

Vaccination VRS

Données de vie réelle

Vincent THIBAULT

*Laboratoire de Virologie
CHU de Rennes
2 rue Henri le Guilloux
35033 Rennes cedex 9*



Inserm



**Université
de Rennes**

**IRSET - INSERM U1085
Université Rennes**

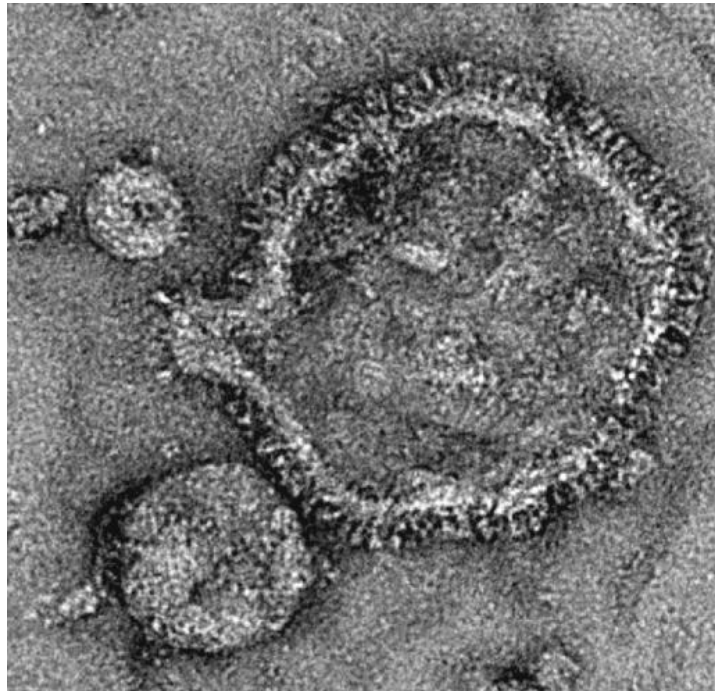
CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
DE RENNES

QUELQUES MESSAGES VIROLOGIQUES

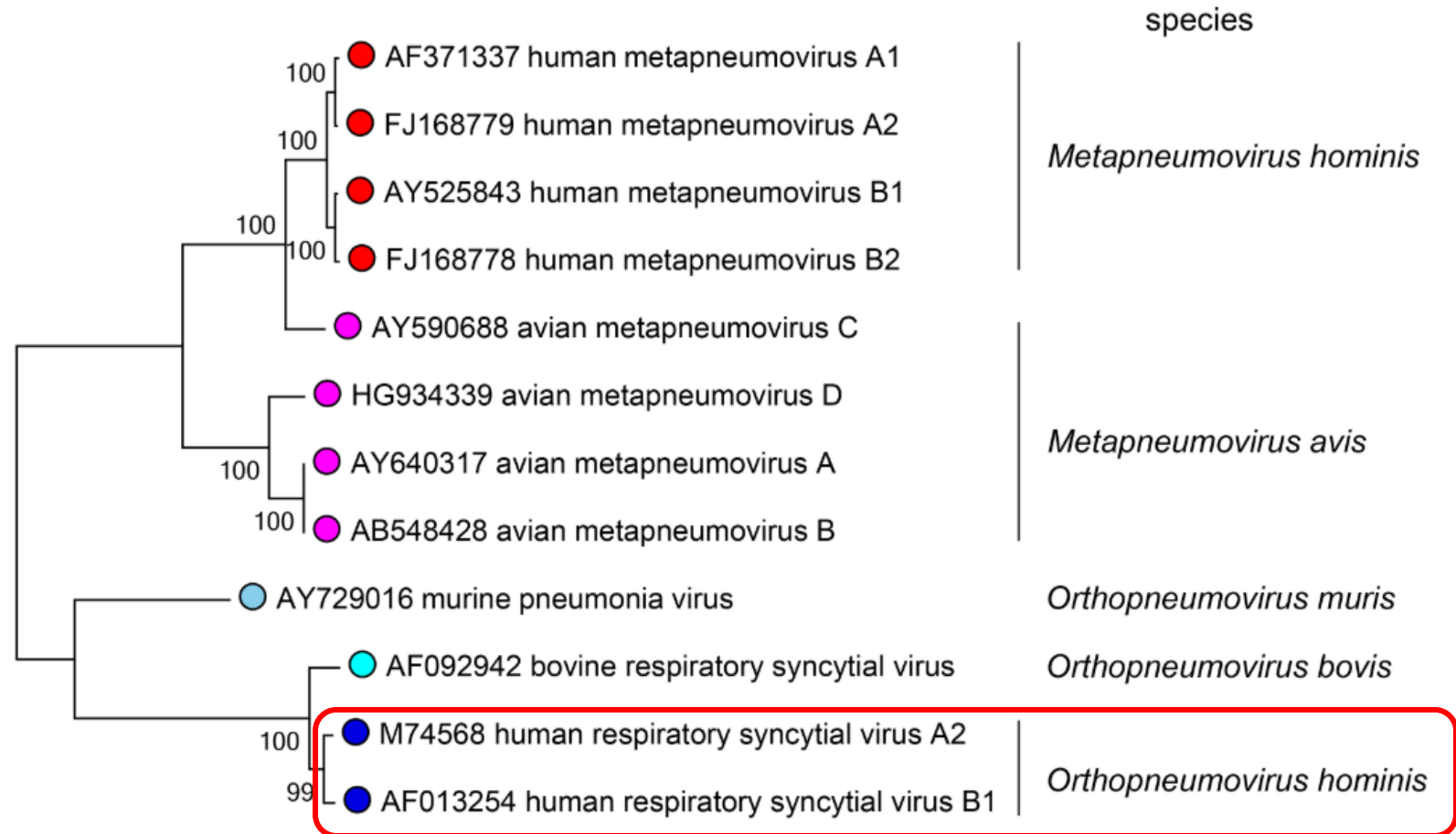
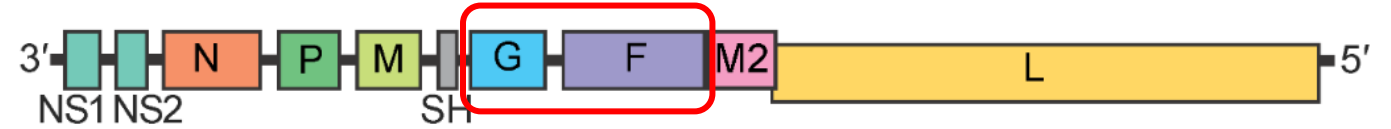


Le virus

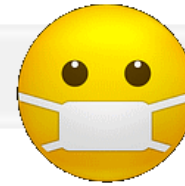
Pneumoviridae



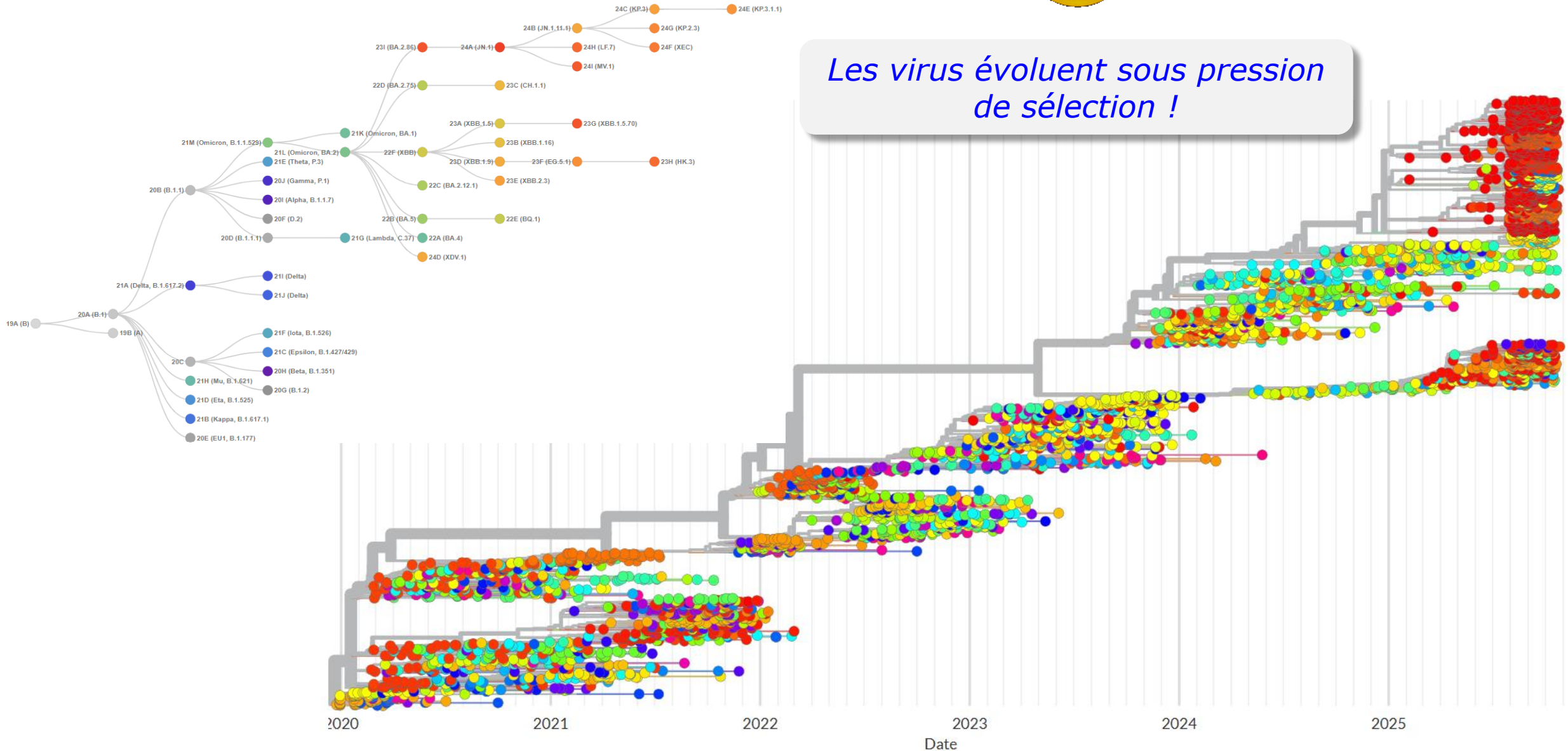
Orthopneumovirus - human respiratory syncytial virus A2 (15,222 nt)



Quelques souvenirs



Les virus évoluent sous pression de sélection !

