0,733
	30-34	0	1	1		
	40-44	0	1	1		
	45-49	1	1	2		
	50-54	0	3	3		
	55-59	1	1	2		
	60-64	1	4	5		
	65-69	2	9	11		
	70-74	4	13	17		
	75-79	0	11	11		
	80-84	1	6	7		
	85-89	1	8	9		
Total		11	59	70		

## 2. Sexe :

Notre étude a inclus 39 patients de sexe masculin soit 55.7% des cas, avec un ratio (H/F) à 1.25 (Figure 5).





**Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe**

La réponse vaccinale était la même chez les femmes que chez les hommes, avec un  $p > 0.05$  non significative.

**Tableau 3 : IgG anti-SPIKE en fonction du sexe**

		Anti-Spike		Total	Khi 2	P
		Valeur <506BAU/ml	Valeur > 506BAU/ml			
Sexe	Masculin	6	33	39	0,007	0,932
	Féminin	5	26	31		
Total		11	59	70		

### 3. IMC :

L'IMC moyen était de 26.8 et 40% des patients était en surpoids.

Nous avons constaté qu'il n'y a pas de signification entre l'IMC et la réponse vaccinale dans notre cohorte.

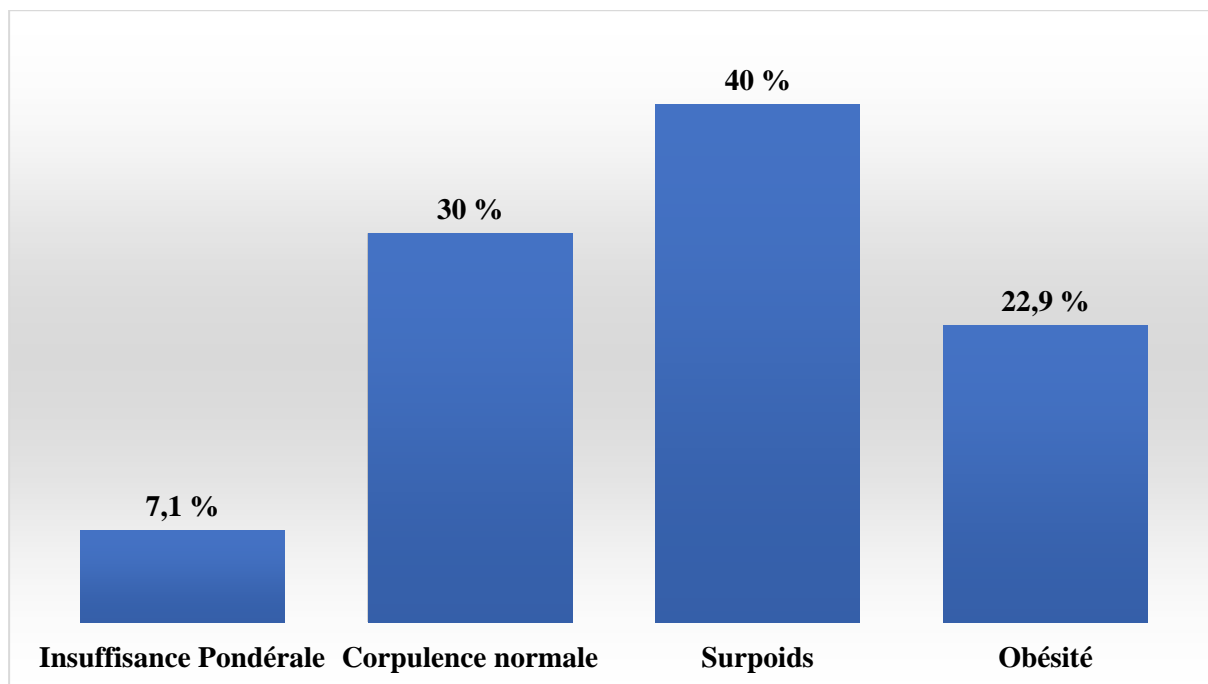


Figure 6 : Répartition des patients selon l'IMC

Tableau 4 : IgG anti-SPIKE en fonction de l'IMC

		Anti-Spike		Total	Khi 2	P
		Valeur <506BAU/ml	Valeur > 506BAU/ml			
IMC	Insuffisance Pondérale	2	3	5	4,404	0,221
	Corpulence normale	2	19	21		
	Surpoids	3	25	28		
	Obésité	4	12	16		
Total		11	59	70		

### III. Données cliniques :

#### 1. Diabète :

34 patients étaient diabétiques dans notre cohorte soit 48.6%. Nous avons constaté que la majorité des patients n'ayant pas répondu au vaccin étaient diabétiques, sans pouvoir constater une différence statistiquement significative.

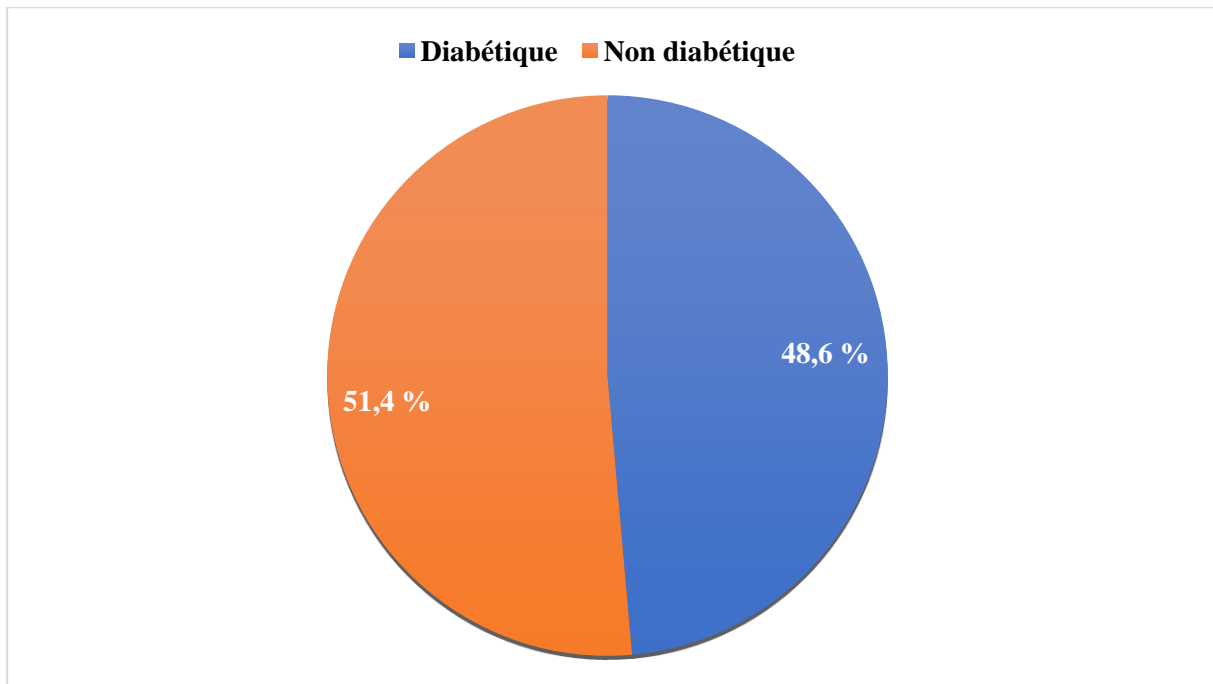


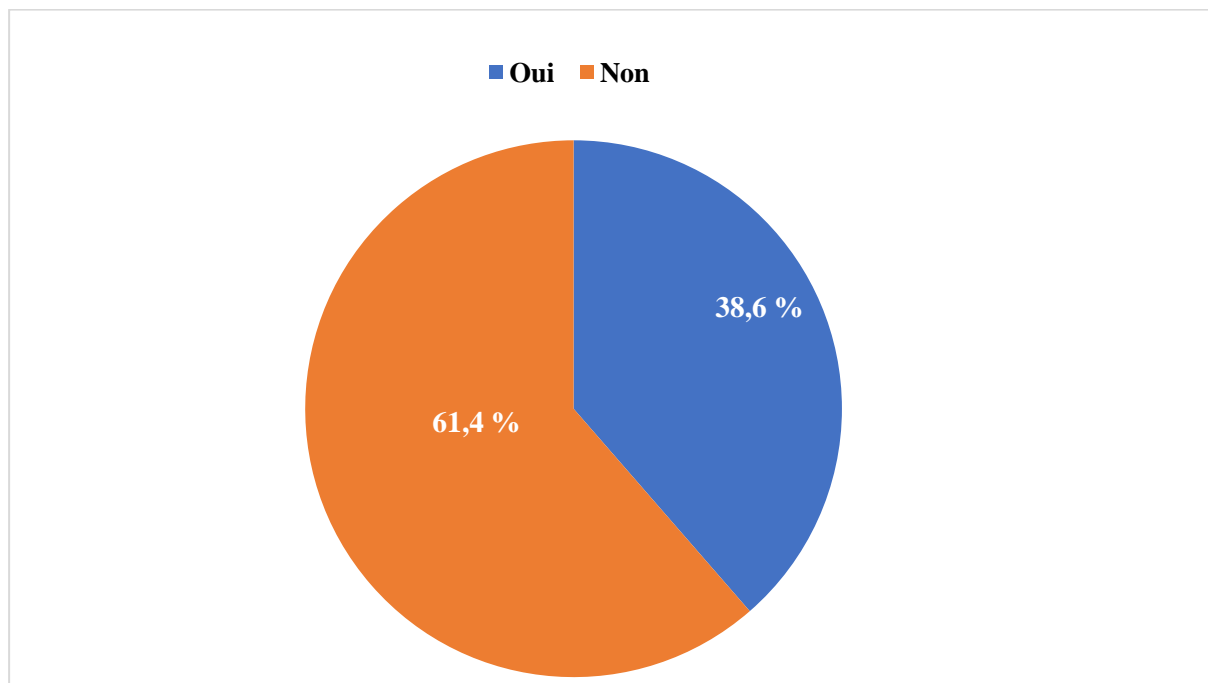
Figure 7 : Pourcentage de patients diabétique

Tableau 5 : IgG anti-SPIKE en fonction du diabète

		Anti-Spike		Total	Khi 2	P
		Valeur <506BAU/ml	Valeur > 506BAU/ml			
Diabète	Oui	6	28	34	0,186	0,666
	Non	5	31	36		
Total		11	59	70		

## 2. HTA :

27% patients avait une HTA soit 38.6%



**Figure 8 : Pourcentage de patients hypertendus**

Nous avons constaté que la majorité des patients ayant répondu au vaccin sont non hypertendu, sans arriver au niveau significatif statistiquement.

**Tableau 6 : IgG anti-SPIKE en fonction du HTA**

		Anti-Spike		Total	Khi 2	P
		Valeur <506BAU/ml	Valeur > 506BAU/ml			
HTA	Oui	5	22	27	0,261	0,609
	Non	6	37	43		
Total		11	59	70		

## IV. Données relatives à la dialyse :

### 1. Nombre de séances :

La majorité des patients soit 91.4% ont 3 séances de dialyse par semaine.

