

Avis n° 2021.0051/AC/SEESP du 15 juillet 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'identification des données nécessaires pour permettre d'évaluer la pertinence éventuelle d'un rappel chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 15 juillet 2021,

Vu les articles L. 161-37 et suivants du code de la sécurité sociale ;

Vu l'article L. 3111-1 du code de la santé publique ;

Vu le règlement intérieur de la commission technique des vaccinations et notamment son article IV.3 ;

Vu la saisine du Directeur général de la santé du 29 juin 2021 ;

ADOPTE L'AVIS SUIVANT :

Contexte

En France, la campagne de vaccination contre la Covid-19 a commencé le 27 décembre 2020. Les premiers objectifs de cette campagne de vaccination d'une ampleur inédite étaient de réduire la mortalité, les formes graves de Covid-19 et la tension sur le système de santé ; de ce fait, les premières phases ont ciblé en priorité, dans un contexte de mise à disposition progressive des doses de vaccins, les personnes à risque de faire une forme grave du fait de leur âge et de leurs comorbidités et les personnes les plus exposées au virus.

Depuis plusieurs semaines, la campagne de vaccination vise également à contrôler la circulation du virus. Compte-tenu de l'avancement de la campagne et du plus grand nombre de doses disponibles, la vaccination est désormais recommandée et accessible pour toutes les personnes âgées de 12 ans et plus. Au 12 juillet 2021, 35 944 194 personnes ont reçu au moins une dose de vaccin contre la Covid-19 et 27 910 188 ont été vaccinées avec un schéma complet, soit respectivement 53,7 % et 41,7 % de la population en France. Pour les personnes âgées de 75 ans et plus, la couverture vaccinale au 6 juillet 2021 pour au moins une dose était de 83,4 % (77,6 % avec vaccination complète)¹. Elle était estimée à 83 % pour les résidents en Ehpad ou USLD pour une vaccination complète. La progression de la couverture vaccinale s'était ralentie depuis quelques semaines, y compris chez les personnes âgées, soulignant la nécessité de poursuivre les actions engagées auprès de la population pour continuer à contenir l'épidémie.

Pour anticiper les prochaines échéances de la campagne de vaccination, le Directeur général de la santé a saisi la Haute Autorité de santé le 29 juin 2021 afin d'identifier la nature des données nécessaires pour permettre d'évaluer la pertinence éventuelle d'une dose de rappel chez les personnes ayant reçu une primovaccination complète contre le SARS-CoV-2. Il est également demandé à la HAS, en lien avec l'ANSM, d'indiquer la date de disponibilité de ces données et d'évaluer la nécessité de lancer des études complémentaires en France.

L'évaluation de la pertinence clinique d'une injection de rappel chez les personnes ayant eu une primovaccination complète par un vaccin contre le SARS-CoV-2 repose sur la prise en compte de multiples facteurs.

Les données disponibles laissent supposer une persistance de la réponse immune au-delà de 6 mois, mais en l'absence de corrélat de protection établi, elles ne permettent pas à elles seules, de conclure quant à une protection suffisante au cours du temps.

¹ Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 8 juillet 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-8-juillet-2021>

À ce jour, quatre vaccins contre la Covid-19 sont autorisés et peuvent être utilisés en France dans le cadre de la campagne actuellement en cours, conformément à leur autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle^{2,3,4,5} et aux recommandations vaccinales en vigueur. D'autres vaccins pourraient être autorisés au cours des prochains mois si les essais cliniques en cours permettent de démontrer leur efficacité et leur tolérance. Le développement des vaccins contre la Covid-19 demeure toutefois récent et la durée de protection à long terme conférée par la primovaccination complète n'est à ce jour pas connue.