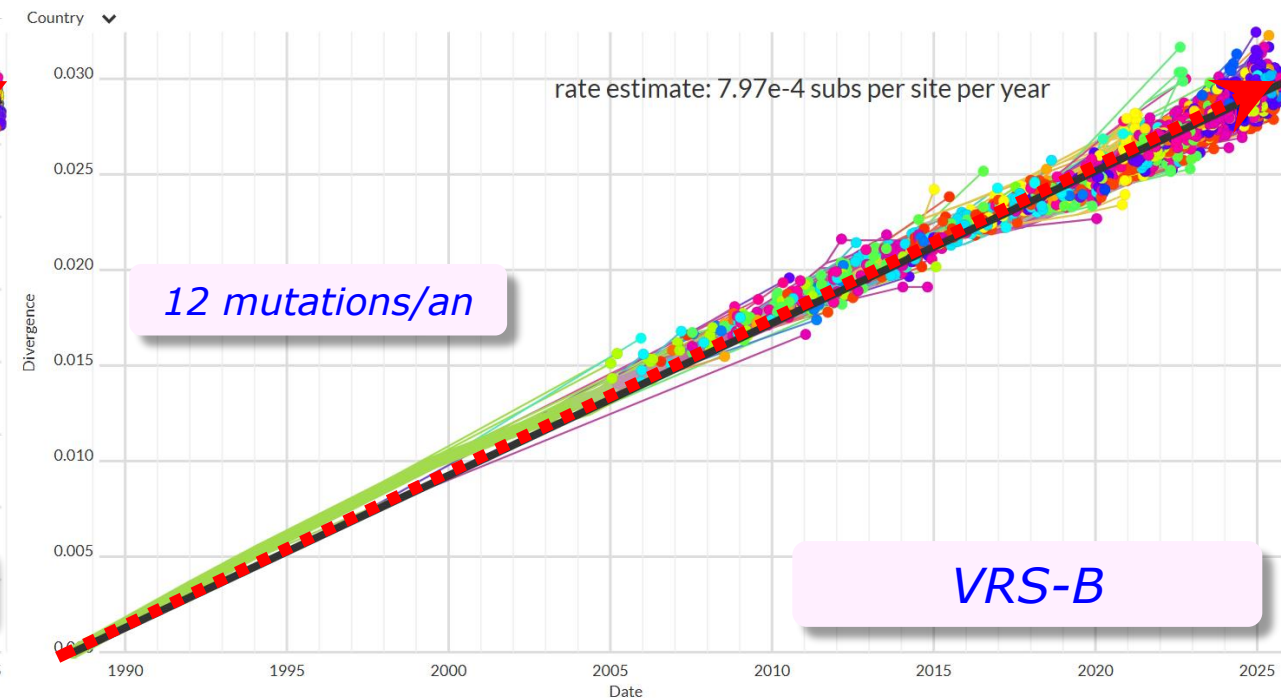
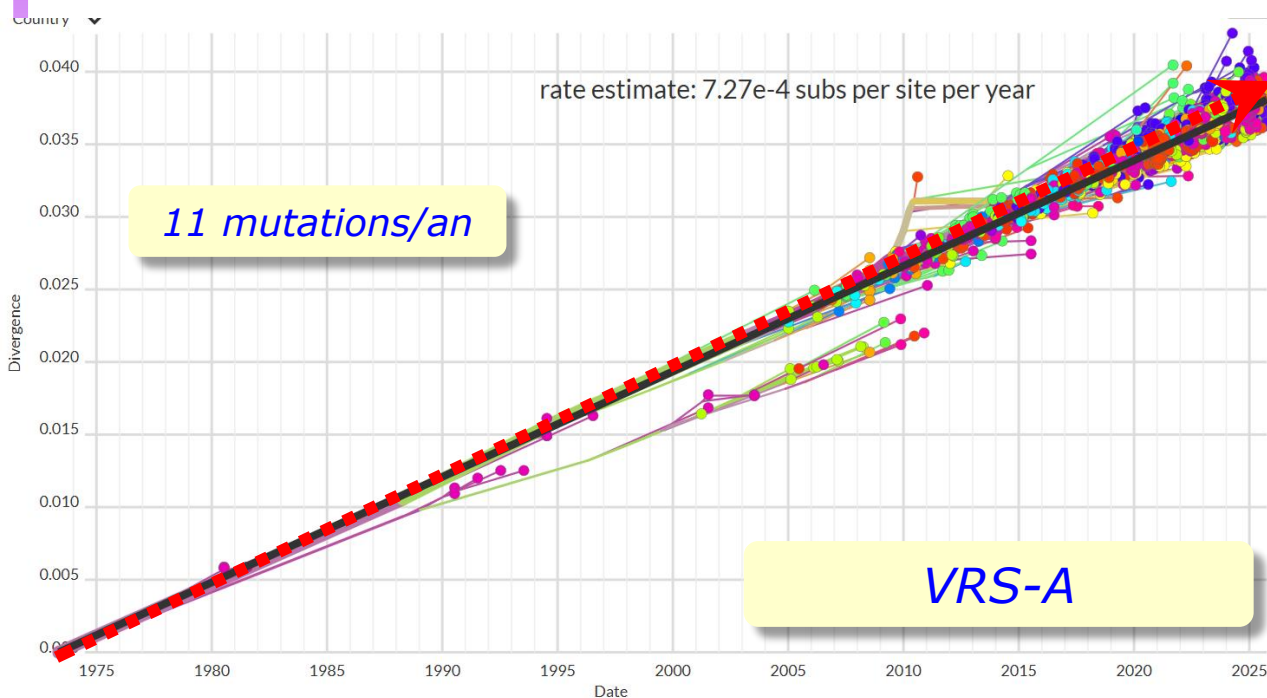
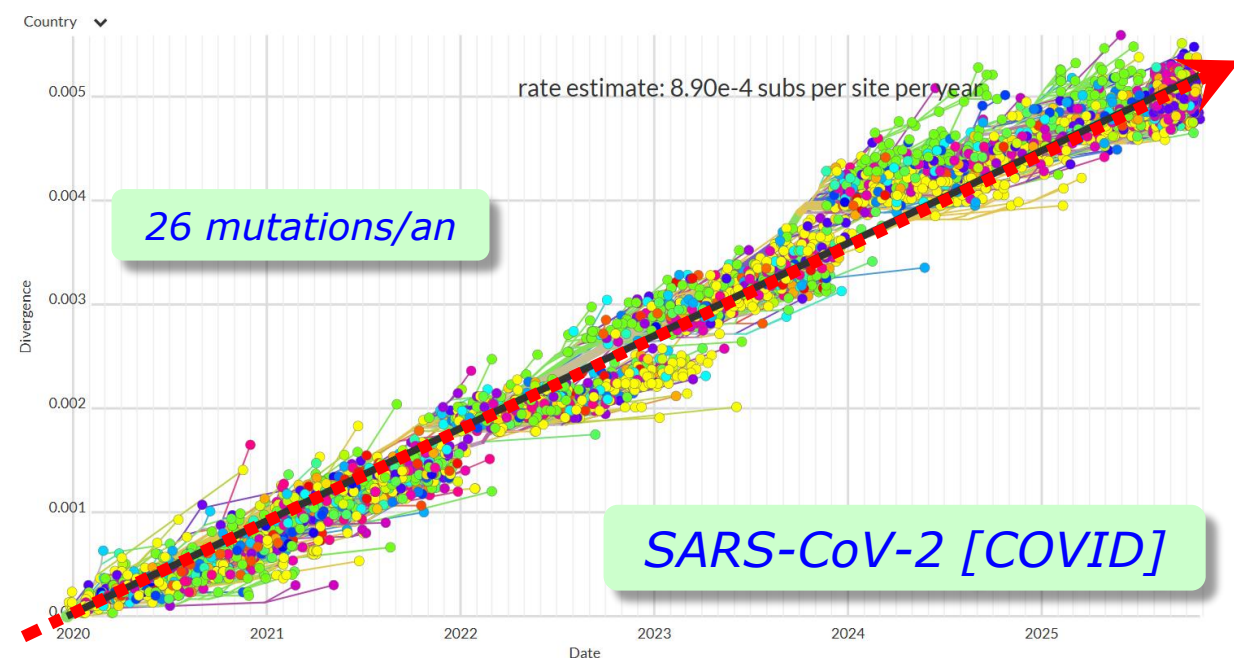


VRS-A



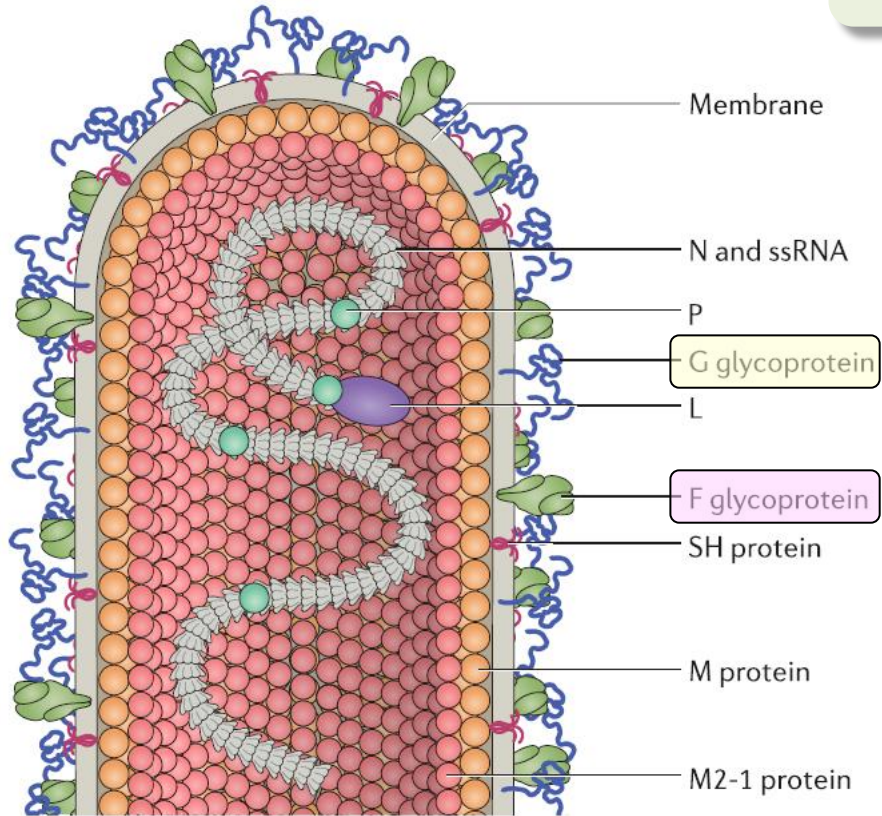
Le VRS n'échappe pas à cette évolution (2)

Accumulation progressive de mutations génomique

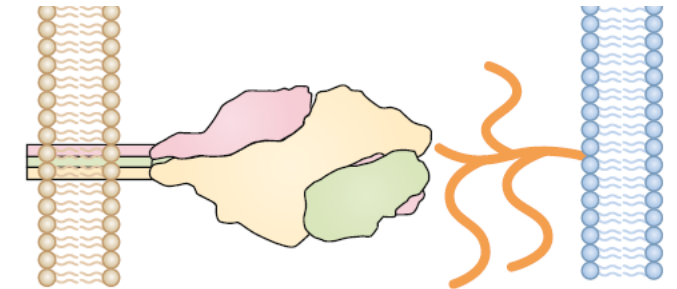
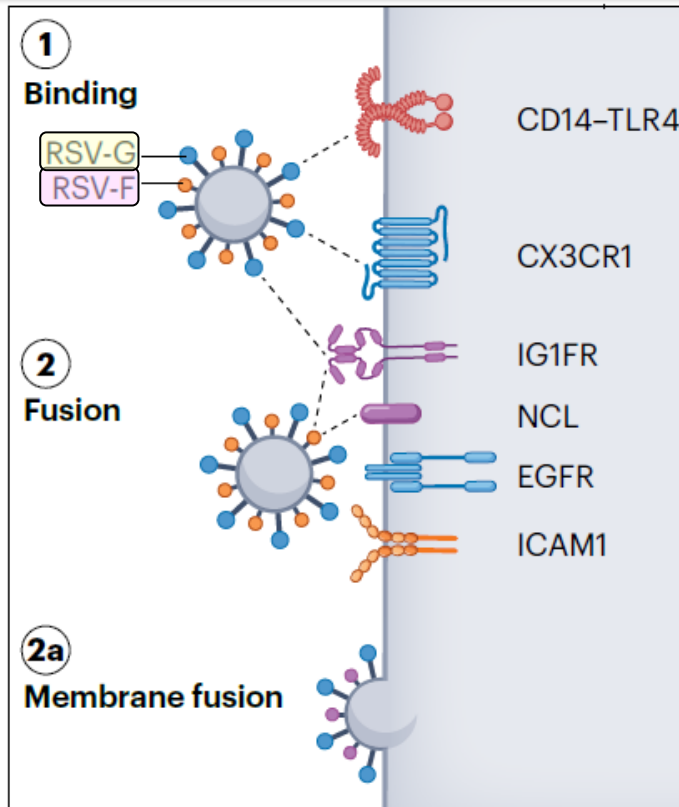


Le vaccin : agir en amont, la SEULE solution !