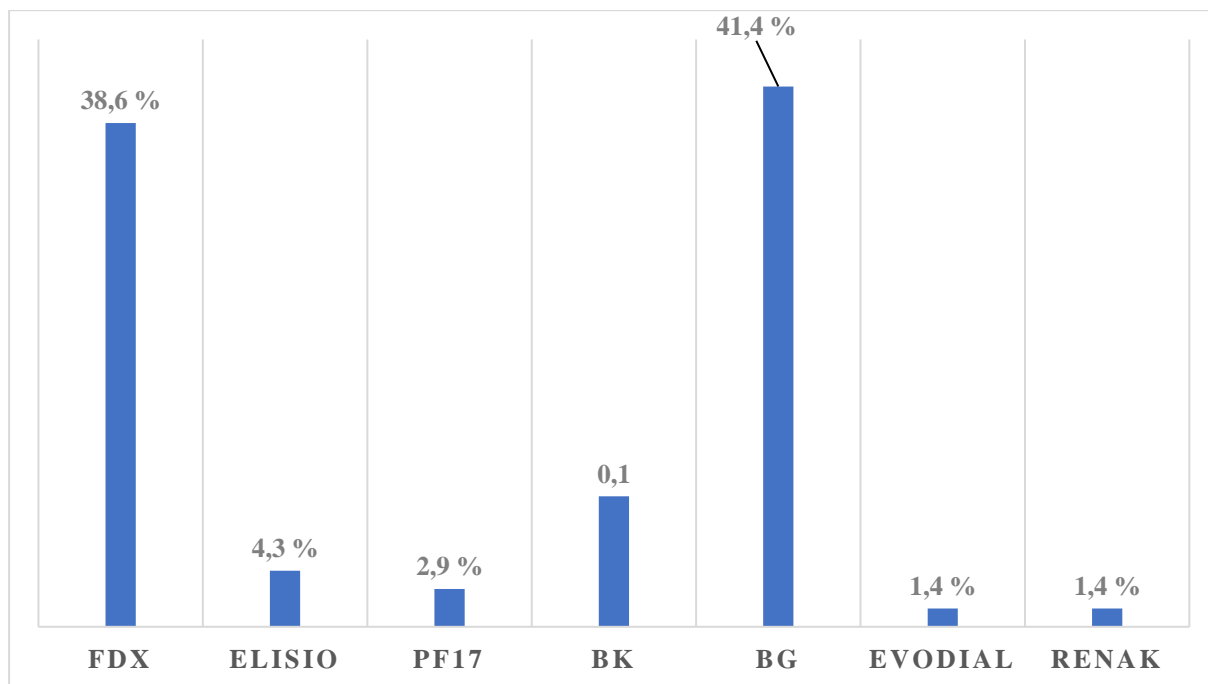
Tableau 7 : Nombre de séances de dialyse par semaine

	Fréquence	Pourcentage %	Pourcentage cumulé
<b>Une fois par semaine</b>	1	1,4	1,4
<b>2 fois par semaine</b>	5	7,1	8,6
<b>3 fois par semaine</b>	64	91,4	100,0
<b>Total</b>	70	100,0	

Il n'y a pas de corrélation entre le nombre de séance de dialyse par semaine et la réponse vaccinale.

### 2. Type de filtre de dialyse :

Les filtres les plus utilisés dans notre centre d'hémodialyse étant le BG et le FDX avec des taux respectivement à 41.4% et 38.6%.



**Figure 9 : Filtre de dialyse utilisés dans notre centre lourd**

Nous avons constaté une association hautement significative entre le filtre de dialyses utilisés et la réponse vaccinale à long terme, avec un  $p=0.01$ . Les patients ayant eu le BG (PMMA) comme filtre ont tous eu des taux d'Ac IgG anti-spike  $>506$  BAU/ml.

**Tableau 8 : IgG anti-SPIKE en fonction du type de membrane**

		Anti-Spike		Total	Khi 2	P
		Valeur <506BAU/ml	Valeur > 506BAU/ml			
Filtre	FDX	8	19	27	16,710	0,010
	Elisio	0	3	3		
	PF17	0	2	2		
	BK	2	5	7		
	BG	0	29	29		
	Evodial	0	1	1		
	Renak	1	0	1		
Total		11	59	70		

## Discussion

### I. Infection à SARS COV 2 chez le patient hémodialysé :

#### 1. Sévérité de l'infection :

Chez les patients dialysés, la dialyse en centre pourrait favoriser la transmission de la maladie, compte tenu des nombreux transferts en milieu médical, malgré l'implémentation des gestes barrières qui ont montré leur efficacité (8). Les hémodialysés chroniques s'infectent davantage en raison de difficultés à respecter les règles de distanciation sociale et le confinement puisqu'ils doivent se rendre à leurs séances de dialyse.

Des études de séroprévalence ont démontré une prévalence importante de l'infection dans la population hémodialysée, comparativement à la population générale. Une étude londonienne (9) a retrouvé une séroprévalence de 36 % parmi 376 patients hémodialysés (dont 40% étaient asymptomatiques) versus 14% environ dans la population générale. De même, en Belgique (Flandres), l'incidence cumulée de la COVID-19 chez les dialysés (26 centres) fin mai 2020 était de 5,3 %, à comparer à 0,64 % dans la population générale (10). Enfin, les données françaises du registre REIN retrouvent une prévalence d'environ 15 % dans la population hémodialysée depuis le début de la pandémie. La mortalité est évaluée à 19 % dans ce même registre (11).

La sévérité de l'infection chez les dialysés a été mise en évidence dans 3 grandes études de registre :

- L'étude des données de registre britannique évaluant plus de 17 millions de personnes (dont plus de 10 000 décès liés à la COVID-19), qui a mis en évidence que la dialyse représentait un facteur de risque majeur de mortalité, avec un hazard ratio de plus de 3,5 comparativement à la population générale (12) ;
- De même, le taux de mortalité à 28 jours lié à la COVID-19 était de 21% chez les patients hémodialysés dans une large étude européenne (13) ;

- Enfin, dans l'étude EPIPHARE (qui a analysé les données du Système national des données de santé [SNDS] français de 66 050 090 adultes entre le 15 février et le 15 juin 2020), 45 924 dialysés ont été identifiés (14). Parmi eux, 1099 dialysés ont présenté une infection COVID-19 nécessitant une hospitalisation. La mortalité était de 31 % chez les patients dialysés.

Les études de population suggèrent que la mortalité est quatre fois plus élevée que chez les patients non dialysés. (15–20), même après ajustement des facteurs démographiques et des comorbidités qui sont très répandues chez les patients dialysés et dont on sait qu'elles affectent la gravité de la maladie, notamment l'hypertension, le diabète, l'obésité, l'âge avancé, les maladies cardiovasculaires ou le statut socioéconomique défavorisé. (21,22)

Les patients sous dialyse dont l'issue est fatale ont un temps étonnamment réduit entre l'apparition des symptômes et le décès, (23-25), ce qui montre l'importance de la prise en charge précoce dans cette population.

Les infections asymptomatiques représentent 10 à 50% des cas dans la population dialysée, (26-30) selon l'approche diagnostique. Il est frappant de constater que les caractéristiques de base n'étaient pas différentes chez les patients présentant une infection asymptomatique et ceux présentant une infection symptomatique, (27,29) soulignant que des facteurs encore non identifiés déterminent l'évolution de la maladie. En France, parmi les 7756 patients dialysés qui ont contracté la COVID-19 au 31 mai 2021, 1424 (19 %) sont décédés (11).

## **2. Impacts des variants sur les patients hémodialysés :**

L'émergence des variants préoccupants (COV) peut fortement affecter l'évolution de la maladie, car ils se caractérisent non seulement par une transmissibilité accrue mais aussi par la capacité d'échapper aux réponses immunitaires innées et acquises. (31) Quatre principaux COV sont apparus dans le monde à la fin de 2020 et au début de 2021 : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma) et B.1.617.2 (Delta). Le COV Delta a globalement supplanté les autres COV, est



hautement transmissible et présente une plus grande pathogénicité. (31) La variante B.1.1.529 (Omicron), décrite plus récemment, présente plus de 30 changements dans la protéine spike (S) avec un potentiel élevé d'infection et de réponse immunitaire et elle a supplanté Delta pour prédominer au niveau mondial. L'évaluation de la virulence des VOC est biaisée par l'amélioration continue des stratégies préventives et thérapeutiques au cours de la pandémie. Les données concernant l'impact de la souche virale sur la gravité de la maladie chez les patients sous dialyse sont limitées. Les patients sous hémodialyse infectés par une variante du SRAS-CoV-2 de la lignée B.1.362 présentaient des résultats significativement moins bons et des taux de mortalité plus élevés que ceux infectés par un SRAS-CoV-2 non varié, malgré l'absence de différences dans les caractéristiques de base ou le traitement (32).

### **3. Conséquences à long terme du COVID 19 sur la population hémodialysée :**

Les conséquences à long terme du COVID-19 chez les patients sous dialyse restent mal décrites. Un long syndrome COVID-19, est défini par les 'Centers for Disease Control and Prévention' comme des symptômes non résolutifs ou nouvellement apparus au-delà de 4 semaines après l'infection initiale (33). Il a été identifié chez des patients atteints de COVID-19 ayant des symptômes très légers à sévères. Les principaux symptômes sont la fatigue, la dyspnée, l'atteinte cardiaque, les douleurs musculaires, les céphalées, les douleurs articulaires ou les troubles neuropsychologiques. Comme ces symptômes surviennent couramment chez les patients sous dialyse, la prévalence du COVID-19 long est difficile à évaluer. Une étude récente chez 183 patients sous hémodialyse avec un suivi de 6 mois après l'infection aiguë n'a identifié aucun excès de maladie cardiovasculaire ou de mortalité mais une cachexie sévère et une faiblesse musculaire extrême chez 13 % des patients (34).

## **II. Réponse immunitaire à l'infection et à la vaccination :**

### **1. Réponse immunitaire à l'infection :**

L'un des principaux défis consiste à identifier des biomarqueurs valides et reproductibles des réponses immunitaires humorales et cellulaires à l'infection ou la vaccination et de les relier aux résultats cliniques.

#### **1.1. Réponse humorale :**

La réponse immunitaire humorale au SRAS-CoV-2 est médiée par des anticorps dirigés contre les protéines virales, principalement la protéine de nucléocapside et la protéine S. Les anticorps anti-nucléocapside peuvent être utilisés pour diagnostiquer les infections antérieures, car ils sont spécifiques de l'infection et ne sont pas induits par la vaccination. La réponse humorale à la vaccination est généralement évaluée par la mesure des anticorps anti-SPIKE, spécifiquement RBD receptor binding domain de la protéine SPIKE.

Le RBD, région clé de la protéine spike :

C'est une séquence codant la protéine spike présente à la surface du SARS-CoV-2 et qui sert au virus à se fixer sur le récepteur ACE2 présent sur la membrane des cellules humaines qu'il infecte. Cette protéine se lie à ACE2 via une petite région appelée domaine de liaison au récepteur cellulaire (RBD, receptor binding domain).

Un grand nombre de tests immuno-enzymatiques sont disponibles dans le commerce, mais chacun a sa propre valeur seuil de positivité et sa propre gamme de référence, ce qui rend difficile la comparaison entre les tests.

L'Organisation mondiale de la santé a tenté d'introduire une norme grâce à une étude, (35) qui fournit la relation mathématique entre les unités des tests individuelles et les unités d'anticorps de liaison (BAU) de l'OMS.