Durée de la réponse humorale et cellulaire

S'il n'y a pas de corrélat de protection établi à ce jour, il est désormais démontré que les anticorps neutralisants protègent contre l'infection contre le SARS CoV-2^{6,7,8}. La durée de persistance des anticorps neutralisants post-vaccination n'est cependant pas connue. Dans les essais cliniques, le recul actuel met en évidence la persistance pendant au moins 6 mois chez la plupart des personnes vaccinées de taux élevés d'anticorps neutralisants⁹. Des modélisations^{8,10} basées sur la décroissance dans le temps des taux d'anticorps neutralisants suggèrent qu'une protection pourrait perdurer pendant encore plusieurs mois, voire plusieurs années lorsqu'il s'agit de la protection conférée contre les formes graves. Les taux d'anticorps neutralisants pourraient toutefois décroître plus rapidement dans certaines populations, notamment les personnes âgées et les immunodéprimés¹¹.

En outre, la protection contre la réinfection par un pathogène repose également sur la mise en place d'une réponse B mémoire. Plusieurs études récentes ont montré la mise en place d'une réponse B mémoire efficiente au cours de l'infection par le SARS-CoV-2^{12,13,14,15}, ce qui suggère que l'activité des centres germinatifs se poursuit pendant de nombreux mois après la période de réplication virale active. Ces données expliquent l'efficacité chez les patients précédemment infectés d'une dose unique de vaccin, laquelle s'accompagne d'une augmentation rapide du taux d'anticorps neutralisants, dirigés non seulement contre la souche vaccinale, mais également contre les variants préoccupants^{2,3,4,5,16}.

Données cliniques relatives à une injection de rappel

² European Medicines Agency. Comirnaty concentrate for dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf

³ European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Moderna dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-product-information_en.pdf

⁴ European Medicines Agency. COVID-19 vaccine AstraZeneca suspension for injection. COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf

⁵ European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Janssen suspension for injection. COVID-19 vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant]). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-product-information-approved-chmp-11-march-2021-pending-endorsement_en.pdf

⁶ Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR, *et al.* Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine* 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.063>

⁷ McMahan K, Yu J, Mercado NB, Loos C, Tostanoski LH, Chandrashekar A, *et al.* Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 2021;590(7847):630-4. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-03041-6>

⁸ Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, *et al.* Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

⁹ Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, O'Connell S, McDermott AB, Flach B, *et al.* Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19 [letter]. *N Engl J Med* 2021;384(23):2259-61. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2103916>; Pfizer and BioNTech confirm high efficacy and no serious safety concerns through up to six months following second dose in updated topline analysis of landmark COVID-19 vaccine study, april 01, 2021 [En ligne] 2021. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>

¹⁰ Luo G, Hu Z, Letterio JJ. Modeling and predicting antibody durability for mRNA-1273 Vaccine for SARS-CoV-2 variants [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.05.04.21256537>

¹¹ Lustig Y, Sapir E, Regev-Yochay G, Cohen C, Fluss R, Olmer L, *et al.* BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *Lancet Respir Med* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00220-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00220-4)

¹² Sakharkar M, Rappazzo CG, Wieland-Alter WF, Hsieh CL, Wrapp D, Esterman ES, *et al.* Prolonged evolution of the human B cell response to SARS-CoV-2 infection. *Sci Immunol* 2021;6(56). <http://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abg6916>

¹³ Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, *et al.* Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. *Sci Immunol* 2021;6(58). <http://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abi6950>

¹⁴ Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, *et al.* Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021;591:639-44. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>

¹⁵ Sokal A, Chappert P, Barba-Spaeth G, Roeser A, Slim F, Azzaoui I, *et al.* Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell response. *Cell* 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.050>

¹⁶ Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, *et al.* mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science* 2021:eabg9175. <http://dx.doi.org/10.1126/science.abg9175>