Le virus



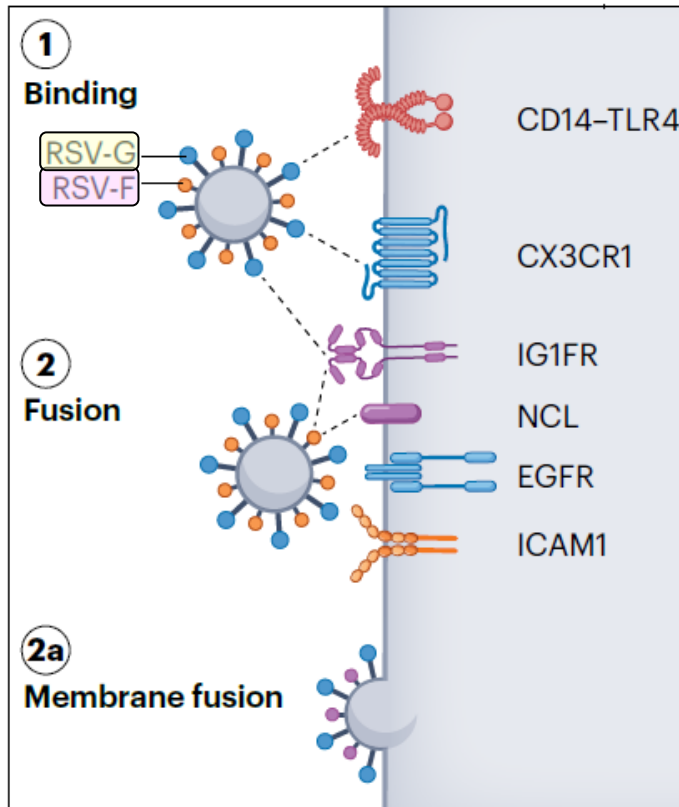
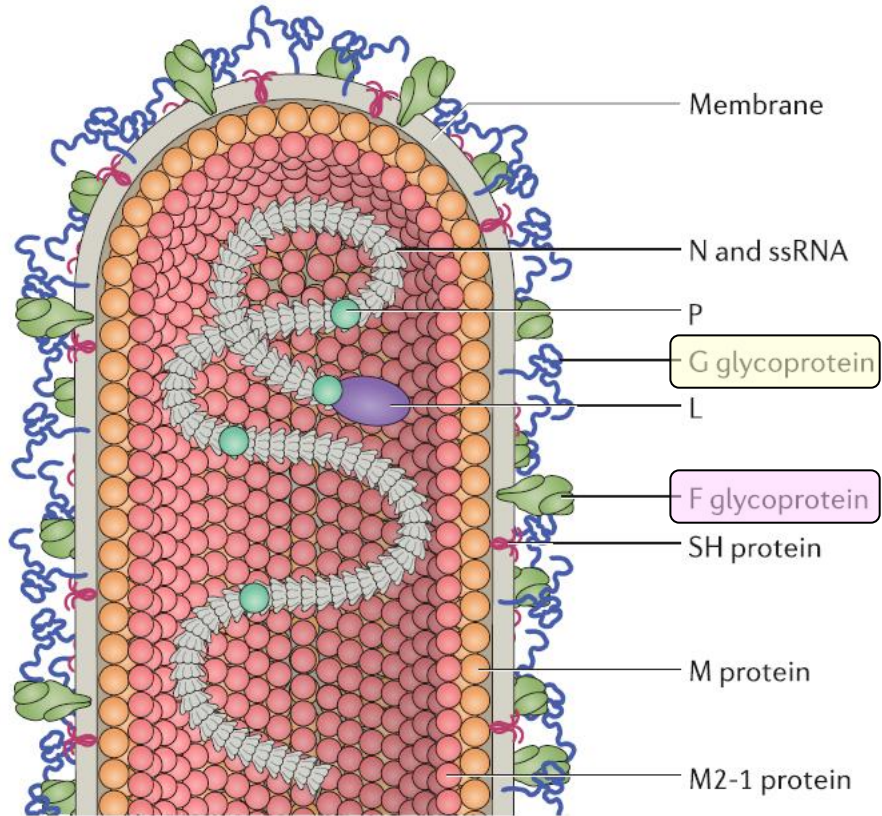
L'étape indispensable est la liaison du virus à la cellule cible



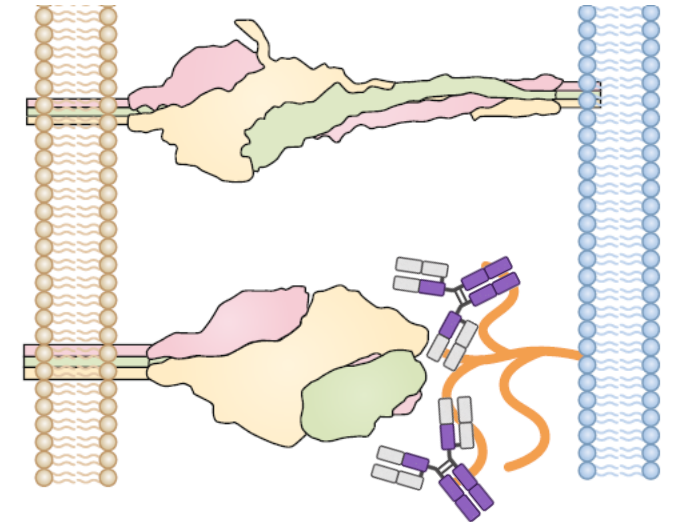
1- Pré-fusion

Le vaccin : agir en amont, la SEULE solution !

Le virus



2- Post-fusion



1- Pré-fusion

Les anticorps vaccinaux en se fixant sur la protéine F bloque l'entrée du virus dans la cellule

Le choix des bons épitopes

Des substitutions des acides aminés sur certains épitopes peuvent réduire la capacité des Ac à bloquer l'entrée du virus

Pre-F only (nirsevimab, RSM01)



Pre-F only (suptavumab)



Pre-F > post-F



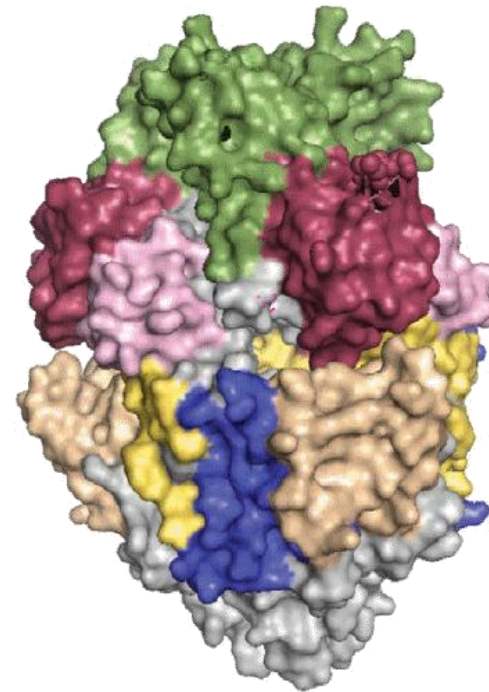
Pre-F and post-F (clesrovimab)



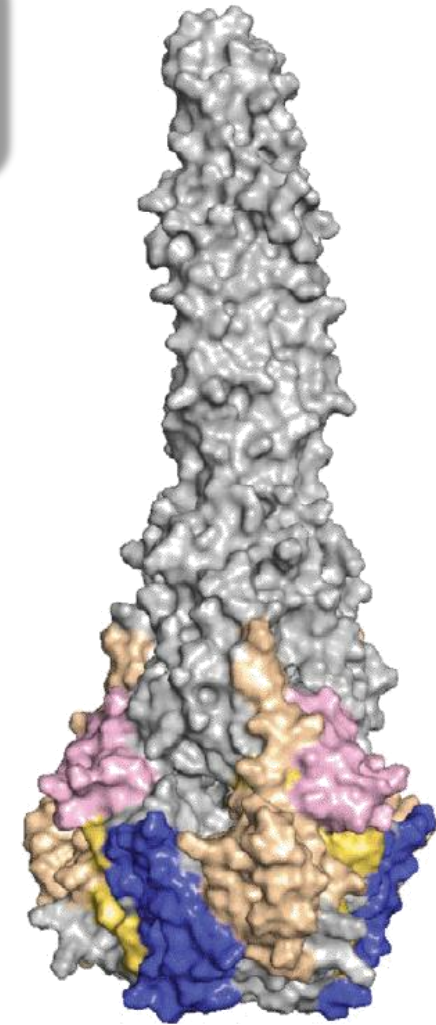
Pre-F and post-F (palivizumab)



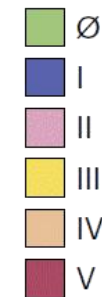
Post-F > pre-F



Pre-F



Post-F



ET LA CLINIQUE ?

Incidence du VRS chez l'adulte

Mortalité liée au VRS

- ✓ Parmi tous les adultes hospitalisés pour une infection respiratoire : 0,2 à 0,6 %
- ✓ Parmi tous les adultes hospitalisés pour une infection respiratoire liée au VRS : 1 à 12 % (**personnes âgées : 6 à 9 %**)

Admission en soins intensifs pour cause de VRS

- ✓ Parmi tous les adultes hospitalisés pour une infection respiratoire liée au VRS : 6 à 15 % (**personnes âgées : 11 à 18 %**)