La question clé est de savoir si les taux d'anticorps peuvent servir de marqueur de substitution valable pour la protection contre la (ré)infection. Les données de 7 grands essais de vaccination

et d'une cohorte de convalescents ont révélé une forte relation entre les niveaux d'anticorps neutralisants tôt après la vaccination ou l'infection et l'efficacité protectrice ultérieure, suggérant que plus les niveaux d'anticorps sont élevés, meilleure est la protection contre la (ré)infection (36).

Le niveau estimé d'anticorps neutralisants requis pour la protection contre la maladie grave semble être 6 fois plus faible que le niveau requis pour la protection contre toute infection symptomatique (36).

Un seuil de 264 BAU/ml, qui est associé à une protection de 80 % contre le COVID-19 symptomatique, est considéré comme protecteur chez la population générale (37).

Chez la population de patients dialysés, une étude américaine de décembre 2021, a classé la réponse des anticorps comme [7] :

- Taux d'IgG anti-SPIKE < 218BAU/ml.
- Taux d'IgG anti-SPIKE entre 218-506 BAU/ml et > 506BAU/ml.

En montrant que des niveaux inférieurs à 218 et compris entre 218 et 506 étaient associés à des risques plus élevés de développer une infection, avec des Taux d'incidence de 11.6 et 6.0 respectivement.

Notre étude s'est basée sur ces seuils.

## **1.2. Réponse cellulaire :**

La réponse immunitaire cellulaire est probablement une composante importante de l'immunité adaptative protectrice, mais son évaluation demande beaucoup de travail et dépasse les capacités d'un laboratoire clinique de routine. La quantification de l'immunité cellulaire spécifique du SRAS-CoV-2 nécessite la stimulation du sang total avec des pools de peptides du SRAS-CoV-2. Par la suite, on mesure la prolifération de sous-populations lymphocytaires spécifiques, les activités de certaines voies de signalisation ou la génération d'un certain nombre de cytokines (par exemple, interféron-g et interleukine-2). Pour aucun de ces tests, la valeur seuil qui correspond à la protection contre l'infection n'est connue.

### **1.3. Particularité chez le patient hémodialysés :**

#### **Réponse humorale et cellulaire :**

Il est important de souligner le caractère immunisant de l'infection chez les patients hémodialysés.

Après une infection naturelle par le SRAS-CoV-2, la grande majorité des patients sous hémodialyse développent une réponse anticorps robuste (38, 40, 48). Ceci peut être expliqué par le fait que les réponses humorales peuvent être meilleures chez les patients qui se sont remis de l'infection par le SRAS-CoV-2. Une autre explication pourrait être que les patients hémodialysés développent une maladie plus sévère, produisent des niveaux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires et présentent une excrétion virale prolongée, ce qui entraîne une stimulation immunitaire plus intense. En effet, les patients sous hémodialyse ayant des antécédents d'infection grave par le SRAS-CoV-2 confirmée par la RT-PCR et nécessitant une hospitalisation présentaient des taux d'anticorps plus élevés que les patients n'ayant développé qu'une maladie légère ou asymptomatique, mais la trajectoire de décroissance des anticorps était similaire dans les deux groupes (49).

Une autre explication peut être le besoin d'une stimulation importante de système immunitaire chez les patients en HD afin d'obtenir une réponse, vu que le système immunitaire chez les patients avec IRCT en HD est affaibli.

De même, les patients symptomatiques présentaient des taux d'anticorps plus élevés que les personnes asymptomatiques (42, 43). L'absence de séroconversion a été observée chez 5 à 10 % des patients sous hémodialyse (40, 42).

La plupart des études montrent des réponses immunitaires humorales durables après vaccination chez les patients sous hémodialyse, avec un lent déclin dans le temps. (40, 41, 43, 44, 46, 48, 49) et une longévité qui correspond à celle de la population générale. Des réponses sérologiques ont été rapportées comme persistant jusqu'à > 1 an, avec une décroissance plus rapide des IgG anti-nucléocapsides que des IgG anti-S (49).

Les données sur la réponse cellulaire après une infection naturelle chez les patients sous dialyse sont limitées (48, 50).

Il convient de noter que les études rapportées ont été menées lorsque le virus de type sauvage était la souche la plus répandue. La capacité de l'immunité naturellement acquise à prévenir la réinfection pour la variantes Delta et Omicron n'a pas été étudiée chez les patients dialysés.

Ainsi, la forte prévalence de la maladie, sa sévérité et son caractère immunisant justifient pleinement la priorité donnée à la vaccination de la population dialysée en France.

Par ailleurs, si l'infection date de plus de 3–6 mois, la vaccination est indiquée (auparavant, la protection reste probablement acquise) selon les recommandations françaises actuelles. En cas de vaccination, la réponse humorale est très rapide (une seule injection serait même suffisante dans la population générale) (51), un phénomène qui semble être confirmé dans la population dialysée (52) Ainsi, chez 63 patients hémodialysés, incluant 13 sujets avec un antécédent de COVID-19, la réponse humorale était présente chez 100 % des patients COVID-19 (vs 18 % des hémodialysés non COVID-19) un mois après une seule injection de vaccin Pfizer-BioNTech, avec des taux d'IgG anti-S significativement plus élevées chez les patients guéris de COVID-19 que chez ceux non exposés. Les patients guéris de COVID-19 semblaient atteindre rapidement un plateau après une seule injection (52)

Cette recommandation a été appliquée chez nos hémodialysés, ainsi pour le schéma initial de vaccination des 70 patients inclus :

- 18 sujets soit 74.3% ont eu un antécédent de COVID-19, et non reçu qu'une seule dose
- 52 sujets soit 25.7% ont eu deux doses de vaccins à ARNm à 3 semaines d'intervalles.

La dose de rappel a été faite 1 mois après pour les 70 patients. Tous les patients ont eu PFIZER comme vaccin.

Nous avons constaté dans notre étude, que les patients ayant eu un antécédent de SARS COV2, et n'ont eu qu'une dose et un rappel ont des taux d'IgG anti-SPIKE très satisfaisant 10 mois après le rappel de vaccin, avec un p significative à 0.034 (Tableau 1).

**Tableau 9 : IgG anti-Spike en relation avec le nombre de doses et l'infection**

		Anti-Spike		Total	Khi 2	p
		Valeur <506BAU/ml	Valeur > 506BAU/ml			
Nbr de doses	3 doses	11	41	52	4,518	0,034
	2 doses et 1 co-vid	0	18	18		
Total		11	59	70		

## 2. Réponse immunitaire à la vaccination :

### 2.1. Vaccination chez le dialysé :

En effet, la vaccination contre la COVID-19 est un élément essentiel de lutte contre l'épidémie. Plusieurs vaccins ont été rapidement développés et évalués dans la population sans insuffisance rénale depuis l'année 2020. Ils ont démontré une efficacité remarquable dans la protection contre les formes graves de la maladie. Ils limiteraient également la transmission du virus (53).

#### 2.1.1. Indication et contre-indication des vaccins anti-COVID-19 chez les dialysés :

En France, la stratégie vaccinale anti-COVID-19 inclut des vaccins à plateforme ARN messenger (Pfizer-BioNTech, Moderna) et des vaccins à plateforme adénovirus (AstraZeneca, Johnson and Johnson).

Les vaccins à ARN messenger peuvent être proposés en France chez tous les patients dialysés. Les vaccins AstraZeneca et Johnson and Johnson peuvent être utilisés chez les personnes âgées de plus de 55 ans.

Chez les patients dialysés, compte tenu des caractéristiques de la maladie (prévalence, sévérité, caractère immunisant), tous les patients majeurs (hémodialysés ou en dialyse péritonéale) sont éligibles à la vaccination.

Un schéma vaccinal à 3 doses est actuellement recommandé en France chez les patients immunodéprimés, compte tenu de la faible réponse vaccinale après 2 doses.

Les principales contre-indications chez ces 2 populations de patients sont les mêmes que celles de la population générale : une allergie à l'un des composants du vaccin, ou le fait d'avoir présenté des réactions allergiques graves (pour les vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna). Ces éléments sont systématiquement recueillis avant la vaccination. Ces stratégies sont, bien entendu, à même d'évoluer dans le futur, en fonction des caractéristiques de l'épidémie, de la disponibilité des vaccins et des résultats des campagnes vaccinales en cours. Ces vaccins sont bien tolérés chez cette population de patients (dialysés).

Dans notre centre d'hémodialyses, aucune intolérance au vaccin n'a été notée. Les effets indésirables comprennent une douleur au point d'injection, une fièvre et des courbatures transitoires, qui cèdent généralement sous traitement symptomatique. Chez les hémodialysés, il n'y a pas eu, à ce jour, de description de cas de thromboses avec thrombopénie et anticorps anti-PF4, observés après vaccin à plateforme adénovirale.

De rares cas de péricardite ou syncope (2/145 hémodialysés) ont été rapportés dans une population dialysée exposée au vaccin Pfizer-BioNTech (54).

## **2.2. Réponse humorale après 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> dose :**

La grande majorité des travaux d'efficacité post-vaccinale chez les dialysés a étudié les vaccins à ARNm, notamment PfizerBioNTech. Ainsi, différentes études ont évalué la réponse humorale après la 2<sup>e</sup> injection de vaccin Pfizer-BioNTech (52, 54, 55)

Dans les travaux récemment publiés, la réponse humorale était présente chez 80–96 % des patients hémodialysés (52, 54, 55).

Une récente revue a résumé 22 études rapportant des taux de séroconversion précoce après la vaccination par l'ARNm du COVID-19 chez des patients hémodialysés, dont 11 comprenaient un groupe témoin généralement composé de personnels de santé (56).

L'image qui se dessine est que le développement de la réponse sérologique en dialyse est sensiblement retardé. Chez les volontaires sains, le pic de réponse a été atteint 4 à 5 semaines après

la 1ère dose de vaccin avec des valeurs stables par la suite, alors que les titres d'anticorps ont continué à augmenter chez les patients hémodialysés (57).

L'estimation du taux de réponse aux anticorps chez les patients hémodialysés était de 45 % et 89 % après la 1ère et la 2ème dose, respectivement (56).

En effet, les taux d'anticorps sont significativement plus faibles chez les patients hémodialysés que chez les volontaires sains (57, 58).

A titre d'exemple, 8 semaines après la vaccination BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), seuls 26% des patients Hémodialysés ont atteint un titre supérieur à 590 BAU/ml contre 84% de volontaires sains.

Dans une étude (59), chez 160 dialysés comparés à 132 patients contrôles, la réponse était de 90 et 100 %, respectivement, avec des taux d'IgG anti-S à 301 BAU/mL versus 457 AU/mL, respectivement, chez les dialysés et les patients contrôles. Six infections étaient survenues plus de 7 jours après la deuxième injection de vaccin, dont une sévère (mais sans décès). Parmi ces 6 patients, 4 avaient un taux d'IgG anti-S dans le quartile le plus bas de la cohorte. Dans cette étude, 16 patients n'ont pas présenté de séroconversion, sans qu'il apparaisse de facteurs évidents associés à ce défaut de séroconversion (59).

L'âge impactait la réponse à anticorps, les patients plus âgés développant un taux d'anticorps moins élevé. De même, l'âge et la dénutrition pourraient être associés à une réponse à anticorps moins importante, dans une étude évaluant 122 patients dialysés après vaccin Pfizer-BioNTech (54).