Une étude de phase 2 a fourni des résultats préliminaires¹⁷ quant à l'immunogénicité, environ 6 mois après une primovaccination avec le vaccin Moderna, d'un rappel administré soit avec le même vaccin, soit avec un vaccin adapté au variant Béta (mRNA-1273.351 booster). Ces injections de rappel ont permis d'induire des titres en anticorps neutralisants plus élevés contre la souche historique, et des titres comparables contre les variants Béta et Gamma comparativement aux titres observés après primovaccination, suggérant qu'une réponse mémoire avait bien été instaurée comme après infection naturelle. La maturation de la réponse B post vaccinale pourrait s'expliquer par la persistance d'antigènes viraux inertes à la surface des cellules dendritiques folliculaires¹⁸. Il a pu d'ailleurs être démontré que les réponses des cellules B mémoire pouvaient continuer à mûrir 6 à 9 mois après la vaccination avec d'autres vaccins antiviraux¹⁹. Le profil de tolérance rapporté après ces injections de rappel était similaire à celui observé après la 2nde dose. De même, les résultats préliminaires d'une étude²⁰ montrent qu'une injection de rappel par Vaxzevria après une primovaccination complète par ce vaccin, était capable d'induire une réponse humorale et cellulaire significative, avec une réactogénicité inférieure à celle observée après la première dose. Par ailleurs, l'immunogénicité et la réactogénicité d'une 3^e dose dans des populations immunodéprimées sont encore insuffisamment documentées²¹.

Les données immunologiques mettent donc en évidence l'induction et la maturation de cellules B mémoires après vaccination contre le SARS-CoV-2. Mais la question qui reste entière est de savoir si cette réponse B mémoire est suffisante pour protéger contre une réinfection. Cette réponse mémoire est clairement insuffisante pour se protéger contre des pathogènes ayant une durée d'incubation courte comme *S. pneumoniae* ou *H. influenzae* alors qu'elle est amplement efficace contre ceux ayant une durée d'incubation longue comme le virus de l'hépatite B²². La durée d'incubation de la Covid-19 est estimée à 5,1 jours et il est difficile à l'heure actuelle d'estimer l'impact de cette réponse B mémoire. Cependant, il est important de rappeler que la protection repose possiblement sur la réponse B mémoire qui est un élément important de la réponse au long cours^{6,7,8}.

D'autre part, il est indispensable, pour disposer de données sur la durée de protection, de surveiller activement les échecs vaccinaux et de suivre l'évolution de l'efficacité vaccinale dans le temps.

Suivi de l'efficacité vaccinale

Le suivi des échecs vaccinaux et de l'efficacité de chacun des vaccins est donc indispensable pour permettre d'identifier une éventuelle baisse de la protection au cours du temps qui pourrait justifier l'injection d'une dose de rappel chez les personnes ayant eu une primovaccination complète. Il est ainsi primordial de poursuivre et d'encourager la mise en place d'études cliniques et observationnelles permettant de repérer et d'investiguer les échecs vaccinaux et d'évaluer l'efficacité des vaccins contre l'infection par le SARS-CoV-2 et contre les formes symptomatiques et graves de Covid-19 :

- en population générale, chez les personnes ayant eu une infection par le SARS-CoV-2 puis une dose de vaccin et en particulier dans certaines sous-populations plus à risque de formes graves ou d'échecs vaccinaux (personnes âgées, personnes immunodéprimées ou atteintes de comorbidités),
- selon différents schémas de vaccination (nature du vaccin, intervalle entre les doses, prime boost homologue ou hétérologue),
- dans des contextes épidémiologiques variés (niveau de couverture vaccinale, taux d'incidence, émergence de variants, etc.).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) réalise un suivi actualisé des études observationnelles internationales sur l'efficacité de la vaccination contre la Covid-19 et a recensé 278 études observationnelles au 8 juillet 2021²³.

¹⁷ Wu K, Choi A, Koch M, Ma L, Hill A, Nunna N, *et al.* Preliminary analysis of safety and immunogenicity of a SARS-CoV-2 variant vaccine booster [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.05.05.21256716>

¹⁸ Heesters BA, Myers RC, Carroll MC. Follicular dendritic cells: dynamic antigen libraries. Nat Rev Immunol 2014;14(7):495-504. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3689>

¹⁹ Wec AZ, Haslwanter D, Abdiche YN, Shehata L, Pedreño-Lopez N, Moyer CL, *et al.* Longitudinal dynamics of the human B cell response to the yellow fever 17D vaccine. Proc Natl Acad Sci U S A 2020;117(12):6675-85. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1921388117>

²⁰ Flaxman A, Marchevsky N, Jenkin D, Aboagye J, Aley PK, Angus BJ, *et al.* Tolerability and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) [preprint]. SSRN 2021. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3873839>