Admission à l'hôpital pour cause de VRS

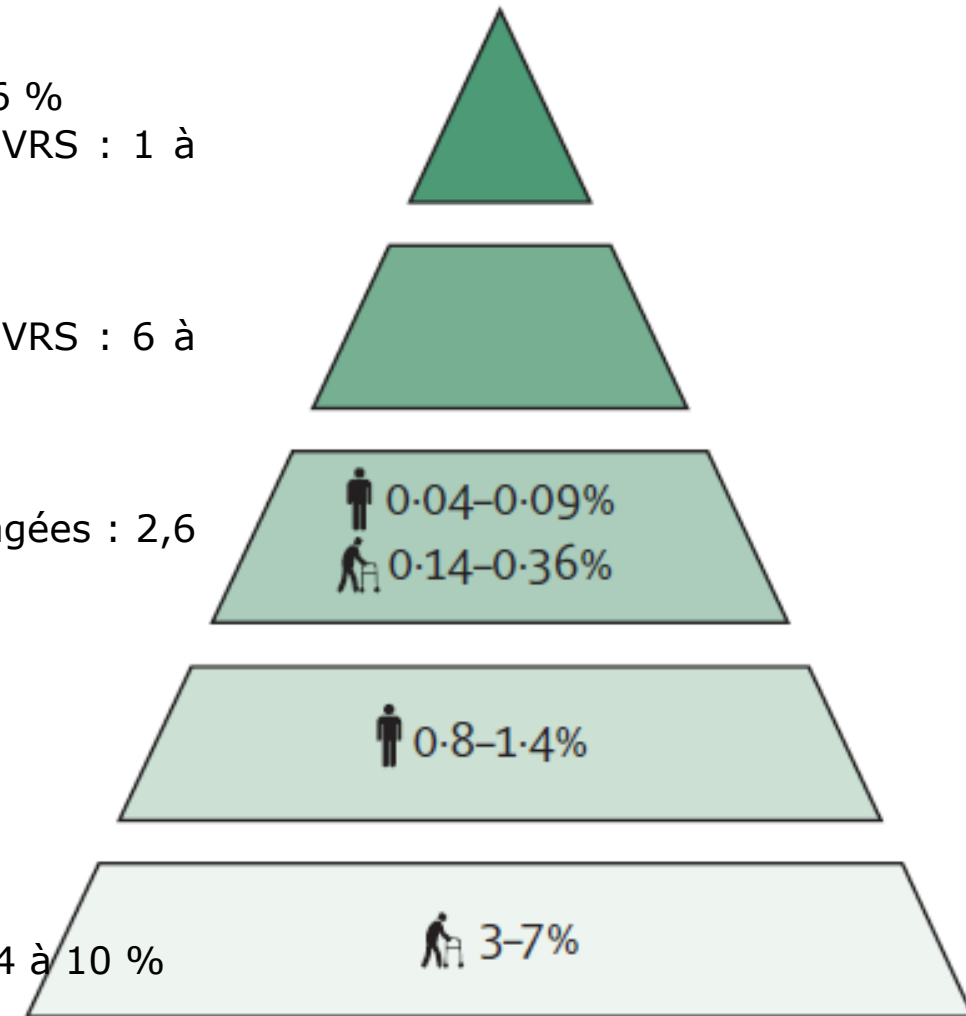
- ✓ Parmi tous les adultes hospitalisés pour cause d'IR : 4 à 11 % (personnes âgées : 2,6 à 6,7 %)
- ✓ Parmi les **personnes âgées** prises en charge pour infection VRS : **12 %**

Infection à VRS prise en charge médicalement

- ✓ Parmi les personnes âgées atteintes d'une infection à VRS : **17 à 28 %**

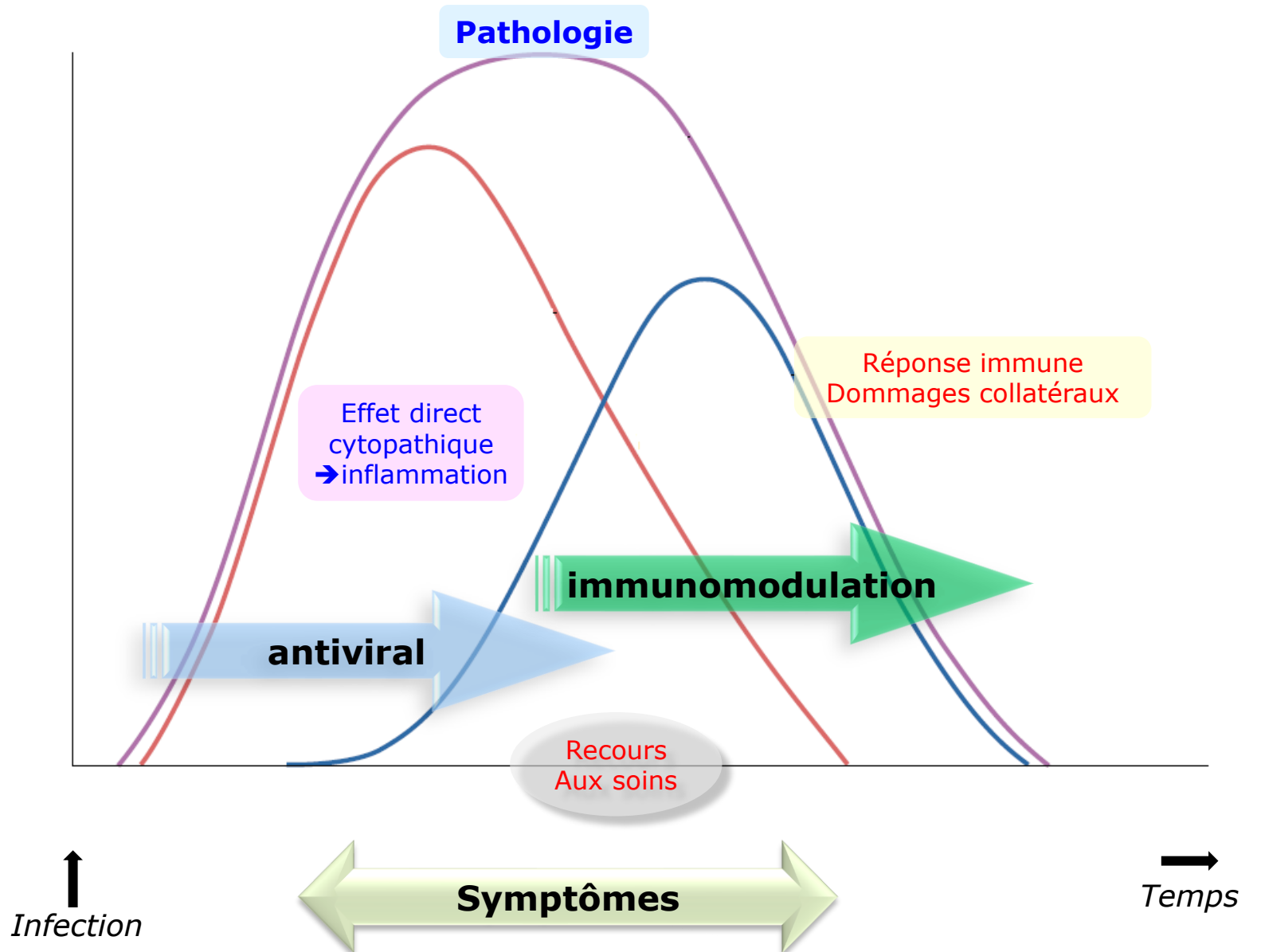
Infection symptomatique à VRS (communauté)

- ✓ Parmi tous les adultes présentant un risque élevé d'infection grave à VRS : 4 à 10 %



Ne pas rater l'opportunité...

... ou la limite de
l'approche antivirale



D'après Langedijk & Bont
Nature Reviews Microbiology 2023

Infections à VRS : des situations à risque

Adulte

- Âge avancé
- BPCO
- Insuffisance cardiaque chronique
- Maladie rénale chronique
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral
- Cardiopathie ischémique
- Diabète
- Obésité
- Immunosuppression



Complications précoces

- Exacerbation de la BPCO
- Exacerbation de l'insuffisance cardiaque
- Hypoxie
- Insuffisance respiratoire
- Co-infection bactérienne
- Délire
- Admission en soins intensifs
- Événement cardiaque ischémique aigu
- Arythmie



Complications tardives

- Perte de fonction et d'autonomie
- Fatigue
- Détérioration de la fonction pulmonaire
- Détérioration de la fonction cardiaque
- Événements cardiovasculaires tardifs
- Infection bactérienne

Adulte immunodéprimé

- Contexte de greffe (CSH, organes)
- Hypogammaglobulinémie
- Cancer actif, chimiothérapie
- Traitement immunosuppresseur à forte dose
- Patients hospitalisés → transmission nosocomiale



Complications précoces

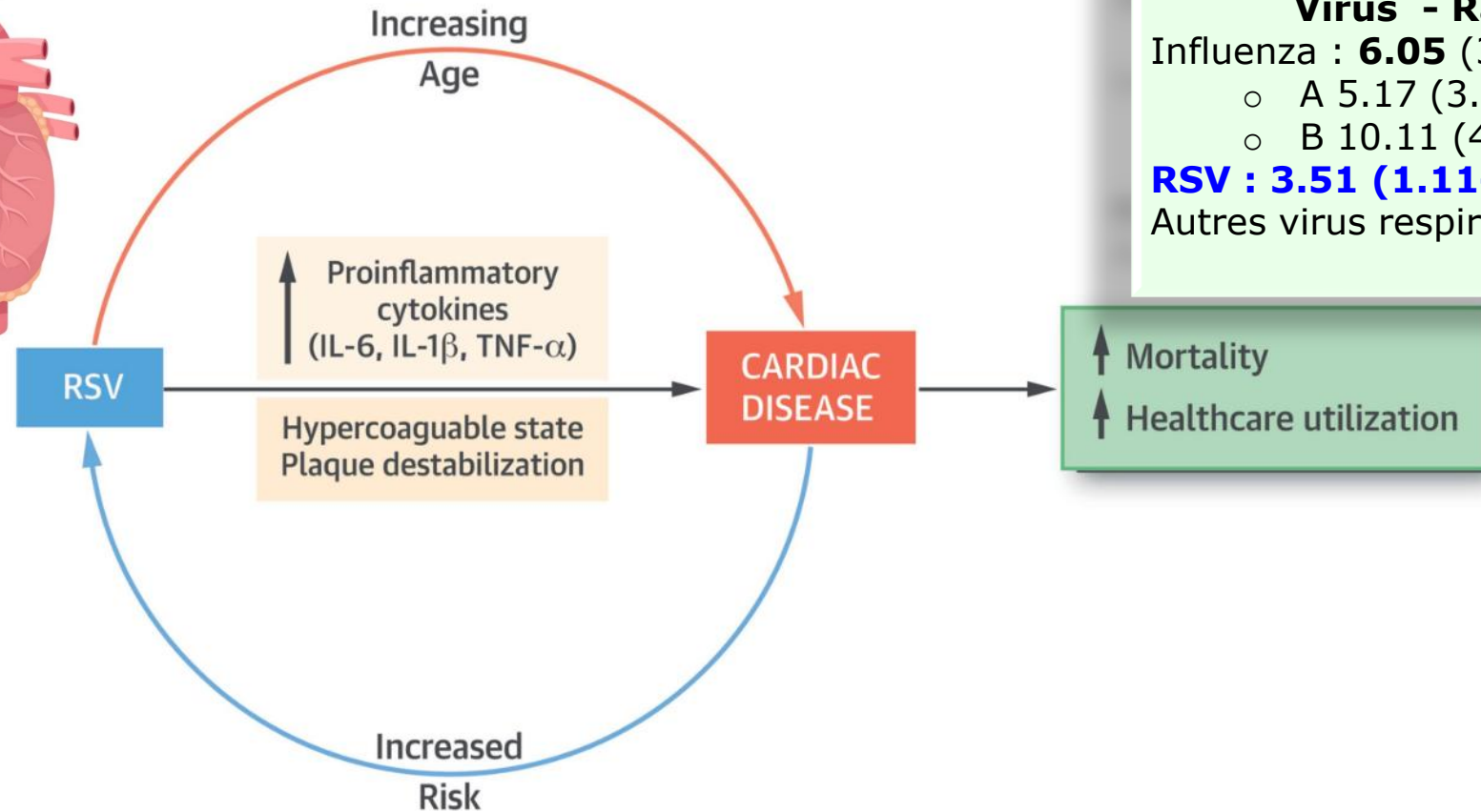
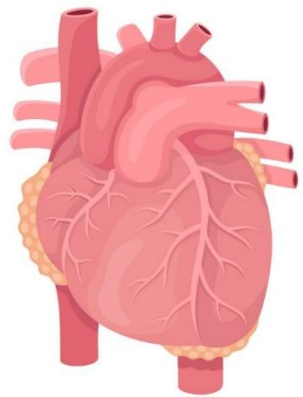
- Co-infection bactérienne
- Bronchiolite oblitérante
- Retards dans le traitement de la maladie sous-jacente
- Hypoxie
- Insuffisance respiratoire
- Admission en soins intensifs



Complications tardives

- Dysfonctionnement chronique de la greffe pulmonaire
- Détérioration de la fonction pulmonaire (poumons natifs) due à une bronchiolite oblitérante
- Excrétion virale prolongée, apparition de nouveaux variants
- Infection bactérienne

Les effets directs et indirects sur l'appareil cardiorespiratoire



Infarctus du myocarde dans les 7j. post infection Virus - Ratio d'incidence (95% IC)

Influenza : **6.05** (3.86-9.50)

○ A 5.17 (3.02-8.84)

○ B 10.11 (4.37-23.38)

RSV : 3.51 (1.11-11.12)

Autres virus respiratoires : **2.77** (1.23-6.24)

Kwong. NEJM. 2018;378:345.