## **2.3. Réponse humorale après 3<sup>ème</sup> dose :**

Aux vues de ces paramètres, une 3<sup>ème</sup> injection de vaccin ARNm a été indiquée par les autorités de santé chez les patients dialysés en France, en raison des réponses humorales relativement altérées.

La troisième dose de vaccin, généralement administrée 1 à 2 mois après la deuxième dose (dans notre étude 1 mois après) a augmenté de manière significative les taux d'anticorps chez presque tous les patients sous dialyse (60, 65). Les patients présentant des réponses initiales médiocres semblaient tirer le plus grand bénéfice relatif, tandis que ceux dont les titres d'anticorps étaient élevés après la deuxième dose présentaient des augmentations plus modestes (66).

La protection contre les COV du SRAS-CoV-2 peut nécessiter des taux d'anticorps plus élevés.

### **2.3.1. Impact de la 3<sup>ème</sup> dose de vaccin sur les variants :**

Des études menées dans la population générale ont révélé que l'activité neutralisante induite par le vaccin n'était que légèrement réduite contre l'alpha, mais 5 à 12 fois plus faible contre le bêta, 5 fois plus faible contre le gamma, 6 fois plus faible contre le delta et 10 fois plus faible contre l'oméga, par rapport à l'activité contre les virus de type sauvage. (67-70) Les données chez les patients sous hémodialyse sont limitées.

L'activité neutralisante du sérum prélevé 3 semaines après la deuxième dose de PFIZER ou de MODERNA chez les patients dialysés était significativement plus faible contre le virus Beta que contre le virus Alpha, (71) et contre le virus Delta que contre le virus de type sauvage. (72) Cependant, le vaccin AZD1222 (AstraZeneca) à base d'adénovirus présentait une immunogénicité plus faible (73).

Dans une étude récente portant sur des patients hémodialysés du Royaume-Uni, la vaccination homologue avec 3 doses de PFIZER a entraîné des anticorps neutralisants quantifiables contre Delta et Omicron chez la majorité des sujets.

En revanche, la vaccination hétérologue avec 2 doses d' AstraZeneca et une dose de rappel de PFIZER a généré des anticorps neutralisants quantifiables contre Delta chez plus de 50 % des

patients, mais les anticorps neutralisants contre Omicron étaient inférieurs à la plage quantifiable chez plus de 50 % des patients (74).

Des données sur la longévité de la réponse humorale à la vaccination chez les patients sous dialyse apparaissent rapidement (75, 76, 77, 82) (Tableau 1), et révèlent une diminution progressive des niveaux d'anticorps avec un taux de déclin similaire à celui de la population générale.

**Tableau 10 : Etudes sur la réponse immunitaire humorale à long terme à la vaccination contre la COV 2 du SRAS chez les patients dialysés**

Study	Population sample size	Control group	Vaccine	Sampling time	Test type	Findings
De Vriese et al. <sup>82</sup>	492 HD (436 naïve)	75 naïve HV	mRNA-1273 (n = 180) BNT162b2 (n = 256)	24 wk	Anti-S (Abbott)	GMT: HD naïve: 702 (mRNA-1273), 226 (BNT162b2) HD exp: 6671 (mRNA-1273), 5220 (BNT162b2) HV naïve: 4046 (mRNA-1273), 1521 (BNT162b2) Decline between 8 or 9 and 24 wk: ±80% in HD and HV
Angel-Korman et al. <sup>83</sup>	409 naïve HD	148 naïve HV	BNT162b2	82-89 d	Anti-S (DiaSorin)	GMT: HD: 23.3 HV: 222.7
Anand et al. <sup>84</sup>	2563 D	-	mRNA-1273 (n = 1259) BNT162b2 (n = 1197) Ad26.COV2.S (n = 107)	4-6 mo	Anti-RBD (Siemens)	No detectable antibody: mRNA-1273: 11% at 5-6 mo BNT162b2: 31% at 5-6 mo Ad26.COV2.S: 57% at 4-5 mo
Hsu et al. <sup>85</sup>	1567 naïve D	-	mRNA-1273 (n = 779) BNT162b2 (n = 441) Ad26.COV2.S (n = 347)	1 mo 6 mo	Anti-RBD (Siemens)	Median: mRNA-1273: from 20 (1 mo) to 6.2 (6 mo) BNT162b2: from 20 (1 mo) to 1.3 (6 mo) Ad26.COV2.S: from <1 (1 mo) to <1 (6 mo)
Davidovic et al. <sup>86</sup>	41 HD	-	BNT162b2	4 wk 6 mo	Anti-S (DiaSorin)	Median: from 1110 (4 wk) to 85.6 (6 mo)
Goggins et al. <sup>87</sup>	35 HD	-	BNT162b2	Monthly to 6 mo	Anti-S (Euroimmun)	Mean: 648 (2 mo), 491 (3 mo), 366 (4 mo), 302 (5 mo), 178 (6 mo)
Speer et al. <sup>74</sup>	114 naïve HD 41 naïve PD	-	BNT162b2	3 wk 12 wk	Anti-S (Siemens) SNA (medac)	Median: anti-S: HD: from 7 (3 wk) to 3 (12 wk) PD: from 22 (3 wk) to 7 (12 wk) Median: SNA: HD: from 56% (3 wk) to 45% (12 wk) PD: from 77% (3 wk) to 55% (12 wk)
Einbinder et al. <sup>75</sup>	118 naïve HD 64 naïve PD	-	BNT162b2	6 mo	Anti-S (Abbott)	Median/mean: HD: 133/400 PD: 285/384

D, dialysis (home hemodialysis, in-center hemodialysis, and peritoneal dialysis); GMT, geometric mean titer; HD, hemodialysis; HV, healthy volunteer; naïve, coronavirus disease 2019 naïve; PD, peritoneal dialysis; S, spike protein; RBD, receptor-binding domain; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SNA, surrogate neutralizing antibody.

Comme on pouvait s'y attendre, des réponses plus durables ont été observées lorsque les titres initiaux étaient plus élevés, par exemple chez les patients sous dialyse péritonéale et chez les personnes ayant reçu le vaccin MODERNA (80).

Notre travail vient compléter ces études, pour déterminer si une dose de rappel offrira une protection durable contre le SRAS-CoV-2, nous avons évalué les réponses en anticorps 10 mois après l'achèvement du programme de vaccination, grâce à la réalisation de sérologies IgG anti-SPIKE.

Dans cette cohorte, tous les patients ont eu un schéma vaccinal complet, dont :

2 types de schéma sont possibles :

- ✓ 2 doses de vaccin PFIZER + 1 dose de rappel : Patient sans antécédents de COVID 19  
=> 52 patients soit 74.3%
- ✓ 1 antécédent d COVID 19 + 1 dose de vaccin + 1 dose de rappel => 18 patients soit  
25.7%

Les dernières doses de vaccins ont été donné en mai 2021 et les tests ont été réalisés pour tous les patients hémodialysés entre le 1er et le 21 Février 2022.

Les patients ayant contracté le COVID entre Mai 2021 et Février 2022 ont été exclus à savoir : 27/115 patients. Parmi ces patients, aucune forme grave n'a été détectée.

Le taux de mortalité chez ces patients est également nul.

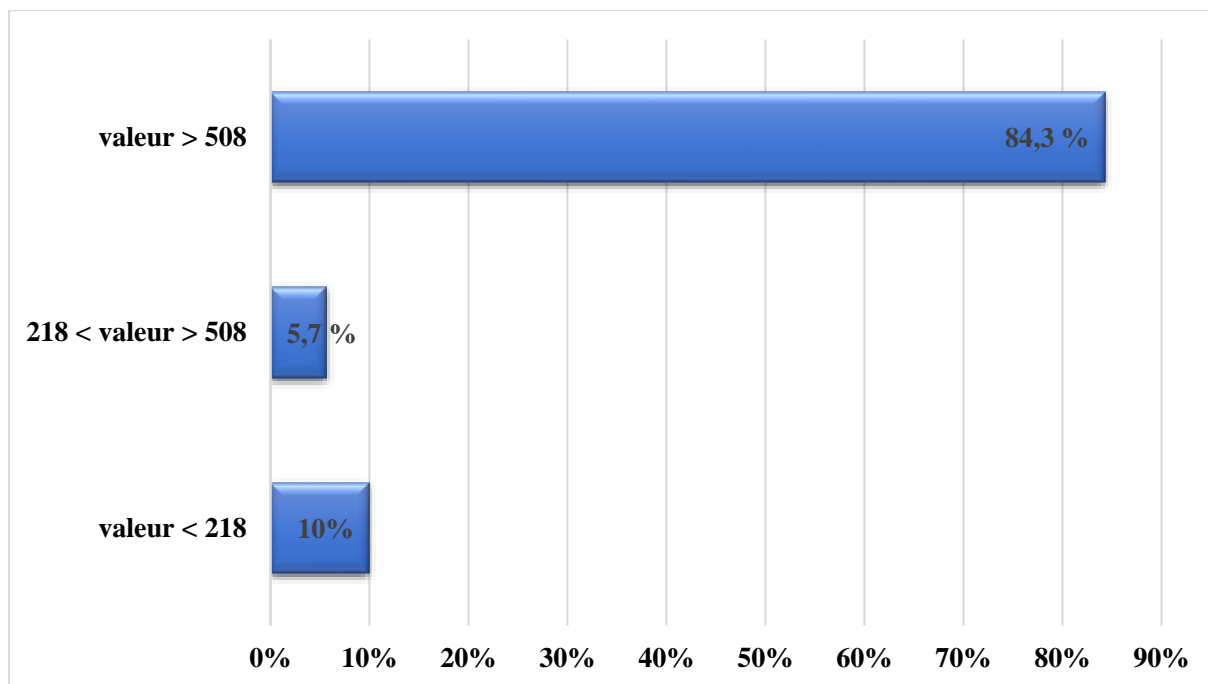
Nous avons quantifié la réponse des anticorps à l'aide de taux d'IgG anti-SPIKE, nous les avons classés, en se basant sur une étude américaine déjà cités (7) :

- Taux d'IgG anti-SPIKE < 218BAU/ml.
- Taux d'IgG anti-SPIKE entre 218-506 BAU/ml et > 506BAU/ml.

Dans cette étude, il avait montré que : des niveaux inférieurs à 218 et compris entre 218 et 506 étaient associés à des risques plus élevés de développer une infection, avec des Taux d'incidence de 11.6 et 6.0 respectivement.

Les résultats montrent que 84.3% des patients sont répondeurs à distance de la dose de rappel.

5.7% des patients sont moyennement répondeurs et 10% sont non répondeurs au vaccin (Figure 1).



**Figure 10 : Réponse vaccinale des patients hémodialysés en fonction de l'IgG anti-SPIKE**

Nous avons comparé nos résultats à une étude américaine publiée au Clinical Journal of the American Society of Nephrology en Mars 2022 (83), qui compare deux cohortes, 3 041 et 2 720 patients dont les résultats d'anticorps étaient disponibles dans les 14 à 60 jours suivant la vaccination initiale et post-rappel, respectivement.

Dans cette étude, une majorité (66% et 70% respectivement) des patients ont eu MODERNA (ARNm1273) comme première et deuxième dose de vaccin.

Presque tous les patients (97 %) qui ont reçu un rappel ont eu le vaccin PFIZER (BNT162b2).