²¹ Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, del Bello A. Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients [letter]. N Engl J Med 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2108861>

²² Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. Nat Rev Immunol 2021;21(2):83-100. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>

²³ World Health Organization. Landscape of observational study designs on the effectiveness of COVID-19 vaccination, 8 July 2021. Geneva: WHO; 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-observational-study-designs-on-the-effectiveness-of-covid-19-vaccination>

En France, l'efficacité vaccinale fait l'objet d'un suivi renforcé par Santé publique France, qui dispose d'information sur le statut vaccinal (base de données VACCIN-COVID) et le statut infectieux vis-à-vis de la Covid-19 (base de données SI-DEP) pour l'ensemble de la population française. Entre le 18 janvier et le 23 mai 2021²⁴, l'efficacité vaccinale sur les formes symptomatiques de Covid-19 est estimée à 84,2 % [83,1 - 85,3] chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Ces analyses permettront de suivre dans le temps l'efficacité vaccinale selon l'âge des personnes, selon le schéma de vaccination et selon le type de variants. Il faut noter que ces estimations apparaissent conformes aux données précédemment publiées en France par EPIPHARE²⁵ qui montraient une réduction de risque de formes graves estimée à 87 % [83 % à 89 %] parmi les premières personnes vaccinées âgées de 75 ans et plus.

Les données de suivi de l'efficacité des vaccins contre les différents variants émergents sont également décisives. Le suivi de l'efficacité par Santé publique France²² a ainsi permis de mettre en évidence une meilleure efficacité vaccinale (EV) sur les formes symptomatiques contre le variant Alpha (EV=85,1 % [84,0 - 86,2]) en comparaison avec les variants Beta et Gamma (EV= 66,9 % [58,8 - 73,3]), tous vaccins confondus et quel que soit le nombre de doses. En outre, le *Public Health England*²⁶ a montré que l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques dues au variant Delta, estimée entre le 12 avril et le 4 juin 2021, serait de 88 % [85-90] après vaccination complète par le vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNTech) (vs 94 % pour le variant Alpha) et de 67 % [61-72] par le vaccin Vaxzevria (AstraZeneca) (vs 74 % pour le variant Alpha), le trop faible nombre de cas ne permettant pas d'estimer l'efficacité vaccinale contre les formes sévères. Une bonne protection vis-à-vis des hospitalisations dues au variant Delta a été rapportée (similaire avec celle observée pour le variant Alpha) : 94 % [46-99] après 1 dose et 96 % [86- 99] après 2 doses de Comirnaty ; 71 % [51-83] après 1 dose et 92 % [75-97] après 2 doses de Vaxzevria. Des résultats similaires ont été observés à partir de données écossaises²⁷.

Conjointement, la surveillance de l'épidémiologie de la Covid-19 en France et dans le monde est essentielle pour permettre de détecter précocement l'émergence de variants dits « préoccupants » susceptibles d'échapper à la réponse immunitaire induite par les vaccins, ce qui pourrait nécessiter l'administration anticipée d'une dose de rappel dans l'hypothèse où un niveau plus élevé d'anticorps neutralisants serait indispensable pour maintenir l'efficacité vaccinale.

Surveillance des variants préoccupants

En France, dans un contexte de réduction majeure du nombre de cas, les résultats préliminaires de l'enquête Flash #12 du 22 juin 2021 montrent que **la part du variant préoccupant Alpha était en nette diminution**. En revanche, **l'augmentation de la part du variant Delta** (21A/478K) (devenu le variant prédominant au Royaume-Uni où il a été introduit en avril 2021) **était marquée** : de 8,5% à 30,5% en deux semaines¹. En semaine 26 (du 28/06 au 4/07) **la détection de la mutation L452R** (portée principalement par le variant Delta) **augmentait fortement** : elle était retrouvée dans 43 % des prélèvements positifs criblés (contre 21 % la semaine précédente). Ainsi, le variant Delta circule sur la majeure partie du territoire avec des transmissions communautaires rapportées dans de nombreux départements.