Hospitalisation pour une maladie respiratoire due au VRS est compliquée par des événements cardiovasculaires chez **14 % à 22 % des patients adultes**, notamment une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive, un syndrome coronarien aigu et des arythmies.

Une maladie cardiovasculaire sous-jacente est associée à une hospitalisation chez **45 % à 63 %** des adultes chez lesquels le VRS a été confirmé.

Ivey et al. J Am Coll Cardiol. 2018

Vaccins VRS : panorama issu des phases 3

	PFIZER	GSK	MODERNA
Type de vaccins	bivalent, non adjuvanté glycoprotéine F forme préfusion du VRS A & B (60 µg A et 60 µg B)	monovalent, adjuvanté (AS01E), glycoprotéine F forme préfusion du VRS A (120 µg A)	ARNm, glycoprotéine F forme préfusion du VRS A (50 µg A)
Populations AMM	Femmes enceintes personnes âgées de 18 ans et plus	adultes de 60 ans et plus adultes de 50 à 59 ans à risque accru de maladie à VRS.	adultes de 60 ans et plus adultes de 18 à 59 ans à risque accru de MVRI due au VRS.
Critères d'évaluation principale	- Au moins 2 signes / symptômes des VRI - Au moins 3 signes / symptômes des VRI (co-critère de jugement principal)* + RT-PCR positif au VRS <i>Signes/symptômes</i> : toux, expectoration, sifflement, essoufflement, tachypnée	Au moins 2 signes / symptômes des VRI, incluant au moins 1 signe OU 3 symptômes des VRI* + RT-PCR positif au VRS <i>Symptômes</i> : toux, expectoration, dyspnée <i>Signes</i> : sifflement, crépitements/râle, tachypnée, hypoxémie, supplémentation O2	- Au moins 2 signes / symptômes des VRI - Au moins 3 signes / symptômes des VRI (co-critère de jugement principal)* + RT-PCR positif au VRS <i>Signes/symptômes</i> : fièvre et/ou toux, expectoration, sifflement et/ou crépitement et/ou râle, essoufflement, tachypnée, hypoxémie, douleur thoracique pleurale
Efficacité fin de saison 1	88.9% (53.6 ; 98.7)	82.6% (57.9 ; 94.1)	82.4% (34.8 ; 95.3)
Efficacité fin de saison 2	77.8% (51.4 ; 91.1)	56.1% (28.2 ; 74.4)	...
Efficacité fin de saison 3	...	48.0% (8.7 ; 72.0)	...
Tolérance	Bon profil de tolérance	Bon profil de tolérance	Bon profil de tolérance
Coadministration	Grippe et/ou Covid	Grippe	Grippe et/ou Covid
Disponibilité	Abrysvo Disponible (non remboursé)	Arexvy Disponible (non remboursé)	mRESVIA disponible (non remboursé)

Les indications retenues ailleurs

Vaccine type	Vaccine efficacy	Duration of protection	Real-world effectiveness	Recommendations
Bivalent prefusion-F protein-based (Abrysvo)*	RSV-associated LRTI with <ul style="list-style-type: none"> • ≥2 signs or symptoms 66.7% (96-66% CI, 28.8-85.8) • ≥3 signs or symptoms 85.7% (95-85% CI, 66.7-95.8) 	At least two seasons	USA: 73-79% for RSV-associated admission to hospital and emergency department visits in adults ≥60 years	ACIP and CDC (USA) Single dose for: <ul style="list-style-type: none"> • All adults aged 75 years or older • Adults aged 60-74 years who are at increased risk of severe RSV disease JCVI (UK) Single dose for: <ul style="list-style-type: none"> • All adults turning 75 years of age, with a catch-up programme for adults aged 75-79 years NACI (Canada) Single dose for: <ul style="list-style-type: none"> • All adults aged 75 years or older • Residents of nursing homes and chronic care facilities aged ≥60 years • Adults aged 60-74 years: shared decision ATAGI (Australia) Single dose for: <ul style="list-style-type: none"> • All adults aged 75 years and older • Adults aged 60 years and older with risk factors for severe RSV disease • Aboriginal and Torres Strait Islander adults aged 60 years or older • Adults aged 60-74 years: shared decision
AS01E adjuvanted RSV prefusion-F protein-based (Arexvy)†				
mRNA RSV pre-F vaccine (mRESVIA)‡	RSV-associated LRTI with <ul style="list-style-type: none"> • ≥2 signs or symptoms 83.7% (95-88% CI, 66.0-92.2) • ≥3 signs or symptoms 82.4% (96-36% CI, 34.8-95.3) 	Unknown	Unknown	

Principalement :
 Adultes > 75 ans
 Adultes > 60 ans avec des facteurs
 de risques d'infection sévère

Les limites des essais de phase 3 : apport des études de "vraie vie"

Catégorie	Essais vaccinaux randomisés contre le VRS	Études observationnelles d'efficacité vaccinale (VE) contre le VRS
Patients Immunodéprimés	Exclus	Inclus
Adultes âgés de ≥ 80 ans	<8% des participants	$\geq 25\%$ des adultes inclus
Toute maladie chronique	<52% des participants	$\geq 94\%$ des adultes inclus
Critère d'évaluation	Maladie symptomatique des voies respiratoires inférieures associée au VRS	<ul style="list-style-type: none">✓ Consultations aux urgences associées au VRS✓ Hospitalisation✓ maladie grave

D'après Surie March 20, 2025. <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-06-26-28/07-RSV-Adult-Surie-508.pdf>

Garder en tête les objectifs de la vaccination !

Individuels

- ✓ Protection contre l'infection
- ✓ Limitation des symptômes
- ✓ Maintien d'une activité
- ✓ Moindre sollicitation du système de santé
- ✓ Réduire les risques de transmission

Sociétaux

- ✓ Limiter la transmission
- ✓ Eradiquer un agent pathogène
- ✓ Rester actif
- ✓ Limiter le coût sociétal (soins, travail...)

LES DONNÉES DE VRAIE VIE, UN SUSPENS ?

De nombreuses études américaines

Étude	Critères	Taille de la Population	VE Ajustée (IC à 95%)
Payne et al. VISION <i>Test-negative case control</i> Arexvy 74% Abrysvo 36%	Hospitalisation pour IVRI (Inf.VR Inf.)	28 271	80 (71–85)
	IVRI Hospitalisations par Âge (années)		
	60–74	11 884	81 (66–90)
	75+	16 387	79 (68–86)
	Visite aux Urgences (ED) pour IVRI	36 521	77 (70–83)
	IVRI Urgences par Âge (années)		
	60–74	18 124	75 (62–84)
Surie et al. IVY <i>Test-negative case control</i> Arexvy 61% Abrysvo 39%	75+	18 397	78 (69–85)
	Maladie Critique	26 931	81 (52–92)
	Hospitalisations pour Inf. Resp. Aiguë (IRA), pondérées	2 978	79 (56–90)
	IRA Hospitalisations par Âge (années)		
Bajema et al. VHA <i>Emulation essai clinique</i> Arexvy 30% Abrysvo 69%	60–74	1 756	75 (31–91)
	75+	1 222	76 (40–91)
	Hospitalisation pour VRS	293 494	80 (66–90)
	VRS Urgences/Soins Urgents	293 494	79 (72–85)
	VRS Infection par Âge (années)		
	60–69	56 494	79 (68–88)
Fry et al. <i>Test-negative case control</i> Arexvy 65% Abrysvo 35%	70–79	165 468	78 (70–84)
	80+	71 382	72 (58–85)
	Hospitalisation pour VRS	787 822	75 (74–76)
	VRS Hospitalisation par Âge (années)		
	60–74	155 473	75 (71–79)
	75+	191 215	76 (73–79)