Le délai moyen entre la série initiale de vaccins et la vaccination de rappel était de 189 jours. 81 % des patients ont atteint une valeur d'IgG anti-spike > 508BAU/ml après la vaccination initiale (dont 88 % et 76 % qui ont reçu les vaccins MODERNA et PFIZER, respectivement), 97 % l'ont fait après le rappel.

Nous en constatons qu'il y a une baisse des taux d'anticorps avec le temps.

## **2.4. Paramètres influençant la réponse aux anticorps :**

Plusieurs paramètres semblent jouer à un rôle dans la réponse aux anticorps. Dans les analyses multivariées, l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs, un faible taux d'albumine sérique, une faible numération lymphocytaire, un faible taux d'IgG, le statut de non-répondeur au vaccin contre l'hépatite B, une dose élevée de fer IV ont été identifiés comme des prédicteurs indépendants d'une mauvaise réponse sérologique (57, 88, 94).

### **2.4.1. Age :**

L'âge a été retenu comme un prédicteur indépendant dans certains cas (87, 88), mais pas dans toutes les études (57,94), peut-être en raison des différences dans le type et le nombre de paramètres inclus dans l'analyse multivariée.

Dans notre étude, l'âge moyen en années était de 68.8. La tranche d'âge la plus représentée dans ce centre d'hémodialyse lourde était 70-74ans. Nous avons constaté qu'il n'y a pas de corrélation entre l'âge et la réponse vaccinale

Notre étude rejoint la cohorte américaine (83), La réponse d'anticorps à la vaccination initiale était inversement proportionnelle à l'âge ; cependant, après la troisième dose de vaccin à ARNm, les patients plus âgés ont obtenu une réponse presque aussi robuste que les patients plus jeunes.

**Tableau 11 : Prévalence de l'absence de réponse chez les individus complètement vaccinés, par type de vaccin, âge, entre 14 et 60 jours après la fin de la vaccination et du rappel**

	Completed initial schedule of doses *				Completed booster dose			
	Days 14 and 60				Days 14 and 60			
	N=3041				N=2720			
	n	RBD IgG <10 (95% CI) n=377	RBD IgG 10 to 23 (95% CI) n=202	RBD IgG > 23 (95% CI) n=2462	n	RBD IgG <10 (95% CI) n=45	RBD IgG 10 to 23 (95% CI) n=49	RBD IgG > 23 (95% CI) n=2626
<b>Vaccine type (Initial dose)*</b>								
mRNA1273	1990	7 (5, 8)	6 (5, 7)	88 (86, 89)	190	1 (0.7, 2)	2 (1, 2)	97 (97, 98)
BNT162b2	832	16 (13, 18)	9 (7, 11)	76 (73, 78)	815	3 (2, 4)	3 (1, 4)	95 (93, 96)
Ad26.COVS.S	219	60 (53, 66)	4 (2, 7)	36 (30, 42)	3	NA	NA	NA
<b>Age Group†</b>								
18-44	22	8 (5, 11)	3 (0.8, 5)	89 (86, 93)	229	-	-	98 (96, 100)
45-64	89	8 (7, 10)	6 (4, 8)	86 (84, 88)	102	1 (0.4, 2)	1.1 (0.4, 2)	98 (97, 100)
65-80	13	14 (12, 16)	7 (5, 8)	79 (77, 81)	103	2 (1, 3)	1.8 (1, 3)	96 (95, 98)
≥ 80	60	19 (16, 22)	9 (7, 11)	73 (69, 76)	433	3 (1, 4)	4.3 (2, 6)	93 (91, 95)
<b>Overall†</b>		<b>12 (11, 14)</b>	<b>7 (6, 8)</b>	<b>81 (80, 82)</b>		<b>2 (1, 2)</b>	<b>2 (1, 2)</b>	<b>97 (96, 97)</b>

\*Data are percentage (95% CI) obtained within 14-60 days after two doses of either mRNA1273 or BNT162b2 vaccines and a single dose of Ad26.COVS.S vaccine. Blank cells indicate insufficient data.

±Adjusted for age and sex.

‡Adjusted for sex.

†Adjusted for age, sex and vaccine type.

## 2.4.2. Sexe et IMC :

La réponse vaccinale était la même chez les femmes que chez les hommes, avec un  $p > 0.05$  non significative. Par ailleurs, 40% de nos patients était en surpoids.

Nous avons constaté qu'il n'y a pas de signification entre l'IMC et la réponse vaccinale dans notre cohorte.

**Tableau 4 : IgG anti-SPIKE en fonction de l'IMC**

		Anti-Spike			Khi 2	p
		Valeur <506BAU/ml	Valeur > 506BAU/ml	Total		
IMC	Insuffisance Pondérale	2	3	5	4,404	0,221
	Corpulence normale	2	19	21		
	Surpoids	3	25	28		
	Obésité	4	12	16		
<b>Total</b>		<b>11</b>	<b>59</b>	<b>70</b>		

### **2.4.3. Diabète et HTA :**

34 patients étaient diabétiques dans notre cohorte soit : 48.6% et 27% patients avaient une HTA soit 38.6%. Nous avons constaté que la majorité des patients n'ayant pas répondu au vaccin étaient diabétiques, mais avec un  $p = 0,666$  sans pouvoir constater une différence statistiquement significative. Nous avons constaté également que la majorité des patients ayant répondu au vaccin sont non hypertendus avec un  $p=0.609$

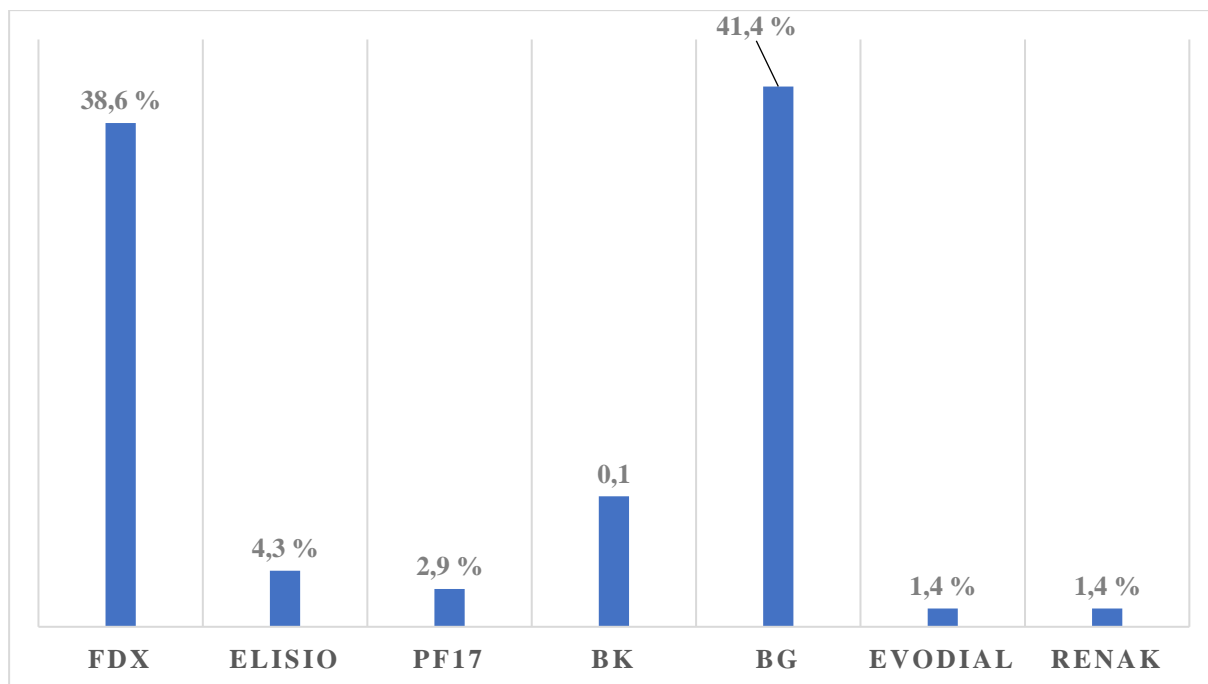
Nous en concluons que le diabète et l'HTA n'ont pas joué de rôle dans la réponse immunitaire au vaccin chez nos patients hémodialysés.

### **2.4.4. Type de membrane de dialyse :**

En se basant sur une étude de 2010, qui évalue la réponse immunitaire à la vaccination contre le VHB par les membranes d'hémodialyse, nous avons comparé la réponse immunitaire de nos hémodialysés au vaccin PFIZER.

Dans cette étude, (100) ils ont comparé 1408 sous HD, pendant 4h 3 fois par semaine avec des membranes High Flux et Low Flux. Le taux d'anti-HBs a été prélevé à M0, M1 M2 et M6. Ils ont montré que la séroconversion à la vaccination contre l'HVB chez les patients recevant des membranes HF était plus élevée que celle des membranes Low Flux. Ce qui suggère que les membranes HF peuvent améliorer les effets modulateurs immunitaires.

**Dans notre centre d'hémodialyse**, les filtres les plus utilisés sont le BG et le FDX avec des taux respectivement à 41.4% et 38.6%



**Figure 11 : Filtre de dialyse utilisés dans notre centre lourd**

Nous avons constaté une association hautement significative entre le filtre de dialyses utilisé et la réponse vaccinale à long terme, avec un  $p=0.01$ . Les patients ayant eu le BG comme filtre ont tous une réponse robuste.

**Tableau 8 : IgG anti-SPIKE en fonction du type de membrane**

		Anti-Spike		Total	Khi 2	p
		Valeur <506BAU/ml	Valeur > 506BAU/ml			
Filtre	FDX	8	19	27	16,710	0,010
	Elisio	0	3	3		
	PF17	0	2	2		
	BK	2	5	7		
	BG	0	29	29		
	Evodial	0	1	1		
	Renak	1	0	1		
Total		11	59	70		



L'utilisation du filtre BG pourrait être bénéfique et améliorer les effets modulateurs immunitaires.

Les données de notre étude sont concordantes avec d'autres études européennes et américaines, bien que la durée entre la vaccination initiale et la dose de rappel ait été plus longue dans les études américaines comparés aux européennes (84,85).

La réponse au rappel du vaccin PFIZER après soit deux doses initiales de MODERNA soit PFIZER lui-même, est une stratégie dite « mix and match » qui inclut les vaccins à ARNm.

Nous n'avons aucun patient dans la cohorte de rappel qui avaient initialement reçu le vaccin Johnson & Johnson ou ASTRAZENECA pour évaluer la réponse à un rappel d'ARNm dans ce groupe.

Nous n'avons pas pu évaluer la réponse immunitaire cellulaire, bien que des données récentes indiquent que les réponses cellulaires et humorales sont concordantes.

Une autre limitation est le manque de données précises sur une infection antérieure sur le SRAS-CoV-2 asymptomatique.

En résumé, 85% des patients hémodialysés qui ont reçu une dose de rappel de vaccin à ARNm ont développé une réponse immunitaire robuste à long terme.

Cette réponse au rappel est d'autant plus efficace chez les patients aux antécédents de SARS COV2.

Finalement, l'utilisation des membranes BG, semble améliorer les réponses immunitaires humorales au vaccin.

## **2.5. Réponse cellulaire :**

Nous n'avons pas pu évaluer la réponse immunitaire cellulaire, bien que des données récentes indiquent que les réponses cellulaires et humorales sont concordantes (86).

### **Les données de la littérature :**

La primo vaccination suivie d'un rappel par un vaccin à ARNm a induit des réponses des cellules T CD4+ chez 60 à 100 % des patients dialysés, une proportion similaire ou légèrement réduite par rapport aux témoins (86,57,87,88,89,90,91).