En outre, **le variant Beta**, identifié initialement en Afrique du Sud, est le variant majoritaire à La Réunion où il représentait 100 % des cas dans l'enquête Flash #12. Il circule à bas bruit sur le territoire métropolitain (4,5 % dans Flash #12). Par ailleurs, **le variant Gamma** est largement majoritaire en Guyane depuis plusieurs semaines, avec une prévalence supérieure à 85 % en semaine 26 selon les résultats de séquençage. Il se maintient à un niveau très faible ailleurs en France, représentant 0,4 % des séquences interprétables de l'enquête Flash #12.

²⁴ Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 1^{er} juillet 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-1er-juillet-2021>

²⁵ Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie en France : étude de cohorte de 66 millions de personnes, 9 février 2021. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2021. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/02/epi-phare_risques_hospitalisations_deces_covid19_20210209.pdf

²⁶ Public Health England, Stowe J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Utsi L, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. London: PHE; 2021. https://khub.net/fr/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZIEig/view/479607266

²⁷ Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness [letter]. *Lancet* 2021;397(10293):2461-2. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01358-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01358-1)

Ainsi, dans un contexte de diffusion croissante du variant Delta et d'allègements des mesures de restriction sanitaire durant l'été, il semble peu probable à ce jour que se produise le scénario d'une 4^e vague avec un autre variant résistant à la vaccination, et la nécessité d'une nouvelle dose n'apparaît pas certaine. Toutefois, l'intérêt d'une injection de rappel chez les personnes ayant eu une primovaccination complète par un vaccin contre le SARS-CoV-2 se justifierait en cas d'échappement immunitaire avéré par un nouveau variant préoccupant. A cet effet, il est indispensable de suivre activement l'évolution de la progression des différents variants préoccupants sur le territoire français (SPF), en Europe (ECDC) et dans le monde (OMS), ainsi que l'efficacité des différents vaccins vis-à-vis de ces différents variants (résultats de tests de neutralisation *in vitro*, des essais cliniques, et en vie réelle).

État des lieux des recommandations internationales

A ce jour, peu de pays ont formulé des recommandations concernant la pertinence éventuelle d'un rappel chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19.

- Le 22 juin 2021 en Suisse, l'OFSP (Office fédéral de la santé publique) et la CFV (Commission fédérale pour les vaccinations) ont actualisé les recommandations de vaccination contre la Covid-19 avec des vaccins à ARNm²⁸. Sur la base des données disponibles, et en particulier des données de modélisations basées sur l'évolution des titres d'anticorps, il est indiqué que les personnes entièrement vaccinées avec un vaccin à ARNm sont protégées pendant 12 mois au moins contre les formes bénignes (sauf les personnes dont le système immunitaire est affaibli) et que la protection contre les formes graves est significativement supérieure à 12 mois. Il est également précisé qu'il n'est pas possible de se prononcer sur la nécessité des vaccinations de rappel pour certains groupes de personnes car des données sur la réinfection de personnes vaccinées sont impérativement nécessaires, en plus des modélisations basées sur l'évolution des titres d'anticorps.
- Le 30 juin 2021 au Royaume-Uni, le JCVI (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation*) a émis un avis préliminaire dans lequel est recommandée par précaution la mise en place, dès septembre 2021, d'un programme de vaccination de rappel contre la Covid-19, en parallèle de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière²⁹. Cette campagne de vaccination de rappel viserait en premier lieu les adultes âgés de 16 ans et plus immunodéprimés ou extrêmement vulnérables, les personnes vivant dans des maisons de soins pour personnes âgées, les adultes âgés de 70 ans ou plus et les soignants, puis dans un second temps, tous les adultes âgés de 50 ans et plus et tous les adultes âgés de 16 à 49 ans qui font partie d'un groupe à risque pour la grippe ou le COVID-19.
- Le 8 juillet 2021 aux États-Unis, les CDC et la FDA ont publié une déclaration conjointe pour indiquer que les personnes primovaccinées complètement n'ont pas besoin d'une injection de rappel pour le moment et qu'ils ont engagé un travail d'évaluation scientifique pour pouvoir adapter cette recommandation dès lors que les données scientifiques justifieront l'administration d'un rappel³⁰. Cette déclaration conjointe est en cohérence avec la position du groupe de travail de l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) du 23 juin 2021 qui avait estimé qu'il n'y avait pas d'argument à ce stade pour recommander des doses de rappel et qu'une telle recommandation n'aurait lieu qu'après la preuve d'une diminution de la protection contre la maladie, telle qu'une diminution de l'efficacité du vaccin, et non seulement une