Étude

Payne et al. VISION

Test-negative

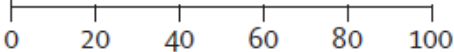
Arexvy 74%

Abrysvo 36%

Payne et al., Lancet 2024

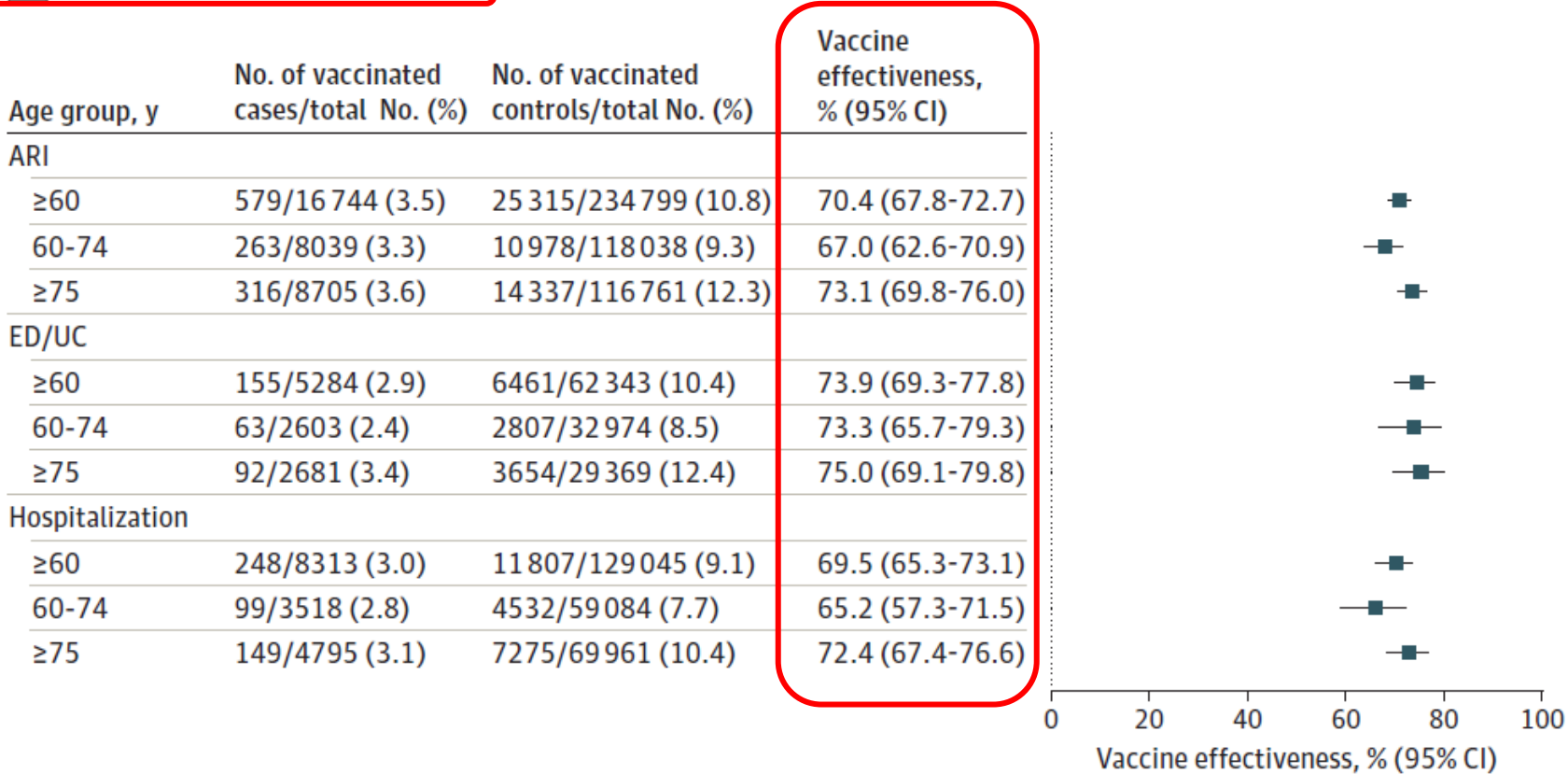
D'après Tartof et al. CID 2025

	Total	Positive RSV test result (number [%])	Median interval since dose (days [IQR])	Unadjusted vaccine effectiveness (% [95% CI])	Adjusted* vaccine effectiveness (% [95% CI])
Immunocompetent—hospitalisation					
≥60 years					
Unvaccinated	25 816	1567 (6%)	NA	0 (ref)	0 (ref)
Vaccinated†	2455	35 (1%)	74 (44–109)	78 (69–84)	80 (71–85)
14–59 days earlier	934	7 (1%)	37 (26–48)	88 (75–94)	90 (79–95)
≥60 days earlier	1520	27 (2%)	100 (79–125)	72 (59–81)	73 (60–82)
GSK, Arexvy	1812	21 (1%)	73 (43–105)	82 (72–88)	83 (73–89)
Pfizer, Abrysvo	642	13 (2%)	81 (48–116)	68 (44–82)	73 (52–85)
60–74 years					
Unvaccinated	11 048	670 (6%)	NA	0 (ref)	0 (ref)
Vaccinated	836	11 (1%)	75 (46–110)	79 (62–89)	81 (66–90)
≥75 years					
Unvaccinated	14 768	897 (6%)	NA	0 (ref)	0 (ref)
Vaccinated	1619	24 (1%)	74 (43–108)	77 (65–85)	79 (68–86)
Critical illness					
≥60 years					
Unvaccinated	24 506	257 (1%)	NA	0 (ref)	0 (ref)
Vaccinated	2425	5 (<1%)	74 (44–109)	81 (53–92)	81 (52–92)
With immunocompromise—hospitalisation					
≥60 years					
Unvaccinated	7615	314 (4%)	NA	0 (ref)	0 (ref)
Vaccinated	820	10 (1%)	72 (43–108)	71 (46–85)	73 (48–85)



Fry et al. Case control Arexvy 65% Abrysvo 35%	Hospitalisation pour VRS		346 688	76 (73–78)
	VRS Hospitalisation par Âge (années)			
		60–74	155 473	75 (71–79)
		75+	191 215	76 (73–79)

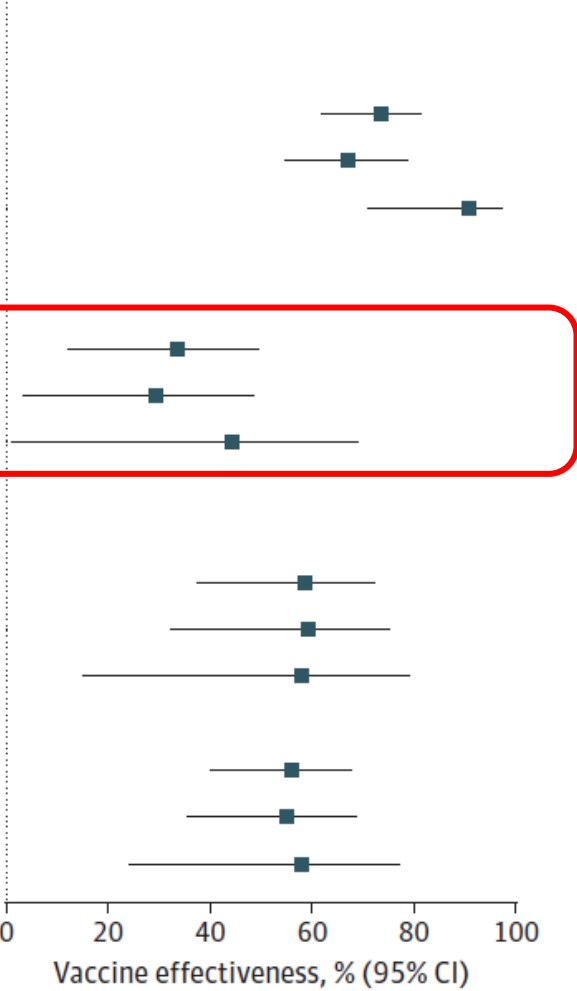
A Immunocompromised individuals



B Transplant recipients

Fry et al.
Case control
Arexvy 65%
Abrysvo 35%

Age group, y	No. of vaccinated cases/total No. (%)	No. of vaccinated controls/total No. (%)	Vaccine effectiveness, % (95% CI)
Solid organ transplant recipients			
ARI			
≥60	32/847 (3.8)	1492/11 614 (12.8)	73.4 (61.9-81.4)
60-74	29/634 (4.6)	1068/8449 (12.6)	66.9 (54.6-78.4)
≥75	3/213 (1.4)	424/3165 (13.4)	90.8 (71.0-97.1)
Hematopoietic stem cell transplant recipients			
ARI			
≥60	62/626 (9.9)	650/4587 (14.2)	33.4 (12.3-49.4)
60-74	48/492 (9.8)	476/3584 (13.3)	29.4 (3.5-48.4)
≥75	14/134 (10.4)	174/1003 (17.3)	44.4 (1.0-68.8)
Transplant recipients			
ED/UC			
≥60	26/450 (5.8)	453/3528 (12.8)	58.4 (37.4-72.3)
60-74	17/328 (5.2)	309/2623 (11.8)	59.1 (32.4-75.2)
≥75	9/122 (7.4)	144/905 (15.9)	57.9 (15.1-79.1)
Hospitalization			
≥60	45/798 (5.6)	1186/9943 (11.9)	55.9 (40.0-67.5)
60-74	33/592 (5.6)	835/7213 (11.6)	54.9 (35.4-68.5)
≥75	12/206 (5.8)	351/2730 (12.9)	58.1 (24.1-76.8)



Une vigilance quant aux syndromes de Guillain-Barré

Risk	Cases during risk period, No.		Vaccines Administered, No.	IRR (95% CI)	Excess cases per 1 000 000 doses (95% CI)
Guillain-Barré syndrome					
Overall	102		4 746 518	2.1 (1.5 to 2.9)	11.2 (7.2 to 14.1)
RSVPreF3	51	16,6/M	3 070 888	1.5 (0.9 to 2.2)	5.2 (-0.9 to 9.2)
RSVPreF	51	31/M	1 643 827	2.4 (1.5 to 4.0)	18.2 (9.8 to 23.3)
ITP					
Overall	257		4 740 401	1.0 (0.9 to 1.2)	1.9 (-7.7 to 10.1)
RSVPreF3	171	55,7/M	3 067 030	1.1 (0.7 to 1.3)	3.7 (-8.4 to 13.5)
RSVPreF	84	51,2/M	1 641 602	0.9 (0.7 to 1.2)	-4.1 (-22.5 to 9.7)

ITP: immune thrombocytopenic purpura.

RSV Vaccine Safety: Guillain-Barré Syndrome

- Clinical trials: 3 cases within 42 days of vaccination
 - 2 cases after **RSVpreF**
 - 1 case after **RSVPreF3 adjuvanted**
 - no cases after **mRNA-1345**
- Postmarketing analyses:
 - GBS background rate: 1-2/100,000 person-yr
 - GBS risk fewer than 10 cases per 1 million vaccinations

For comparison, consider GBS risk with other vaccines:

- ✓ Flu vaccine: >1 excess case per 1 million vaccinations
- ✓ Zoster vaccine: 3-6 excess cases per million vaccinations

Melgar. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72:793. Wilson. *NEJM.* 2023;389:2233. Birabaharan. *Clin Infect Dis.* 2024:ciae649. catalogues.ema.europa.eu/node/4191/administrative-details. cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/05-RSV-Adult-Lloyd-508.pdf. Hanson. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e228879. Vellozzi. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1149. Anderson. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:80.

Organisation de l'étude

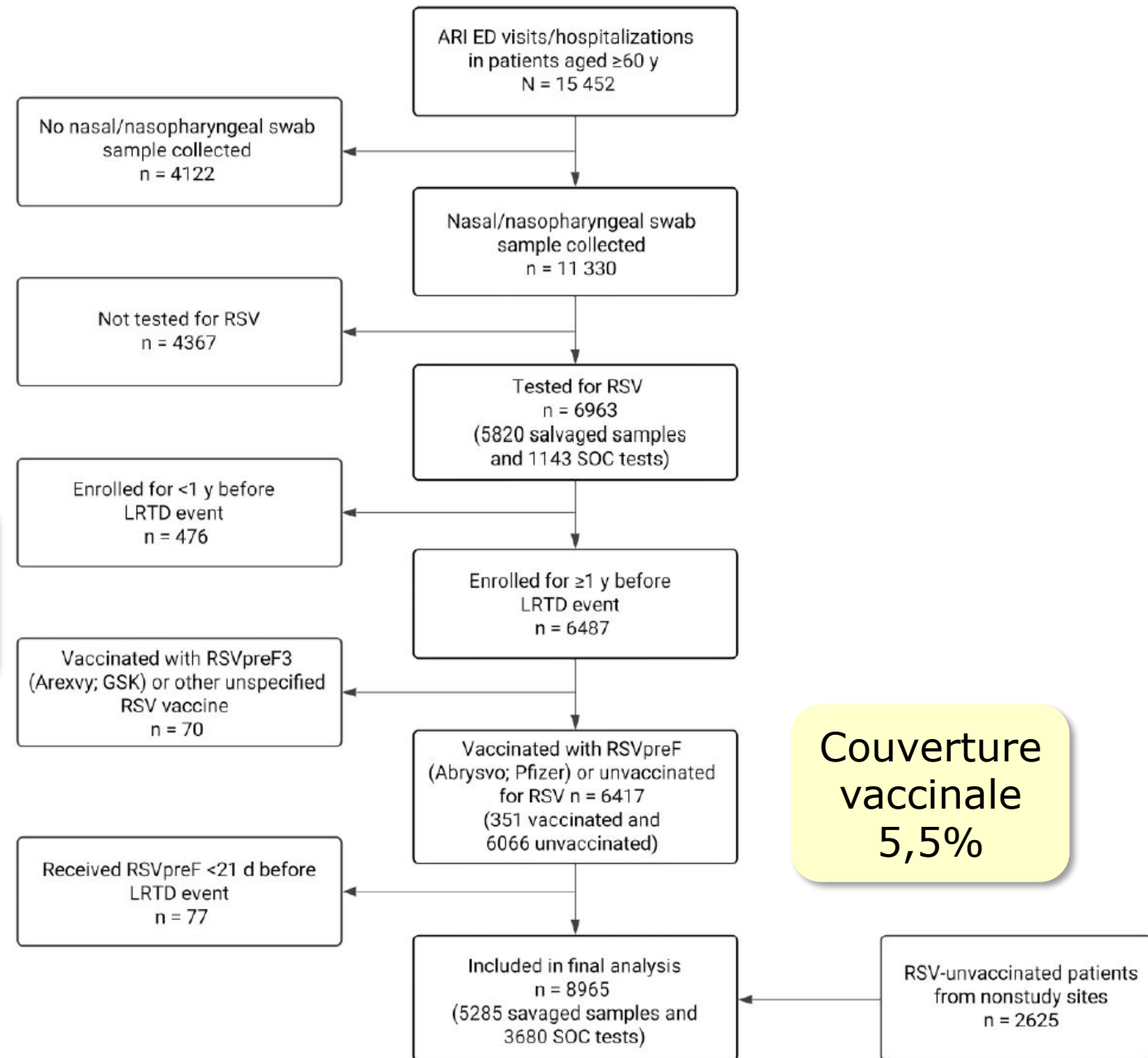
Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Estimated Vaccine Effectiveness for Respiratory Syncytial Virus–Related Acute Respiratory Illness in Older Adults: Findings From the First Postlicensure Season