Le degré de réponse des lymphocytes T CD4+ chez les patients hémodialysés est comparable à celui des témoins dans certaines études (86,92), mais pas dans toutes.

Dans une cohorte de 23 patients sous dialyse, une troisième dose de vaccin a conduit à une augmentation des cellules T CD4+ spécifiques des variants de type sauvage et les variants Delta. Aucun effet sur les cellules T CD8+ n'a été observé (65).

Une étude de la réponse des lymphocytes B chez 44 patients dialysés 7 jours après une stimulation par PFIZER a révélé une réponse réduite par rapport aux témoins sains (93).

En revanche, une autre étude a trouvé une proportion similaire de cellules B mémoire spécifiques du RBD, région de la protéine spike, 1 à 2 mois après le rappel par vaccin PFIZER chez des patients hémodialysés comparé à des témoins (Attias, MD, données non publiées, 2022).

## **2.6. Type de vaccin :**

Plusieurs études ont rapporté une immunogénicité remarquablement meilleure du vaccin mRNA1273 (Moderna) par rapport au vaccin BNT162b2 (PFIZER) chez les patients hémodialysés (86,57,94,95). A titre d'exemple, les titres moyens d'anticorps étaient significativement plus élevés et une plus grande proportion de patients a atteint le seuil de 590 BAUs/ml avec le vaccin mRNA-1273 (573 BAUs/ml et 53,6%) par rapport au vaccin BNT162b2 (221 BAUs/ml et 31,8%) 8 à 9 semaines après la première dose (57). De même, les réponses cellulaires étaient plus robustes chez les patients ayant reçu mRNA-1273 par rapport à BNT162b2 (57,88).

Les deux vaccins à ARNm consistent en un ARNm codant pour la glycoprotéine S du SRAS-

CoV-2 encapsulée dans des nanoparticules lipidiques. Cependant, la dose d'ARNm de mRNA-1273 (100mg est sensiblement plus élevé que celui de BNT162b2 (30mg).

Les deux vaccins à ARNm ont montré une efficacité clinique quasi-maximale lors de grands essais randomisés, (96,97) mais les résultats ont été obtenus à court terme chez des volontaires sains lorsque le virus de type sauvage était dominant. Il reste à déterminer si la meilleure immunogénicité du vaccin à ARNm-1273 se traduira par une protection supérieure des populations vulnérables dans un contexte de baisse de l'immunité et de variants plus résistants du SRAS-CoV-2.

### **2.7. Optimisation de la stratégie de vaccination :**

La présence d'anticorps ne correspond pas automatiquement à l'immunité fonctionnelle humaine ou cellulaire requise pour une protection à long terme contre le SRAS-CoV-2. Cependant, ils sont actuellement les meilleurs marqueurs de substitution pour concevoir et valider la stratégie optimale de vaccination chez les patients dialysés.

Une stratégie a été proposée (Figure 10) en se basant sur les seuils définis dans notre étude.

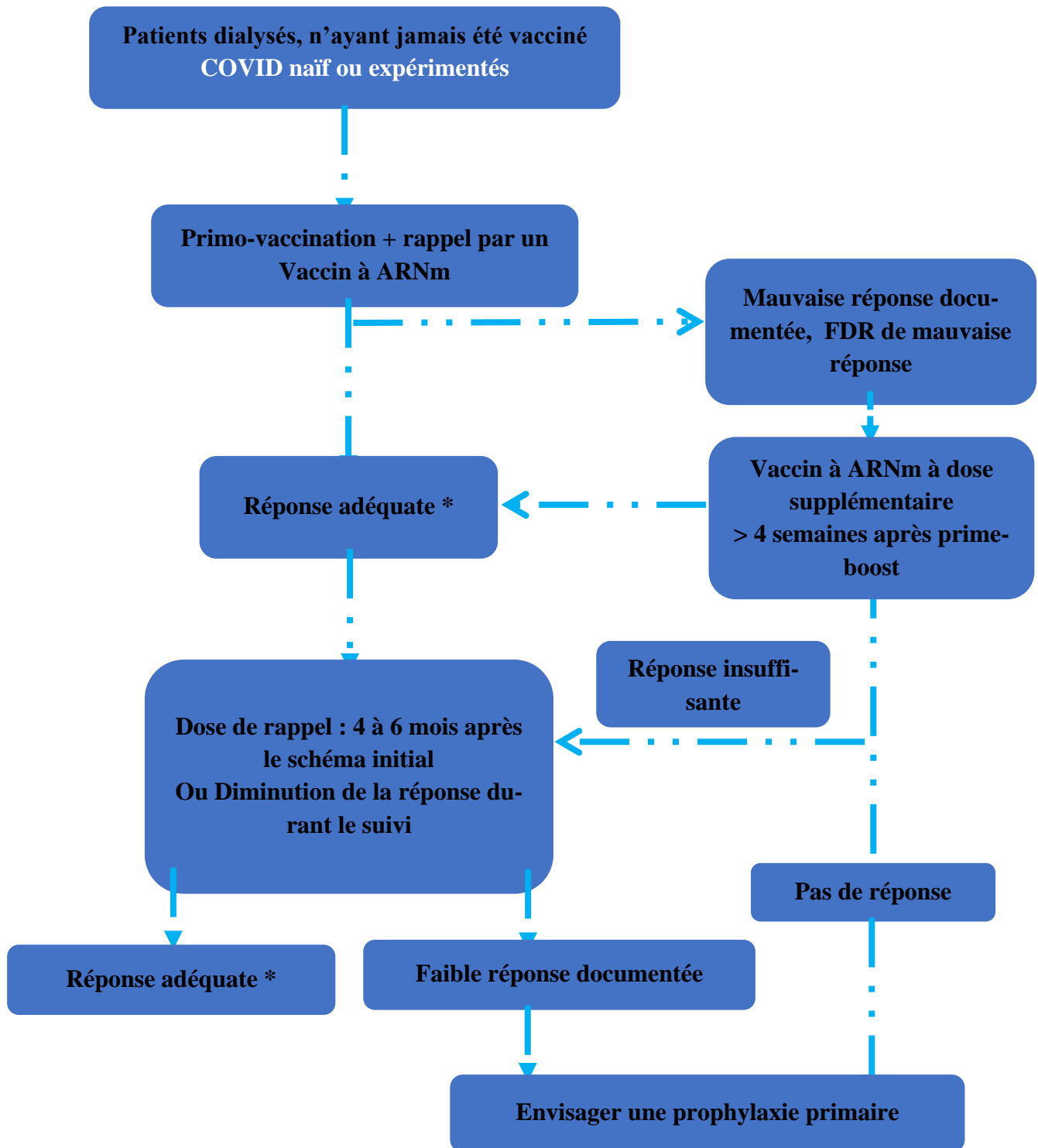


Figure 12 : Proposition d'une stratégie de vaccination chez les patients dialysés

**\* : Réponse adéquate = Taux d'IgG anti-spike > 508BAU/ml, 4 semaines après le rappel**

Les données actuelles suggèrent que tous les vaccins ne sont pas égaux. Les hémodialysés et les autres populations vulnérables dont la réponse vaccinale est basse doivent donc recevoir les vaccins les plus immunogènes, en l'occurrence les vaccins à ARNm. Les différences observées entre le mRNA-1273 et le BNT162b2 suggèrent un rôle cardinal pour la dose et pourraient être propices au développement futur de vaccins à haute dose.

Une dose supplémentaire administrée avec un intervalle d'au moins 4 semaines après la deuxième dose semblent particulièrement efficaces chez les patients présentant une réponse initialement faible ou absente. Ainsi, les patients ayant une mauvaise réponse documentée ou présentant un risque élevé de mauvaise réponse sur la base de leur profil clinique peuvent être candidats pour une dose supplémentaire de vaccin. L'affaiblissement progressif de l'immunité et l'apparition de variants à fort potentiel de baisse immunitaire incitent à administrer une dose de rappel 4 à 6 mois après la vaccination prime-boost chez tous les patients dialysés. Un petit sous-groupe (estimé à 5 à 10 % de la population dialysée) n'obtiendra pas de réponse protectrice après une telle approche. Comme il est peu probable que d'autres doses de vaccin soient efficaces, ces patients peuvent plutôt bénéficier d'une prophylaxie préexposition, bien que la surveillance de l'efficacité de cette stratégie contre de futures variantes nécessitera des études supplémentaires.

L'administration nasale de niclosamide, un agent anti-SARS-CoV-2 puissant, est actuellement évaluée comme un moyen de prévenir le COVID-19 chez les populations de patients vulnérables, y compris les patients sous dialyse (Prophylaxie pour les patients à risque d'infection par le COVID-19 -V [PROTECT-V] ; ClinicalTrials.gov identifier : NCT04870333).

Enfin, la vaccination en anneau des membres de la famille et des autres contacts proches est obligatoire chez les patients sous dialyse, en particulier chez ceux qui ont une réponse sous-optimale à la vaccination (98).

**Tableau 12 : Aperçu des thérapies COVID-19 en cours d'étude**

---

**Interventions antivirales**

---

Anticorps monoclonaux  
Bamlanivimab 700 mg/etesevimab 1400 mg  
Casirivimab 600 mg/imdevimab 600 mg  
Sotrovimab 500 mg  
Antiviraux à petites  
molécules  
Remdesivir  
Molnupiravir  
Paxlovid

---

**Interventions pour la phase de réponse inflammatoire**

---

Corticostéroïdes  
Antagonistes des récepteurs de l'interleukine-6 : tocilizumab  
et sarilumab Inhibiteurs de la Janus kinase : baricitinib et  
tofacitinib  
Antagoniste du récepteur de l'interleukine-  
1 : anakinra Anticorps monoclonal anti-  
GM-CSF Interféron bêta-1a

---

COVID-19, maladie à coronavirus 2019 ; GM-CSF, facteur de stimulation des colonies  
de granulocytes-macrophages.

## Conclusion

L'impact dramatique de la pandémie de COVID-19 sur la population dialysée a stimulé les efforts collectifs pour développer des mesures préventives et thérapeutiques efficaces. Une stratégie de vaccination optimisée et des actions visant à améliorer l'acceptation du vaccin ont clairement les meilleures chances de succès, de même qu'une attention continue aux mesures de prévention de l'infection par gouttelettes.

Cette stratégie de vaccination implique l'utilisation de vaccin à ARNm, avec surveillance de l'efficacité de la réponse en se basant sur des sérologies IgG anti-SPIKE.

L'utilisation des membranes BG, semble améliorer les réponses immunitaires humorale au vaccin.

Les patients présentant des réponses inadéquates à la vaccination peuvent être candidats à des doses supplémentaires et à une stratégie de prévention primaire.

L'efficacité protectrice de l'immunité naturelle et induite par le vaccin contre les nouvelles variantes du virus, et les conséquences à long terme de la pandémie à l'échelle de la population font partie des nombreux sujets qui nécessitent des recherches supplémentaires.