²⁸ Office fédéral de la santé publique. Recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19 (état au 22.6.2021). Genève: OFSP; 2021. <https://www.infovac.ch/docs/public/coronavirus/recommandations-de-vaccination-avec-des-vaccins-a---arnm-contre-le-covid-19.pdf>

²⁹ Joint Committee on Vaccination and Immunisation. JCVI interim advice: potential COVID-19 booster vaccine programme winter 2021 to 2022, 30 June 2021 [En ligne]. London: JCVI; 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-interim-advice-on-a-potential-coronavirus-covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022/jcvi-interim-advice-potential-covid-19-booster-vaccine-programme-winter-2021-to-2022>

³⁰ Centers for Disease Control and Prevention, Food and Drug Administration. Joint CDC and FDA statement on vaccine boosters, July 8, 2021 [En ligne]. Washington: U.S. Department of Health and Human Services; 2021. <https://www.hhs.gov/about/news/2021/07/08/joint-cdc-and-fda-statement-vaccine-boosters.html>

diminution de la réponse des anticorps, ou de l'émergence d'un variant résistant à la vaccination (variant préoccupant ayant un impact important sur la protection vaccinale)³¹.

- Le 12 juillet, les responsables de l'OMS ont indiqué en conférence de presse³² qu'il n'y a actuellement pas de preuves scientifiques qui suggèrent qu'il y a besoin d'injection de rappel, en plus des doses initiales recommandées. L'OMS a renouvelé son appel pour une équité vaccinale et a rappelé l'urgence d'augmenter la vaccination dans les pays les plus vulnérables.
- Le 15 juillet, l'ECDC et l'EMA ont diffusé un communiqué commun^{33,34} pour indiquer qu'il est actuellement trop tôt pour confirmer si et quand une dose de rappel pour les vaccins contre la Covid-19 est nécessaire pour booster la réponse immunitaire. L'ECDC et l'EMA précisent qu'ils collaborent entre eux afin d'examiner rapidement toute nouvelle preuve disponible sur ce sujet, en particulier les données d'efficacité en vie réelle.

Avis français du Comité d'orientation de la stratégie vaccinale (COSV) et du Conseil scientifique (CS)

- **Avis du COSV du 30 avril 2021 (mis à jour le 11 mai 2021)**³⁵ : malgré un contexte d'incertitudes importantes, le COSV recommandait une campagne de rappels pour la vaccination anti-Covid-19 en France, avec tout d'abord un rappel de vaccination pour les personnes vulnérables à l'automne 2021 (en suivant la date de chronologie des primovaccinations respectant la priorité des vulnérables), environ 6 à 9 mois après la primo-vaccination, puis un rappel de vaccination pour les personnes ne présentant pas de facteurs de risques, environ 12 mois après la primo-vaccination, soit dans le courant de l'année 2022. Il précisait que la campagne de rappels devra s'appuyer en priorité sur les vaccins à ARNm et les vaccins sous-unitaires (en fonction des résultats d'efficacité et des autorisations d'utilisation). Des vaccins de seconde génération, efficaces contre les variants du SARS-CoV-2 qui sont plus transmissibles, seraient à privilégier afin d'assurer une protection contre les variants mais aussi contre les souches antérieures du virus.
- **Avis du Conseil scientifique (CS) du 6 juillet 2021 (mis à jour le 8 juillet 2021)**³⁶ : il recommande « *d'anticiper dès maintenant un rappel de vaccination chez les personnes de plus de 80 ans résidant en EHPAD ou à domicile, ainsi que chez les patients immunodéprimés au sens large* ». Il souligne que « *les données scientifiques appuyant cette proposition sont encore limitées, mais que compte tenu des premières études montrant une baisse du niveau des anticorps plus précoce dans cette population et l'impact important possible sur le système de soins, cette proposition paraît raisonnable* ». Il préconise en outre « *d'anticiper que l'on pourrait également évoluer vers un âge plus bas en fonction de la situation.* »