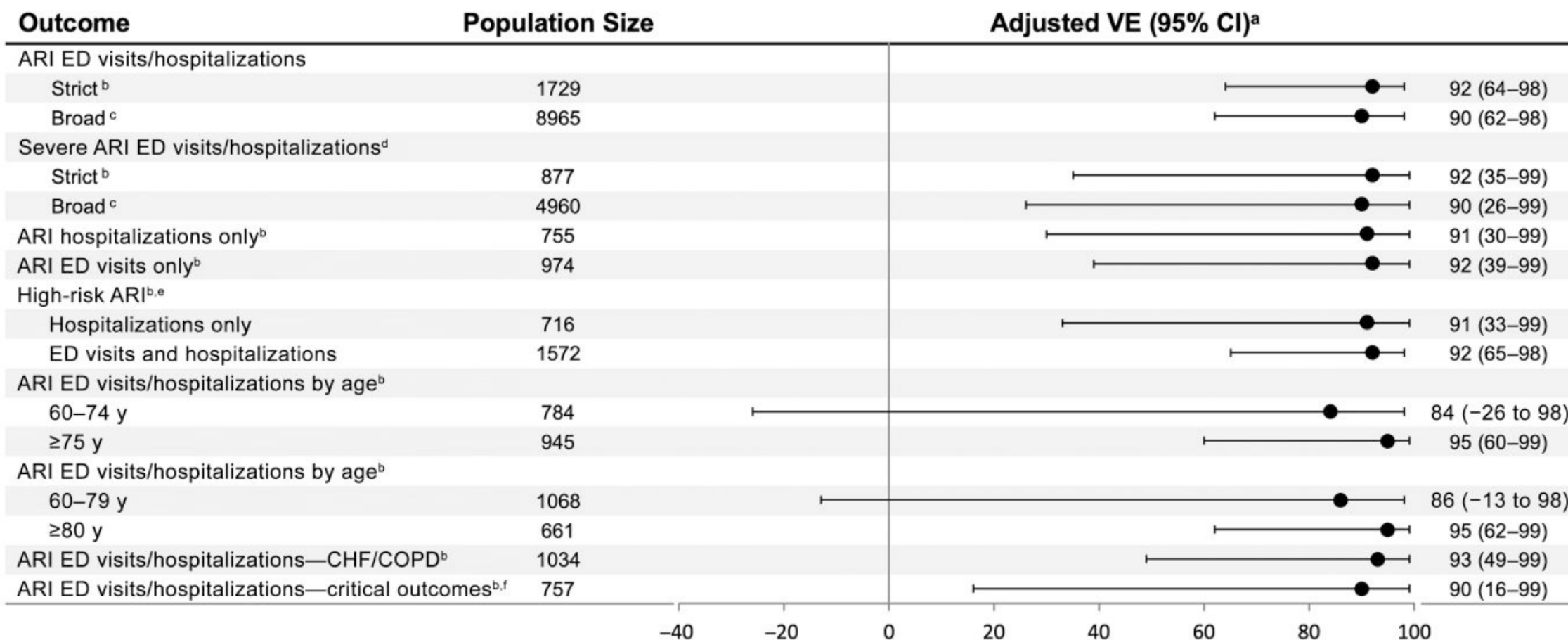
Evaluation de l'efficacité vaccinale du RSVpreF (Abrysvo) chez des adultes âgés de ≥ 60 ans (Californie – KPSC) - 24 nov 2023 – 9 avr 2024 (première saison post-licence)



Principaux résultats

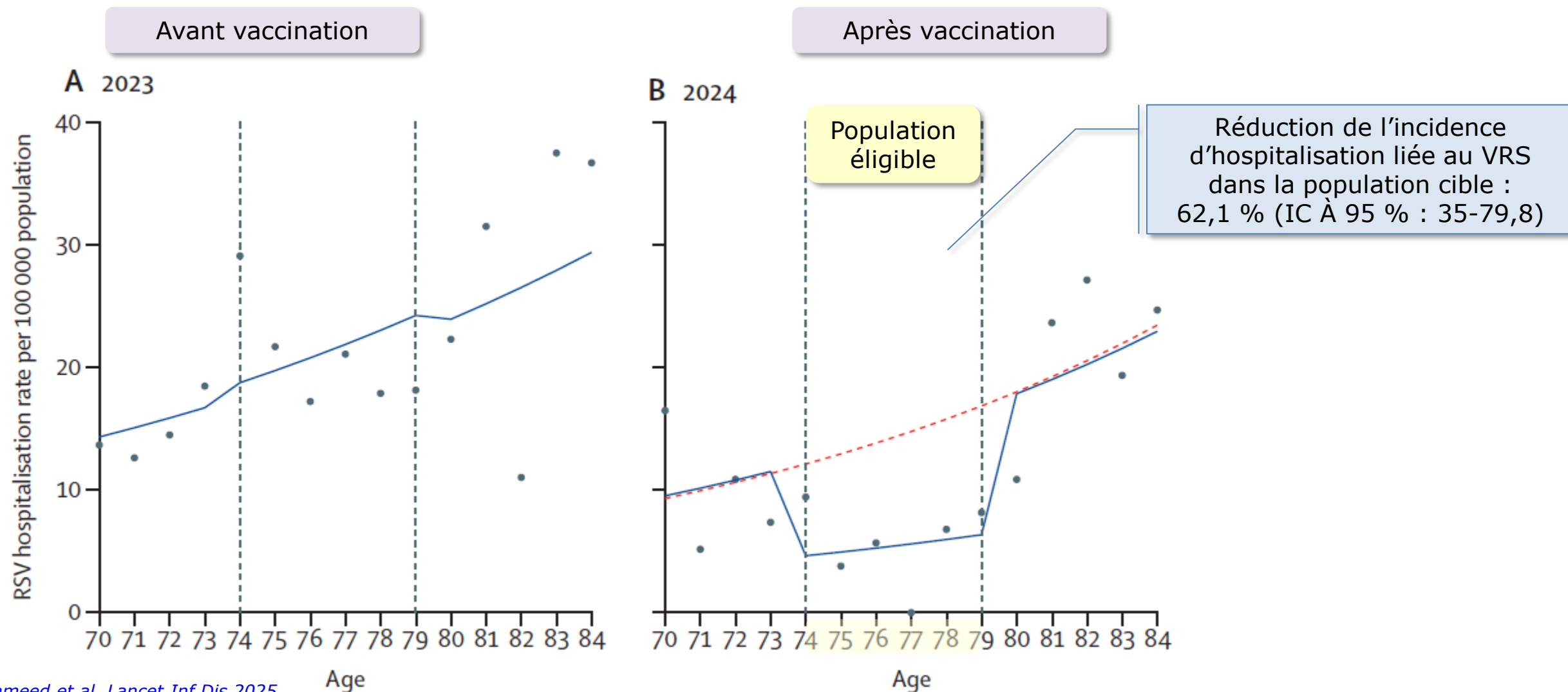
Analysis	Total Population, No.	Test-Negative Controls, No. (%)		Test-Positive Case Patients, No. (%)		VE (95% CI)		
		Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Crude	Adjusted ^a	
RSV-related ARI ED visits or hospitalizations —1st event only								
Strict definition/primary analysis ^b	1720	CV 39/1720 2,3%	991 (96.4)	37 (3.6)	690 (99.7)	2 (0.3)	92 (68–98)	92 (64–98)
Broad definition/sensitivity analysis ^c	8631	3,1%	7680 (96.6)	267 (3.4)	682 (99.7)	2 (0.3)	92 (66–98)	90 (61–98)
RSV-related ARI ED visits or hospitalizations —coinfected patients removed								
Strict definition/primary analysis ^b	1697		997 (96.4)	37 (3.6)	661 (99.7)	2 (0.3)	92 (66–98)	91 (63–98)
Broad definition/sensitivity analysis ^c	8933		7988 (96.6)	282 (3.4)	661 (99.7)	2 (0.3)	91 (65–98)	90 (60–98)

Résultats par sous-groupes de sujets



Etude écossaise : analyse de discontinuité de régression

Vaccin Abrysvo , population éligible (74-79a) : 294 506, couverture vaccinale 52,4 à 68,6%

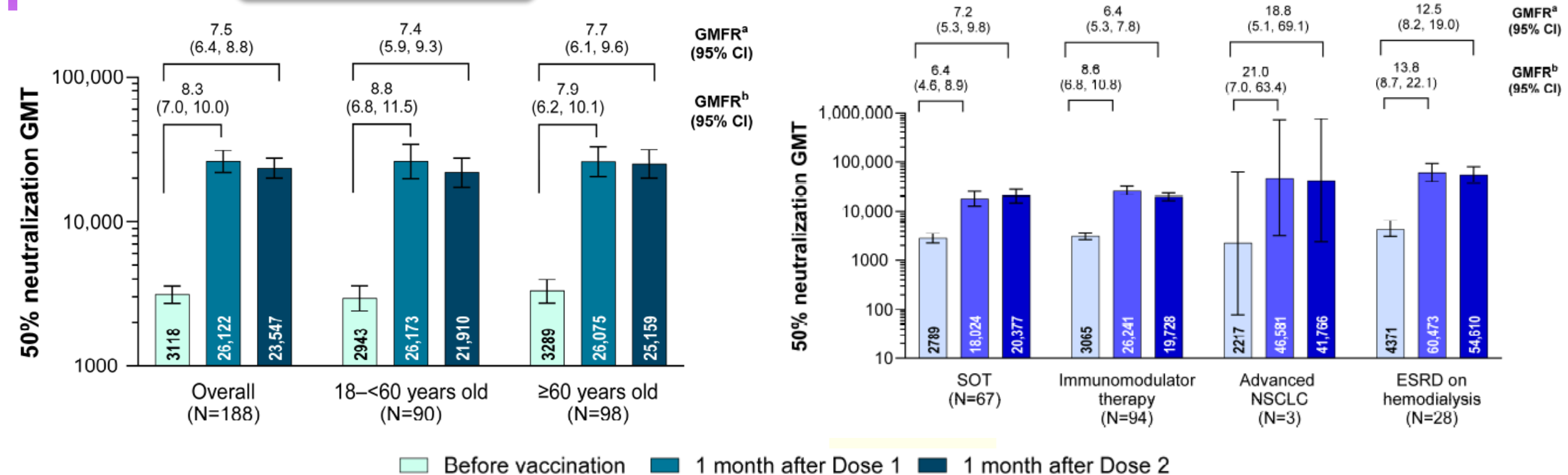


Utilité de 2 doses ?