## Résumés



## Résumé

**Titre : Le Taux d'Anticorps Anti-COVID19 à Distance de la Troisième Dose de Vaccin en Hémodialyse**

**Auteur :** Dr ELMIDAOUI Lamya, Dr KAYSI Saleh, Dr FARAH Ibrahim, Pr BOUATTAR Tarik, Dr BADAWAKI Hanae, Dr BAZ Mahmoud

**Mots clés :** SARS COV2, Hémodialyse, Vaccination, IgG anti-SPIKE, Stratégie

La pandémie COVID-19 est une situation unique par sa nouveauté, sa diffusion mondiale, sa gravité, ainsi que les adaptations sanitaires, économiques et sociétales auxquelles elle nous a contraints.

Les hémodialysés chroniques sont parmi les patients les plus vulnérables et les plus critiques pour l'infection COVID-19.

La vaccination rapide et précoce dans ce groupe à risque est absolument une priorité vitale. Cependant, le taux d'anticorps régresse même après la 3<sup>ème</sup> dose de vaccin.

L'objectif primaire de ce mémoire était d'évaluer la persistance de la réponse humorale chez les patients sous hémodialyse, 10 mois après avoir reçu un schéma vaccinal complet, et ce en se basant sur un seuil défini d'IgG anti-SPIKE.

L'objectif secondaire est de comparer les variations du taux d'IgG anti-SPIKE selon les différents types de filtres de dialyses disponibles.

Nous avons trouvé que 84.3% des patients ont un taux d'IgG anti-SPIKE satisfaisant 10 mois après la dernière dose de vaccin contre 15.7%. Nous avons également constaté que le filtre PMMA est lié à une réponse vaccinale à long terme.

Au terme de cette étude, une stratégie de vaccination optimale destinée aux hémodialysés chroniques a été proposée.

## Abstract

**Title:** The Rate of the Remote Anti-COVID 19 Antibodies of the Third Vaccine Doze in Hemodialysis.

**Authors:** Dr ELMIDAOUI Lamy, Dr KAYSI Saleh, Dr FARAH Ibrahim, Pr BOUATTAR Tarik, Dr BADAWAKI Hanae, Dr BAZ Mahmoud

**Keywords:** SARS COV2, Hemodialysis, Vaccination, Anti-spike IgG

The COVID-19 pandemic is a unique situation in terms of its novelty, its global spread, and its severity, as well as the health, economic and societal adaptations to which it has forced us to adopt. Chronic hemodialysis patients are among the most vulnerable and critical patients of COVID-19 infection. Prompt and early vaccination of this at-risk group is a vital priority. However, it was observed that the antibody level regresses even after the 3rd dose of vaccine. The primary objective of this thesis is to evaluate the persistence of the humoral response in patients on hemodialysis 10 months after having received a complete vaccination regimen, based on a defined threshold of anti-SPIKE IgG. The secondary objective is to compare the variations in the level of anti-SPIKE IgG according to the different types of dialysis filters available. The findings of the research show that 84.3% of patients have a satisfactory anti-SPIKE IgG level 10 months after the last dose of vaccine against 15.7%. We also found that the PMMA filter is linked to a long-term vaccine response. In this study, an optimal vaccination strategy for chronic hemodialysis is proposed.

## الملخص

**العنوان:** معدل الأجسام المضادة عن بعد لفيروس كورونا المستجد بعد الجرعة الثالثة للقاح في عملية تصفية الدم

**المؤلفون:** د. الميداوي لمياء، د. كايبي صالح، د. فرح إبراهيم، بعمار طارق د، د بدواكي هناء، د. باز محمود

**الكلمات الرئيسية:** سارز كوف 2، تصفية الدم، التلقيح، الأجسام المضادة من نوع IgG

تعتبر جائحة كوفيد-19 فريدة من نوعها من حيث حداتها وانتشارها العالمي وشدها، وكذلك من حيث التكاليف الصحية والاقتصادية والاجتماعية التي فرضتها الوضعية. ويعتبر مرضى الفشل الكلوي اللذين يخضعون لعملية تصفية الدم من بين أكثر المرضى ضعفا وتأثرا بفيروس كوفيد-19. ولهذا فإن التلقيح الفوري والمبكر لهذه المجموعة المعرضة للخطر هو أولوية. ورغم ذلك، فقد لوحظ أن مستوى الأجسام المضادة يتراجع حتى بعد الجرعة الثالثة من اللقاح. الهدف الأساسي من هذه الأطروحة هو تقييم استمرار الاستجابة المناعية لدى المرضى الذين يخضعون لعملية تصفية الدم بعد 10 أشهر من تلقيهم التلقيح الكامل، وذلك بناء على حد أدنى من الأجسام المضادة من نوع SPIKE IgG. أما الهدف الثانوي فيتمثل في مقارنة الاختلافات في مستوى مضادات SPIKE IgG وفقا لأنواع المختلفة من مرشحات تصفية الدم المتاحة. وتظهر نتائج البحث أن 84.3% من المرضى لديهم مستوى كاف من الأجسام المضادة من نوع SPIKE IgG بعد 10 أشهر من آخر جرعة من اللقاح مقابل 15.7%. كما يبين البحث أن مرشحات PMMA مرتبطة بالاستجابة الطويلة الأمد للقاح. وفي هذا الصدد، تقترح هذه الدراسة إستراتيجية تلقيح مثلى لمرضى الكلي المزمن اللذين يخضعون لتصفية الدم.

## Références bibliographiques

- [1]. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 20 févr 2020;382(8):727-33.
- [2]. Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point presse sur la COVID-19 - 11 mars 2020 [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-sopening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- [3]. Scialo, F.; Daniele, A.; Amato, F.; Pastore, L.; Matera, M.G.; Cazzola, M. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung* 2020, 198, 867–877
- [4]. Iwasaki, M.; Saito, J.; Zhao, H.; Sakamoto, A.; Hirota, K.; Ma, D. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation* 2021, 44, 13–34
- [5]. Alam, M.R.; Kabir, M.R.; Reza, S. Comorbidities might be a risk factor for the incidence of COVID-19: Evidence from a web-based survey. *Prev. Med. Rep.* 2021, 21, 101319.
- [6]. Huang, C.; Soleimani, J.; Herasevich, S.; Pinevich, Y.; Pennington, K.M.; Dong, Y.; Pickering, B.W.; Barwise, A.K. Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes of Critically Ill Patients With COVID-19: A Scoping Review. *Mayo Clin. Proc.* 2021, 96, 183–202.
- [7]. Anand S, Montez-Rath ME, Han J, et al. SARS-CoV-2 Vaccine Antibody Response and Breakthrough Infection in Patients Receiving Dialysis. *Ann Intern Med.* 2021.
- [8]. Cherif A, Willetts JL, Usvyat L, Wang Y, Kotanko P. Comparative analysis of SARS-CoV-2 reproduction rates in the dialysis and general populations. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:791–4.
- [9]. Clarke CL, Prendecki M, Dhutia A, Gan J, Edwards C, Prout V, et al. Longevity of SARS-CoV-2 immune responses in hemodialysis patients and protection against reinfection. *Kidney Int* 2021;99:1470–7.
- [10]. De Meester J, De Bacquer D, Naesens M, Meijers B, Couttenye MM, An S. Incidence,

- characteristics, and outcome of COVID-19 in adults on kidney replacement therapy: a regionwide registry study. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:385–96.
- [11]. Agence de la Biomédecine. Situation de l'épidémie de COVID-19 chez les patients dialysés et greffés rénaux en France au 10 mai 2021. Bulletin n 49; 2021 [[www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/bulletin\\_no49\\_version1.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/bulletin_no49_version1.pdf)].
- [12]. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–6.
- [13]. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sa´nchez-A´lvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int* 2020;98:1540–8.
- [14]. Epidémiologie des produits de sante´ (EPI-PHARE). COVID-19 : facteurs de risques hospitalisation décès; 2021 [[www.epi-phare.fr/rapports-detudes-etpublications/covid-19-facteurs-risques/](http://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-etpublications/covid-19-facteurs-risques/)].
- [15]. De Meester J, De Bacquer D, Naesens M, et al. Incidence, characteristics, and outcome of COVID-19 in adults on kidney replacement therapy: a regionwide registry study. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:385–396.
- [16]. Couchoud C, Bayer F, Ayav C, et al. Low incidence of SARS-CoV-2, risk factors of mortality and the course of illness in the French national cohort of dialysis patients. *Kidney Int*. 2020;98:1519–1529.
- [17]. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, et al. Outcomes of patients with endstage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98: 1530–1539.
- [18]. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int*. 2020;98:20–26.
- [19]. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial*

- Transplant. 2020;35:1973–1983.
- [20]. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int.* 2020;98: 1540–1548.
- [21]. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584:430–436.
- [22]. Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;8:100158.
- [23]. Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int.* 2020;98:27–34.
- [24]. Lano G, Braconnier A, Bataille S, et al. Risk factors for severity of COVID19 in chronic dialysis patients from a multicentre French cohort. *Clin Kidney J.* 2020;13:878–888.
- [25]. Keller N, Chantrel F, Krummel T, et al. Impact of first-wave CORONA virus disease 2019 infection in patients on haemodialysis in Alsace: the observational COVIDIAL study. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:1338– 1411.
- [26]. Clarke C, Predecki M, Dhutia A, et al. High prevalence of asymptomatic COVID-19 infection in hemodialysis patients detected using serologic screening. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:1969–1975.
- [27]. Rincón A, Moreso F, López-Herradón A, et al. The keys to control a COVID-19 outbreak in a haemodialysis unit. *Clin Kidney J.* 2020;13:542– 549.
- [28]. Creput C, Fumeron C, Toledano D, et al. COVID-19 in patients undergoing hemodialysis: prevalence and asymptomatic screening during a period of high community prevalence in a large Paris center. *Kidney Med.* 2020;2:716–723.e1.
- [29]. Tang H, Tian JB, Dong JW, et al. Serologic detection of SARS-CoV-2 infections in hemodialysis centers: a multicenter retrospective study in Wuhan, China. *Am J Kidney*

- Dis. 2020;76:490–499.e1.
- [30]. Yau K, Muller MP, Lin M, et al. COVID-19 outbreak in an urban hemodialysis unit. *Am J Kidney Dis.* 2020;76:690–695.e1.
- [31]. Tao K, Tzou PL, Nouhin J, et al. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nat Rev Genet.* 2021;22:757–773.
- [32]. Wand O, Mor O, Zuckerman N, et al. Outcomes from infections with variant strains of SARS-CoV-2 among patients receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2021;78:617–619.
- [33]. Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648
- [34]. Chawki S, Buchard A, Sakhi H, et al. Long-term impact of COVID-19 among maintenance haemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2021;15:262–268.
- [35]. WHO/BS.2020.2403 establishment of the WHO International Standard and Reference Panel for Anti-SARS-CoV-2 Antibody. Accessed November 4, 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/WHOBS-2020.2403>
- [36]. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021;27:1205–1211.
- [37]. Feng S, Phillips DJ, White T, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021;27:2032–2040.
- [38]. De Vriese AS, Reynders M. IgG antibody response to SARS-CoV-2 infection and viral RNA persistence in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2020;76:440–441.
- [39]. Binnicker MJ. Can testing predict SARS-CoV-2 infectivity? The potential for certain methods to be surrogates for replication-competent virus. *J Clin Microbiol.* 2021;59:e0046921.
- [40]. Sakhi H, Dahmane D, Attias P, et al. Kinetics of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in