³¹ Centers for Disease Control and Prevention, Oliver S. Overview of data to inform recommendations for booster doses of COVID-19 vaccines. ACIP meeting June 23, 2021. Atlanta: CDC; 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/06-COVID-Oliver-508.pdf>

³² World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [En ligne]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

³³ European Centre for Disease Prevention and Control. EMA and ECDC update on COVID-19 [En ligne] 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ema-and-ecdc-update-covid-19>

³⁴ European Medicines Agency. EMA and ECDC update on COVID-19 [En ligne] 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-update-covid-19>

³⁵ Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Avis du 30 avril 2021 : perspectives sur la stratégie de vaccination de la population adulte face aux variants, et des enfants et des adolescents à l'automne. Mise à jour du 11 mai 2021. Paris: COSV; 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_30_avril_2021_-_mai_11_mai_-_perspectives_strategie_vaccinale_automne.pdf

³⁶ Conseil scientifique COVID-19. Avis du 6 juillet 2021. Réagir maintenant pour limiter une nouvelle vague associée au variant Delta. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_6_juillet_2021_actualise_8_juillet_2021.pdf

Enfin, dans l'hypothèse où l'administration d'un rappel chez des personnes ayant reçu une primovaccination complète serait justifiée, il est nécessaire de disposer, par anticipation, de données pour permettre de déterminer les personnes concernées, le délai à respecter et le type de vaccin à utiliser.

Schémas de vaccination hétérologues

L'indication d'une injection de rappel nécessite d'évaluer s'il est nécessaire de recourir à des plateformes vaccinales différentes de celles utilisées en primovaccination.

Les résultats d'immunogénicité obtenus dans différentes études^{37,38,39,40} évaluant une primovaccination réalisée selon un schéma hétérologue suggèrent que l'administration de Comirnaty à des personnes ayant reçu une première dose de Vaxzevria induit une réponse humorale et cellulaire comparable au schéma homologue avec Comirnaty, voire supérieure au schéma homologue avec Vaxzevria.

Les premiers résultats de réactogénicité dans une étude anglaise⁴¹ rapportent une fréquence plus élevée de réactions systémiques observées après le schéma hétérologue avec Vaxzevria en première dose et Comirnaty en seconde dose (résolutives en 48h et accompagnées d'un recours plus fréquent au paracétamol) comparativement aux schémas homologues. La réactogénicité de ce schéma hétérologue était rapportée comparable à celle du schéma homologue avec Comirnaty dans une autre étude allemande⁴².

Il est à noter que d'autres plateformes vaccinales prochainement disponibles (vaccin protéique) pourraient potentiellement être utilisées dans les stratégies de prime boost hétérologue⁴³.

Ainsi, l'innocuité (que ce soit en termes de réactogénicité ou de tolérance à plus long terme) et l'immunogénicité d'une injection de rappel selon un schéma hétérologue restent à évaluer, notamment dans des populations spécifiques (plus âgées, fragiles).

Conclusion

S'il paraît très probable qu'une injection de rappel procurera effectivement un effet « boost » (que ce soit avec le même vaccin, un vaccin faisant appel à une autre plateforme, voire un vaccin adapté aux variants préoccupants), l'impact d'un tel rappel sur la prévention des échecs vaccinaux et des formes symptomatiques de la maladie après un schéma de primovaccination complet pourra être confirmé avec l'acquisition des données issues des essais cliniques en cours ainsi que des données de vie réelle. Un schéma vaccinal optimal pourra être préconisé dès lors que seront disponibles les résultats des études en cours sur l'efficacité d'un rappel avec les vaccins à ARNm selon leur version initiale et leur version adaptée aux variants, mais aussi sur l'efficacité de nouveaux vaccins positionnés en boost après un schéma vaccinal complet.