Etude chez des patients immunodéprimés et insuffisants rénaux

2 doses de Vaccin Abrysvo , Etats-Unis multisites

Ac neutralisants RSV-A
(B idem)



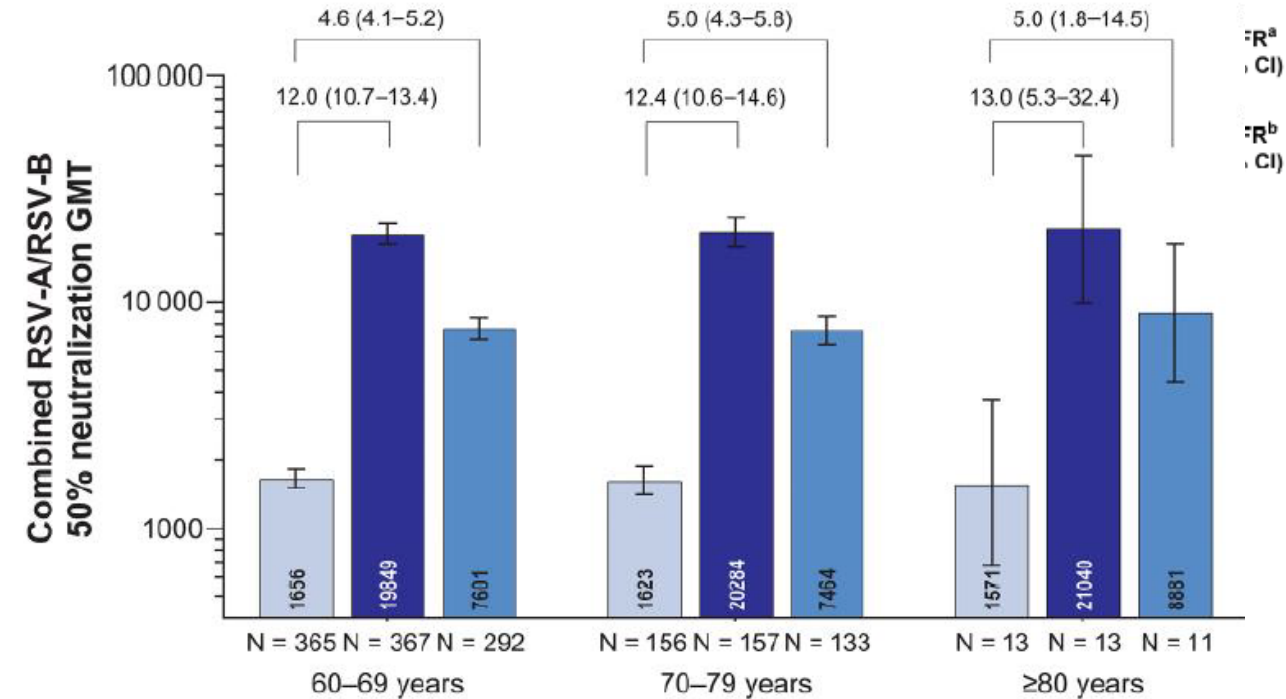
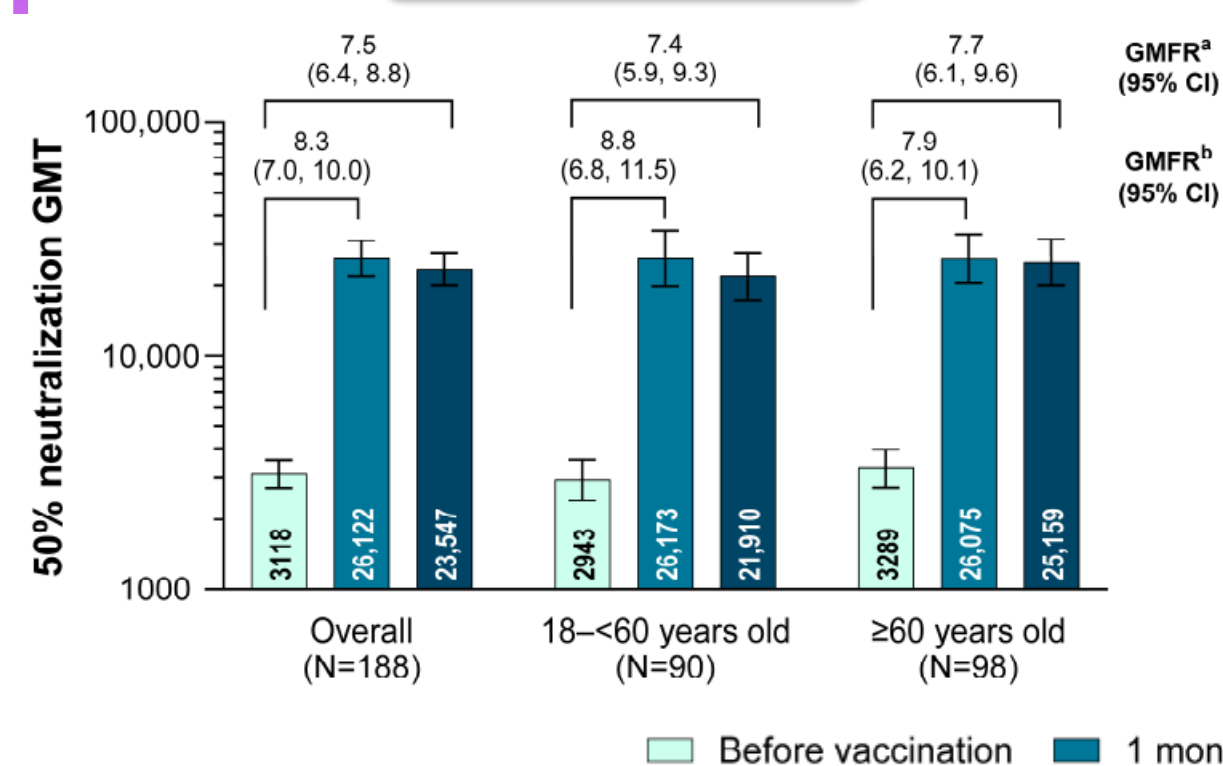
Utilité de 2 doses ?

Etude chez des patients immunodéprimés et insuffisants rénaux

2 doses de Vaccin Abrysvo , Etats-Unis multisites

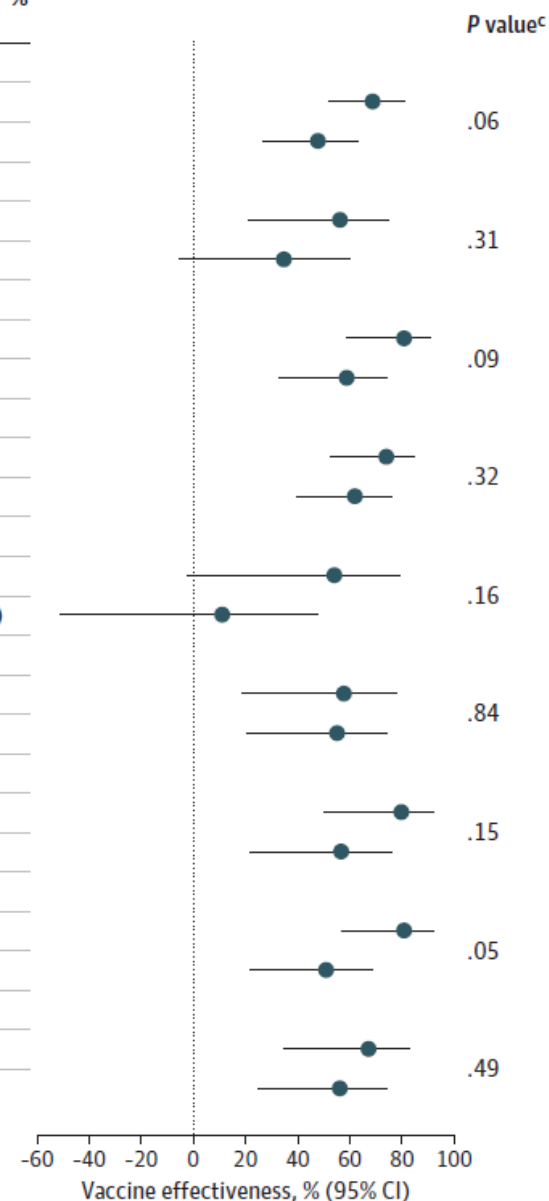
Ac neutralisants RSV-A
(B idem)

Phase 3 Renoir
T0, 1 mois post-V, avant saison 2
(Walsh CID2025)



Faudra-t'il vacciner tous les ans ?

Group	RSV-positive cases, vaccinated/ total (%)	RSV-negative controls, vaccinated/ total (%)	Days since RSV vaccination among cases and controls, median (IQR)	Vaccine effectiveness, ^b % (95% CI)
All adults ≥60 y				
Same season	20/778 (2.6)	477/5648 (8.4)	92 (54 to 128)	69 (52 to 81)
Prior season	43/801 (5.4)	488/5659 (8.6)	419 (357 to 467)	48 (27 to 63)
Adults 60-74 y				
Same season	13/449 (2.9)	222/3352 (6.6)	95 (53 to 133)	56 (21 to 75)
Prior season	21/457 (4.6)	216/3346 (6.5)	419 (345 to 468)	35 (-5 to 60)
Adults ≥75 y				
Same season	7/329 (2.1)	255/2296 (11.1)	89 (54 to 124)	81 (59 to 91)
Prior season	22/344 (6.4)	272/2313 (11.8)	420 (368 to 463)	59 (33 to 74)
Immunocompetent				
Same season	13/603 (2.2)	328/4191 (7.8)	86 (50 to 127)	74 (53 to 85)
Prior season	22/612 (3.6)	312/4175 (7.5)	420 (363 to 467)	62 (40 to 76)
Immunocompromised ^d				
Same season	7/175 (4.0)	149/1457 (10.2)	100 (65 to 133)	54 (-2 to 79)
Prior season	21/189 (11.1)	176/1484 (11.9)	418 (342 to 464)	11 (-51 to 48)
Cardiovascular disease				
Same season	10/315 (3.2)	184/2374 (7.8)	86 (50 to 128)	58 (19 to 78)
Prior season	15/320 (4.7)	183/2373 (7.7)	425 (371 to 467)	55 (21 to 74)
Chronic lung disease				
Same season	5/299 (1.7)	164/2036 (8.1)	90 (49 to 128)	80 (50 to 92)
Prior season	14/308 (4.5)	165/2037 (8.1)	424 (366 to 480)	57 (22 to 76)
Arexvy (GSK)				
Same season	6/764 (0.8)	238/5409 (4.4)	89 (51 to 128)	81 (57 to 92)
Prior season	21/779 (2.7)	263/5434 (4.8)	419 (361 to 464)	51 (22 to 69)
Abrysvo (Pfizer)				
Same season	9/767 (1.2)	196/5367 (3.7)	96 (53 to 127)	67 (35 to 83)
Prior season	16/774 (2.1)	200/5371 (3.7)	417 (354 to 468)	54 (19 to 73)



En quelques mots

- Le VRS est un virus à ARN qui **évolue** au fil du temps en accumulant des **mutations**
- La stratégie optimale pour bloquer une infection virale est de **bloquer l'entrée du virus** dans la cellule
- La **sévérité** de la pathologie liée au VRS chez l'adulte augmente avec l'âge et l'existence de comorbidités
- Les populations de patients inclus dans les essais de phase 3 sont **peu représentatifs** des sujets qui recevront réellement les vaccins
- L'ensemble des études de vie réelle indiquent une **bonne efficacité vaccinale** quelle que soit la population étudiée
- Comme attendu, les patients très fortement immunodéprimés ont une moins bonne protection et il n'y a pas d'argument pour augmenter le nombre de doses
- La surveillance des **syndromes de Guillain-Barré** doit être poursuivie
- Ne pas négliger **l'impact de la vaccination sur l'ensemble de la population**

MERCI