- hemodialysis patients six months after infection. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:1033–1036.
- [41]. Forbes S, Davari M, Gnanasampanthan S, et al. Persistence of antibody response to SARS-CoV-2 in a cohort of haemodialysis patients with COVID-19. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:1292–1297.
- [42]. Banham GD, Godlee A, Faustini SE, et al. Hemodialysis patients make long-lived antibodies against SARS-CoV-2 that may be associated with reduced reinfection. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:2140–2142.
- [43]. Muir L, Jaffer A, Rees-Spear C, et al. Neutralizing antibody responses after SARS-CoV-2 infection in end-stage kidney disease and protection against reinfection. *Kidney Int Rep*. 2021;6:1799–1809.
- [44]. Dudreuilh C, Roper T, Breen C, et al. IgG SARS-CoV-2 antibodies persist at least for 10 months in patients on hemodialysis. *Kidney Int Rep*. 2021;6:1961–1964.
- [45]. Anft M, Blazquez-Navarro A, Paniskaki K, et al. SARS-CoV-2-reactive cellular and humoral immunity in hemodialysis population. *Kidney Int*. 2021;99:1489–1490.
- [46]. Anand S, Montez-Rath ME, Han J, et al. Serial SARS-CoV-2 receptorbinding domain antibody responses in patients receiving dialysis. *Ann Intern Med*. 2021;174:1073–1080.
- [47]. Labriola L, Scohy A, Seghers F, et al. A longitudinal, 3-month serologic assessment of SARS-CoV-2 infections in a Belgian hemodialysis facility. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:613–614.
- [48]. Clarke CL, Predecki M, Dhutia A, et al. Longevity of SARS-CoV-2 immune responses in hemodialysis patients and protection against reinfection. *Kidney Int*. 2021;99:1470–1477.
- [49]. De Vriese AS, Van Praet J, Reynders M, et al. Longevity and correlation with disease severity of the humoral and cellular response to SARS-CoV-2 infection in haemodialysis patients. *Clin Kidney J*. 2021;14:2446–2448.
- [50]. Candon S, Guerrot D, Drouot L, et al. T cell and antibody responses to SARS-CoV-2: experience from a French transplantation and hemodialysis center during the COVID-19



- pandemic. *Am J Transplant*. 2021;21:854–863.
- [51]. Predecki M, Clarke C, Brown J, Cox A, Gleeson S, Guckian M, et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet* 2021;397:1178–81.
- [52]. Attias P, Sakhi H, Rieu P, Soorkia H, Assayag D, Bouhroum S, et al. Antibody response to the BNT162b2 vaccine in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2021;99:1490–2.
- [53]. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 2021;384:1412–23.
- [54]. Agur T, Ben-Dor N, Goldman S, Lichtenberg S, Herman-Edelstein M, Yahav D, et al. Antibody response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine among dialysis patients – A prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2021. [http:// dx.doi.org/10.1093/ndt/gfab155](http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfab155).
- [55]. Grupper A, Sharon N, Finn T, Cohen R, Israel M, Agbaria A, et al. Humoral response to the Pfizer BNT162b2 vaccine in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021. [http://dx.doi.org/10.2215/ CJN.03500321](http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03500321).
- [56]. Carr EJ, Kronbichler A, Graham-Brown M, et al. Review of early immune response to SARS-CoV-2 vaccination among patients with CKD. *Kidney Int Rep*. 2021;6:2292–2304.
- [57]. Van Praet J, Reynders M, De Bacquer D, et al. Predictors and dynamics of the humoral and cellular immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in hemodialysis patients: a multicenter observational study. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:3208–3220.
- [58]. Grupper A, Sharon N, Finn T, et al. Humoral response to the Pfizer BNT162b2 vaccine in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:1037–1042.
- [59]. Yanay NB, Freiman S, Shapira M, Wishahi S, Hamze M, Elhaj M, et al. Experience with SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine in dialysis patients. *Kidney Int* 2021;99:1496–8.

- [60]. Ducloux D, Colladant M, Chabannes M, et al. Humoral response after 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 2021;100:702–704.
- [61]. Frantzen L, Thibeaut S, Moussi-Frances J, et al. COVID-19 vaccination in haemodialysis patients: good things come in threes.. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36:1947–1949.
- [62]. Bensouna I, Caudwell V, Kubab S, et al. SARS-CoV-2 antibody response after a third dose of the BNT162b2 vaccine in patients receiving maintenance hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2022;79:185–192.e1.
- [63]. Longlune N, Nogier MB, Miedougé M, et al. High immunogenicity of a messenger RNA-based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36:1704–1709.
- [64]. Dekervel M, Henry N, Torreggiani M, et al. Humoral response to a third injection of BNT162b2 vaccine in patients on maintenance haemodialysis. *Clin Kidney J.* 2021;14:2349–2355.
- [65]. Stervbo U, Blazquez-Navarro A, Blanco EV, et al. Improved cellular and humoral immunity upon a second BNT162b2 and mRNA-1273 boost in prime-boost vaccination no/low responders with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2021;100:1335–1337.
- [66]. Espi M, Charmetant X, Barba T, et al. A prospective observational study for justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in patients receiving maintenance hemodialysis. *Kidney Int.* 2022;101:390–402.
- [67]. Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature.* 2021;593:130–135.
- [68]. Chen X, Chen Z, Azman AS, et al. Neutralizing antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants induced by natural infection or vaccination: a systematic review and pooled meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2022;74:734–742.
- [69]. Wall EC, Wu M, Harvey R, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet.* 2021;397:2331–2333.

- [70]. Khoury DS, Steain M, Triccas J, et al. A meta-analysis of early results to predict vaccine efficacy against Omicron. medRxiv. Published online December 17, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.12.13.21267748>
- [71]. Speer C, Benning L, Töllner M, et al. Neutralizing antibody response against variants of concern after vaccination of dialysis patients with BNT162b2. *Kidney Int.* 2021;100:700–702.
- [72]. Bassi J, Giannini O, Silacci-Fregni C, et al. Poor neutralization and rapid decay of antibodies to SARS-CoV-2 variants in vaccinated dialysis patients. *PLoS One.* 2022;17:e0263328.
- [73]. Carr EJ, Wu M, Harvey R, et al. Neutralising antibodies after COVID-19 vaccination in UK haemodialysis patients. *Lancet.* 2021;398:1038–1041.
- [74]. Carr EJ, Wu M, Harvey R, et al. Omicron neutralising antibodies after COVID-19 vaccination in haemodialysis patients. *Lancet.* 2022;399:800–802.
- [75]. Speer C, Schaiier M, Nussbag C, et al. Longitudinal humoral responses after COVID-19 vaccination in peritoneal and hemodialysis patients over twelve weeks. *Vaccines.* 2021;9:1130.
- [76]. Nacasch N, Cohen-Hagai K, Benchetrit S, et al. Comparison of long-term antibody response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine among peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37: 602–604.
- [77]. De Vriese AS, Van Praet J, Reynders M, et al., Longevity and clinical effectiveness of the humoral and cellular response to SARS-CoV-2 vaccination in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep.* Published online February 22, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.02.007>
- [78]. Angel-Korman A, Peres E, Bryk G, et al. Diminished and waning immunity to COVID-19 vaccination among hemodialysis patients in Israel: the case for a third vaccine dose. *Clin Kidney J.* 2021;15:226–234.
- [79]. Anand S, Montez-Rath ME, Han J, et al. SARS-CoV-2 vaccine antibody response and

- breakthrough infection in dialysis. *Ann Intern Med*. Published online December 14, 2021. <https://doi.org/10.7326/M21-4176>
- [80]. Hsu CM, Weiner DE, Manley HJ, et al. Seroresponse to SARS-CoV-2 vaccines among maintenance dialysis patients over six months. *medRxiv*. Published online September 17, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.09.13.21263535>
- [81]. Davidovic T, Schimpf J, Abbassi-Nik A, et al. Waning humoral response 6 months after SARS-CoV-2 vaccination with the mRNA-BNT162b2 vaccine in hemodialysis patients: time for a boost. *Kidney Int*. 2021;100: 1334–1335.
- [82]. Goggins E, Sharma B, Ma JZ, et al. Long term humoral immunity decline in hemodialysis patients following SARS-CoV-2 vaccination. *medRxiv*. Published online December 17, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.12.01.21265957>
- [83]. [file:///C:/Users/e-EVAL%205/Downloads/SARS-CoV-2%20Booster%20Vaccine%20Response%20among%20Patients%20Receiving%20Dialysis%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/e-EVAL%205/Downloads/SARS-CoV-2%20Booster%20Vaccine%20Response%20among%20Patients%20Receiving%20Dialysis%20(3).pdf)
- [84]. Hsu CM, Lacson EK, Manley HJ, et al. Seroresponse to third doses of SARS-CoV-2 vaccine among patients receiving maintenance dialysis. *medRxiv*. 2022.
- [85]. Frantzen L, Thibeaut S, Moussi-Frances J, et al. COVID-19 vaccination in haemodialysis patients: good things come in threes.... *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(10):1947-1949.
- [86]. Stumpf J, Siepmann T, Lindner T, et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: a prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;9:100178
- [87]. Espi M, Charmetant X, Barba T, et al. The ROMANOV study found impaired humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccine in virus-unexposed patients receiving maintenance hemodialysis. *Kidney Int*. 2021;100:928–936.
- [88]. Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Rodríguez N, et al. Humoral and cellular responses

- to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccines administered to hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2021;78:571– 581.
- [89]. Schrezenmeier E, Bergfeld L, Hillus D, et al. Immunogenicity of COVID19 tozinameran vaccination in patients on chronic dialysis. *Front Immunol.* 2021;12:690698.
- [90]. Strengert M, Becker M, Ramos GM, et al. Cellular and humoral immunogenicity of a SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients on haemodialysis. *EBioMedicine.* 2021;70:103524.
- [91]. Bertrand D, Hamzaoui M, Lemée V, et al. Antibody and T cell response to SARS-CoV-2 messenger RNA BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32: 2147–2152.
- [92]. Sattler A, Schrezenmeier E, Weber UA, et al. Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (tozinameran) primeboost vaccination in kidney transplant recipients. *J Clin Invest.* 2021;131: 150175.
- [93]. Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol.* 2021;6:eabj1031.
- [94]. Anand S, Montez-Rath ME, Han J, et al. Antibody response to COVID-19 vaccination in patients receiving dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32: 2435–2438.
- [95]. Kaiser RA, Haller MC, Apfalter P, et al. Comparison of BNT162b2 (Pfizer-BioNtech) and mRNA-1273 (Moderna) SARS-CoV-2 mRNA vaccine immunogenicity in dialysis patients. *Kidney Int.* 2021;100: 697–698.
- [96]. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603–2615.
- [97]. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384:403–416.
- [98]. El Karoui K, Hourmant M, Ayav C, et al. Vaccination and COVID-19 dynamics in hemodialysis patients: a population-based study in France. *medRxiv.* Published online July

7, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.06.21259955>

- [99]. New analyses of two AZD7442 COVID-19 phase III trials in high-risk populations confirm robust efficacy and long-term prevention. Accessed December 20, 2021. <https://www.astrazeneca.com/mediacentre/press-releases/2021/new-analyses-of-two-azd7442-covid-19-phase-iii-trials-in-high-risk-populations-confirm-robust-efficacy-and-long-term-prevention.html>

# **Annexe**





2<sup>ème</sup> vaccin :            Date :

                                  Type de vaccin :

3<sup>er</sup> vaccin :            Date :

                                  Type de vaccin :

3. Sérologies IgG anti-spike par méthode ELISA :

Date de la réalisation :

Type de Taux :