La HAS prend acte des avis du COSV, du CS et de l'annonce par le Président de la République du 12 juillet 2021 de la mise en place d'une campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant été primovaccinées prioritairement dès les mois de janvier et février 2021, qui représentent la population la plus vulnérable et la plus âgée.

³⁷ Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thibeault C, Kasper S, *et al.* Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.05.19.21257334>

³⁸ Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.06.13.21258859>

³⁹ Borobia AM, Carcas AJ, Pérez Olmeda MT, Castaño L, Jesús Bertrán M, García-Pérez J, *et al.* Reactogenicity and immunogenicity of BNT162b2 in subjects having received a first dose of ChAdOx1s: initial results of a randomised, adaptive, phase 2 trial (CombiVacS) [preprint]. SSRN 2021. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3854768>

⁴⁰ Liu X, Shaw RH, Stuart AS, Greenland M, Dinesh T, Provstgaard-Morys S, *et al.* Safety and immunogenicity report from the Com-COV Study: a single-blind randomised non-inferiority trial comparing heterologous and homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine [preprint]. SSRN 2021. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3874014>

⁴¹ Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Van-Tam JS, Snape MD. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data [letter]. Lancet 2021;397(10289):2043-6. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01115-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01115-6)

⁴² Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.06.13.21258859>

⁴³ Li Y, Bi Y, Xiao H, Yao Y, Liu X, Hu Z, *et al.* A novel DNA and protein combination COVID-19 vaccine formulation provides full protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Emerg Microbes Infect 2021;10(1):342-55. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2021.1887767>

A ce stade et sur la base des données actuellement disponibles, la HAS estime qu'il n'y a pas d'argument pour recommander l'administration d'une dose de rappel au-delà des personnes ciblées par les annonces gouvernementales, et ce, quels que soient les vaccins initiaux. La pertinence d'un rappel en population générale pourrait être établie si une diminution de la protection contre la Covid-19 dans le temps était mise en évidence sur la base d'échecs vaccinaux constatés en vie réelle (et pas seulement sur la base d'une baisse du taux d'anticorps) ou qu'un nouveau variant « résistant » aux vaccins actuellement disponibles émergera sur le territoire.

La HAS insiste donc sur la nécessité de surveiller l'évolution, au cours du temps, des échecs vaccinaux, de l'efficacité des vaccins contre la Covid-19 et des infections chez les personnes vaccinées. Elle encourage la mise en place d'études cliniques et en vie réelle pour identifier rapidement toutes les situations de baisse de la protection conférée par la vaccination (populations particulières, schéma de primovaccination, émergence de nouveaux variants, etc.)

En parallèle, la HAS soutient la mise en place d'études visant à évaluer l'immunogénicité, la réactogénicité et la tolérance d'une dose de rappel chez les personnes ayant reçu une primovaccination complète contre la Covid-19. Ces données seront essentielles pour définir, dès lors que l'administration d'une dose de rappel serait nécessaire, les populations cibles, le moment optimal pour cette administration et le type de vaccins à utiliser.

Par ailleurs, la HAS réaffirme que la vaccination du plus grand nombre est le meilleur moyen de lutter contre l'épidémie de Covid-19 et l'émergence de nouveaux variants. Elle estime que la priorité pour les prochaines semaines est de tout mettre en œuvre afin d'augmenter la couverture vaccinale au niveau national comme international, en particulier la classe d'âge des plus de 80 ans pour laquelle la couverture vaccinale complète est encore insuffisante (73,8%) malgré leur grande vulnérabilité face à la maladie. Il est également essentiel de maintenir un haut niveau d'adhésion aux mesures de prévention et de dépistage, de traçage des contacts et de respect de l'isolement en cas d'infection ou de contact avec un cas confirmé.

Ces conclusions sont établies sur la base des connaissances scientifiques actuelles et dans le contexte épidémiologique français. Elles seront donc nécessairement réexaminées à la lumière des nouvelles données à venir.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 15 juillet 2021.

Pour le collège :
La présidente,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé