

Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal 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 23 août 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.2 ;

Vu les saisines du Directeur général de la santé du 29 juin et du 18 août 2021 ;

Vu l'avis n° 2021.0033/AC/SEESP du 12 mai 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif au lancement de la campagne de vaccination 2021/2022 contre la grippe saisonnière en France dans l'hémisphère Nord et à Mayotte dans le contexte de l'épidémie de Covid-19 ;

Vu l'avis n° 2021.0047/AC/SEESP du 8 juillet 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'adaptation de la stratégie vaccinale devant l'émergence de variants du SARS-CoV-2 ;

Vu l'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 ;

ADOPTE L'AVIS SUIVANT :

Contexte

Depuis plusieurs semaines, la France traverse une quatrième vague de l'épidémie de Covid-19 liée notamment à l'émergence sur l'ensemble du territoire national du variant Delta. Au cours de la semaine du 9 au 15 août, la circulation du SARS-CoV-2 reste intense sur le territoire, avec toujours plus de 21 000 cas en moyenne diagnostiqués par jour (soit un taux d'incidence de 245 pour 100 000 habitants) et une forte augmentation des hospitalisations et des admissions en soins critiques. Le variant Delta restait prédominant sur le territoire métropolitain, représentant 98,1% des virus séquencés sur les prélèvements interprétables de l'enquête Flash #18. En Outre-mer, la situation est très préoccupante, en particulier en Guadeloupe et en Martinique.¹

Au 17 août, 59,3% de la population en France était complètement vaccinée. La couverture vaccinale des personnes de 12 ans et plus s'élevait à 69,1% pour une vaccination complète. La couverture vaccinale continue d'augmenter très faiblement chez les 80 ans et plus, avec 79,9% de cette population complètement vaccinée. La couverture vaccinale complète pour les résidents en Ehpad ou USLD était de 84,0%. Chez les professionnels de santé, les couvertures vaccinales progressent : la vaccination complète était de 72,3% pour les professionnels exerçant en Ehpad ou USLD vs 68,4% le 10 août 2021 et 86,0% pour les professionnels libéraux vs 84,3%. Pour les professionnels exerçant en établissements de santé, la couverture vaccinale complète était estimée à 73,8% pour la vaccination complète.

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

¹ Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 19 août 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-19-aout-2021>

contre le SARS-CoV-2. Le 12 juillet 2021, le Président de la République a annoncé 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 sont les plus à risque de forme grave ou de décès du fait de leur âge et/ou de leurs comorbidités.

Dans son avis du 15 juillet 2021 susvisé, la HAS a estimé que sur la base des données disponibles mi-juillet, il n'y avait 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'une dose supplémentaire en population générale, administrée soit avec le même vaccin, soit avec un vaccin adapté aux variants préoccupants, pourrait être établie si une diminution de la protection contre la Covid-19 dans le temps était mise en évidence (et pas seulement sur la base d'une baisse du taux d'anticorps), ou si un nouveau variant « résistant » aux vaccins actuellement disponibles émergeait sur le territoire.

Le 12 août 2021, le ministère de la santé a confirmé la mise en place d'une campagne de rappel de vaccination pour les populations à risque à partir de mi-septembre. Les populations ciblées par cette campagne sont les résidents des Ehpad et des unités de soins de longue durée (USLD), les personnes de plus de 80 ans vivant à leur domicile, celles qui présentent un très haut risque de forme grave selon la liste établie par le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale², et les personnes immunodéprimées qui ont déjà reçu 3 doses et en recevront une quatrième. Le 18 août 2021, le Directeur général de la santé a adressé une nouvelle saisine à la HAS pour solliciter son avis sur l'opportunité d'étendre à d'autres populations la campagne de rappel prévue à l'automne et sur la probabilité qu'à terme un rappel vaccinal en population générale soit nécessaire. La HAS est également interrogée sur le type de vaccin à ARNm à privilégier pour la campagne de rappel et sur l'opportunité en termes de santé publique d'articuler la campagne de rappel contre la Covid-19 avec la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière dès lors que les populations éligibles seraient superposables.

Dans la suite de son avis du 15 juillet 2021 précité, la Haute Autorité de santé a poursuivi la surveillance active des nouvelles données disponibles, avec une attention particulière sur les échecs vaccinaux et les données d'efficacité des vaccins contre la Covid-19 (en vie réelle et dans les essais cliniques) permettant d'identifier rapidement d'éventuelles situations de baisse de la protection conférée par la vaccination et justifiant de ce fait d'envisager une dose de rappel.

Suivi de l'efficacité et de la persistance des titres d'anticorps neutralisants dans le temps dans les essais cliniques

À ce jour, quatre vaccins contre la Covid-19 sont autorisés et peuvent être utilisés en France dans le cadre de la campagne en cours, conformément à leur autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle et aux recommandations vaccinales en vigueur. 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^{3,4,5,6}. 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 par le SARS-CoV-2. La poursuite des essais cliniques permet de connaître l'évolution de l'efficacité et des titres d'anticorps neutralisants dans le temps.

Les données d'efficacité à long terme sur les vaccins contre la Covid-19 sont encore très limitées. Des données d'efficacité à 6 mois dans les essais cliniques ont été publiées uniquement pour le vaccin Comirnaty (BNT162b2)

² Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Vaccination en très haute priorité des personnes à très haut risque. Liste de pathologies rares justifiant une vaccination en très haute priorité contre la COVID-19. Paris: COSV; 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_maladies_rares_cosv_fmr-2.pdf

³ 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

⁴ European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Moderna dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021

⁵ 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

⁶ 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

sous forme de preprint (non revu par les pairs)⁷. Les données actualisées issues de l'essai de phase 3 portant sur plus de 40 000 participants suggèrent ainsi que l'efficacité du vaccin contre la Covid-19 est maintenue au moins jusqu'à 6 mois après la deuxième dose. À partir de décembre 2020, les participants appartenant au groupe placebo ont pu devenir éligibles à la vaccination selon les recommandations nationales et l'essai s'est poursuivi en ouvert à la suite de la levée de l'insu. Pendant la période en aveugle, 51% des participants de chaque groupe ont eu un suivi de 4 à 6 mois après la deuxième dose et 8% des receveurs de BNT162b2 et 6% des receveurs de placebo ont eu un suivi supérieur à 6 mois après la seconde dose. L'efficacité contre les formes symptomatiques de Covid-19 était de 91% [89,0-93,2] jusqu'à 6 mois de suivi parmi les participants non infectés antérieurement par le SARS-CoV-2. En fonction de l'âge, de la présence de comorbidités et du pays, l'efficacité vaccinale jusqu'à 6 mois de suivi sur les formes symptomatiques était comprise entre 86 et 100%, y compris dans le contexte de circulation majoritaire du variant Bêta en Afrique du Sud. Sur les 31 cas de formes sévères (critères FDA), 30 sont survenus dans le groupe placebo, soit une efficacité de 96,7% [80,3-99,9] contre les formes sévères. L'efficacité contre les formes symptomatiques était de 96,2% [93,3-98,1] entre 7 jours et 2 mois après la seconde dose, de 90,1% [86,6-92,9] entre 2 et 4 mois après la seconde dose et de 83,7% [74,7-89,9] entre 4 et 6 mois après la seconde dose. Malgré une tendance à la baisse progressive de l'efficacité du vaccin sur les formes symptomatiques (baisse d'environ 6% en moyenne tous les 2 mois), ces données suggèrent que l'efficacité du vaccin Comirnaty persiste pendant au moins 6 mois. Par ailleurs, cette étude ne fournit pas de données sur la persistance de l'immunogénicité à 6 mois, en particulier la persistance des titres d'anticorps neutralisants et les données initiales sur ce vaccin ne contenaient pas de résultats d'immunogénicité au-delà de 2 mois après la vaccination⁸.

Pour le vaccin Spikevax (mRNA-1273), des données actualisées à partir d'un essai de phase 1 ont montré la persistance de titres d'anticorps neutralisants élevés 6 mois après la primovaccination complète chez la plupart des participants, y compris les plus âgés⁹. En outre, dans une étude récente, le risque de Covid-19 a été comparé selon le taux d'anticorps neutralisant mesuré 4 semaines après la seconde dose à partir des données de l'essai de phase III COVE. L'efficacité du vaccin contre l'infection par le SARS-CoV-2 jusqu'à 100 jours après la vaccination a été estimée à 50,8% [-51,2-80,0] dans le groupe où les anticorps neutralisants n'étaient pas détectés, à 90,7% [86,7 ; 93,6] dans le groupe ayant des taux moyen d'anticorps neutralisant et à 96,1% [94,0-97,8] dans le groupe ayant un taux élevé d'anticorps neutralisant, par rapport au groupe placebo, suggérant que les taux d'anticorps neutralisant constituent un marqueur immunitaire pour déterminer l'efficacité¹⁰.

Concernant le vaccin Vaxzevria (ChAdOx1 nCoV-19), les données initiales ont montré l'induction d'une réponse en anticorps neutralisants mais ne comprenaient pas d'information quant à sa persistance au-delà de 2 mois après la vaccination¹¹. En outre, les titres d'anticorps neutralisants sont apparus plus élevés chez les sujets jeunes comparativement aux sujets âgés, mais sans incidence sur l'efficacité clinique dans cette population¹². Dans une étude récente conduite à partir de l'essai de phase 2/3 COV002 au Royaume-Uni, les analyses effectuées ont montré une corrélation positive entre d'une part les titres d'IgG anti-S, d'IgG anti-RBD et d'anticorps neutralisants 4 semaines après la seconde dose et d'autre part l'efficacité contre les formes symptomatiques de Covid-19, mais pas contre l'infection par le SARS-CoV-2¹³.

Enfin, pour le vaccin Covid-19 Janssen, les données initiales des essais de phase III ont montré la persistance de taux d'anticorps neutralisants pendant au moins 12 semaines, y compris chez les personnes âgées de 65 ans et

⁷ Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Six month safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.28.21261159>

⁸ Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® (BNT162b2) dans la stratégie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arm-comirnaty-bnt162b2

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>

¹⁰ Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott A, Fong Y, Benkeser DC, Deng W, *et al.* Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy trial [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.09.21261290>

¹¹ Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du Covid-19 Vaccine AstraZeneca®. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3235868/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-covid-19-vaccine-astrazeneca-dans-la-strategie

¹² Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0008/AC/SEESP du 1^{er} mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'efficacité du vaccin AstraZeneca chez les personnes âgées au vu des données préliminaires soumises au BMJ sur l'impact de la vaccination en Ecosse sur les hospitalisations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240288/fr/avis-n-2021-0008/ac/seesp-du-1er-mars-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-l-efficacite-du-vaccin-astrazeneca-chez-les-personnes-agees-au-vu-des-donnees-preliminaires-soumises-au-bmj-sur-l-impact-de-la-vaccination-en-ecosse-sur-les-hospitalisations

¹³ Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S, *et al.* Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.06.21.21258528>

plus¹⁴. À partir des données de phase I/II obtenues sur un échantillon de 20 personnes, une étude montre que les taux d'anticorps neutralisants après une seule dose du vaccin Covid-19 Janssen persiste pendant au moins 8 mois¹⁵. En outre, à partir des d'un échantillon de 8 participants de l'essai ENSEMBLE, une autre étude récente suggère qu'une seule dose de ce vaccin confère une activité neutralisante supérieure contre le variant Delta que contre le variant Bêta contre lequel l'efficacité avait été démontrée dans l'essai pivot¹⁶. Des données plus robustes sur la persistance de l'immunogénicité et de l'efficacité à plus long terme dans les essais de phase III ENSEMBLE (schéma à une dose) et ENSEMBLE 2 (schéma à 2 doses) sont attendues pour les prochaines semaines.

Des modélisations, basées sur la décroissance dans le temps des taux d'anticorps neutralisants dans les essais cliniques suggèrent d'ailleurs qu'une protection pourrait perdurer pendant encore plusieurs mois, voire plusieurs années lorsqu'il s'agit de la protection conférée contre les formes graves¹⁷. Les titres d'anticorps neutralisants pourraient toutefois être plus faibles et/ou décroître plus rapidement dans certaines populations¹⁸, notamment les personnes âgées^{19,20,21,22} et les personnes vulnérables^{23,24}. Néanmoins, les données suggérant une baisse de la réponse humorale au cours du temps ou dans certaines populations ne permettent pas, à elles seules, de conclure quant à une baisse de la protection contre la Covid-19 car d'autres mécanismes immunitaires peuvent contribuer à la protection^{25,26,27}. Le suivi de l'efficacité vaccinale dans le temps (en vie réelle et dans les essais cliniques) est donc indispensable pour identifier d'éventuelles baisse de la protection conférée par la vaccination.

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin Covid-19 Janssen. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242795/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-covid-19-janssen

¹⁵ Barouch DH, Stephenson KE, Sadoff J, Yu J, Chang A, Gebre M, et al. Durable humoral and cellular immune responses 8 months after Ad26.COVS.2.S vaccination [letter]. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2108829>

¹⁶ Jongeneelen M, Kaszas K, Veldman D, Huizingh J, van der Vlugt R, Schouten T, et al. Ad26.COVS.2.S elicited neutralizing activity against Delta and other SARS-CoV-2 variants of concern [preprint]. *bioRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.01.450707>

¹⁷ 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>

¹⁸ Ninety-fourth SAGE meeting on COVID-19, 22 July 2021.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1010057/SAGE_94_minutes.pdf

¹⁹ Anna F, Pinaud L, Attia M, Schaeffer L, Mathieu P, Le Dastumer B, Kariger E, Hocqueloux L, Prazuck T, Gallais F, Fafi-Kremer S, Ungeheuer MN, van der Werf S, Buchrieser J, Schwartz O, Charneau P, Fontanet A. BNT162b2-elicited neutralization against the delta variant among the elderly (submitted)

²⁰ Demaret J, Corroyer-Simovic B, Alidjinou EK, Goffard A, Trauet J, Miczek S, et al. Antibody and T cell memory immune response after two doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in older adults with and without prior SARS-CoV-2 infection [preprint]. *bioRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.08.451426>

²¹ Müller L, Andréa M, Moskorz W, Drexler I, Walotka L, Grothmann R, et al. Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination. *Clin Infect Dis* 2021:ciab381. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab381>

²² Abe KT, Hu Q, Mozafarihashjin M, Samson R, Manguiat K, Robinson A, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 variants in vaccinated Ontario long-term care home residents and workers [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.06.21261721>

²³ Hadjadj J, Planas D, Ouedrani A, Buffier S, Delage L, Nguyen Y, et al. Immunogenicity of BNT162b2 vaccine against the Alpha and Delta variants in immunocompromised patients [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.08.21261766>

²⁴ Ramanathan M, Murugesan K, Yang LM, Costales C, Bulterys PL, Schroers-Martin J, et al. Cell-mediated and humoral immune response to 2-dose SARS-CoV2 mRNA vaccination in immunocompromised patient population [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.21.21260921>

²⁵ Haute Autorité de Santé. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221567/fr/aspects-immunologiques-et-virologiques-de-l-infection-par-le-sars-cov-2

²⁶ Madelon N, Lauper K, Breville G, Royo IS, Goldstein R, Andrey DO, et al. Patients treated with anti-CD20 therapy can mount robust T cell responses to mRNA-based COVID-19 vaccines [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.21.21260928>

²⁷ Oberhardt V, Luxenburger H, Kemming J, Schulien I, Ciminski K, Giese S, et al. Rapid and stable mobilization of CD8+ T cells by SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Nature* 2021. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03841-4>

Les données d'efficacité à long terme dans les essais cliniques sont encore très limitées et ne renseignent pas à ce jour sur la protection conférée contre le variant Delta. Les données récemment rendues publiques pour le vaccin Comirnaty (BNT162b2) montrent de façon robuste que l'efficacité persiste pendant au moins 6 mois, en particulier contre les formes sévères (EV=96,7% [80,3-99,9]), malgré une tendance à la baisse progressive de l'efficacité du vaccin dans le temps contre les formes symptomatiques (baisse d'environ 6% en moyenne tous les 2 mois).

Par ailleurs, 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. En outre, des données récentes obtenues à partir des essais randomisés initiaux avec les vaccins Spikevax et Vaxzevria suggèrent que le titre d'anticorps neutralisants est un paramètre important, des titres plus faibles ou indétectables après la primovaccination complète étant associés à une protection plus faible. La durée de persistance des anticorps neutralisants post-vaccination n'est pas connue à ce jour pour tous les vaccins contre la Covid-19, des données récentes ont montré la persistance de taux élevés pendant au moins 6 mois pour le vaccin Spikevax (mRNA-1273), y compris chez les personnes âgées, mais des données portant sur une période plus longue sont nécessaires.

Des modélisations, basées sur la décroissance dans le temps des taux d'anticorps neutralisants suggèrent d'ailleurs qu'une protection pourrait perdurer plusieurs mois au-delà de ce délai de 6 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 certaines personnes vulnérables. Néanmoins, les données suggérant une baisse de la réponse humorale au cours du temps ou dans certaines populations ne permettent pas, à elles seules, de conclure quant à une baisse de la protection contre la Covid-19. Le suivi de l'efficacité vaccinale dans le temps (en vie réelle et dans les essais cliniques) est donc indispensable pour identifier d'éventuelles baisses de la protection conférée par la vaccination.

Suivi des échecs vaccinaux et du statut vaccinal des nouveaux cas de Covid-19

En France (données ANSM – 27 décembre 2020 – 12 août 2021) :

Le suivi individuel des cas d'échecs vaccinaux relève de la pharmacovigilance. En France, il suit le circuit des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) en lien avec les ARS. Un échec de vaccination contre la Covid-19 est défini comme une infection symptomatique au SARS-CoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire ou par test antigénique survenant chez des personnes ayant reçu une primovaccination complète. Les cas d'échecs vaccinaux dits « graves » sont les échecs vaccinaux ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital ou ayant conduit au décès, ainsi que les hospitalisations qui ne sont pas dues à la surveillance en lien avec des comorbidités sans signes d'aggravation de la maladie. Les échecs graves sont signalés par le professionnel prenant en charge le cas ou par l'utilisateur aux CRPV pour enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)²⁸. L'ANSM a réalisé une analyse des cas d'échecs vaccinaux enregistrés dans la BNPV depuis la 1^{ère} commercialisation des vaccins au 13 août 2021. Ces données ne sont pas exhaustives et sont affectées par la sous-notification. Elles ne doivent donc pas être interprétées comme des données d'incidence mais comme un échantillon permettant d'appréhender les caractéristiques des échecs vaccinaux. Jusqu'au 13 août 2021, 479 cas d'échecs vaccinaux graves ont été signalés, dont 422 cas liés au vaccin Comirnaty (Pfizer/BioNTech), 16 cas liés au vaccin Spikevax (Moderna), 29 cas liés au vaccin Vaxzevria (AstraZeneca) et 12 cas liés au vaccin Covid-19 Janssen. L'ANSM a effectué une analyse descriptive des 422 cas d'échecs vaccinaux graves liés au vaccin Comirnaty. **La majorité des personnes sont âgées de 85 ans et plus (52%).** Parmi ces personnes, 162 ont été hospitalisés (38%) et 107 sont décédés (25%). **La majorité des décès sont signalés chez des personnes de 85 ans et plus (72%). La présence d'une ou plusieurs comorbidités (facteurs de risque de Covid-19 grave) est mentionnée pour 279 personnes (66%), majoritairement âgées de 85 ans et plus.** La notion d'immunodépression / prise d'un traitement immunosuppresseur a été retrouvée dans le narratif de 35 patients dont 28 (80%) âgés de 65 ans et plus. **Le délai médian de survenue de la Covid-19 après la vaccination est de 54 jours (n=388, extrêmes : 14-176 jours) pour les personnes vaccinées avec deux doses, de 21 jours (extrêmes : 13-52) pour les 9 personnes qui n'avaient bénéficié que d'une seule**

²⁸ Centre de crise sanitaire, Santé publique France, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19. Version du 26 mai 2021. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2021. https://www.iledefrance.ars.sante.fr/system/files/2021-06/MSante-DGS_2021-05-26_MinSante_2021-071_Guide-investigation_echecs-vaccinaux.pdf

dose (antécédent d'infection par la Covid-19) et de 68 jours (extrêmes : 29-105) pour les 4 personnes ayant bénéficié d'un schéma à 3 doses. **Moins de 5% des échecs vaccinaux sont signalés après 5 mois ou plus après la vaccination, suggérant ainsi qu'à ce jour, les échecs vaccinaux concernent surtout des personnes qui n'ont pas bien répondu à la vaccination et non des personnes qui ont perdu leur protection au cours du temps.** Le variant le plus fréquemment identifié chez les patients pour lesquels l'information est disponible (242/422) est le variant Alpha (63%, 152/242) tandis que le variant Delta était retrouvé dans 17% des cas (40/242).

En parallèle, depuis fin juillet, la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) exploite les données pseudonymisées issues des trois principales bases de données sur la crise Covid-19 : SI-VIC (hospitalisation), SI-DEP (dépistage) et VAC-SI (vaccination). Elle réalise ainsi chaque semaine des croisements entre ces bases et notamment un suivi selon le statut vaccinal des personnes testées positives au Covid-19 et des personnes hospitalisées. À partir d'une extraction effectuée le 17 août 2021, la DREES a exploité les données portant sur la période du 2 au 8 août 2021²⁹. Il apparaît que le taux de tests RT-PCR positifs symptomatiques (rapport entre le nombre de tests RT-PCR positifs symptomatiques et le nombre d'habitants) est 8,8 fois plus élevé parmi les personnes non-vaccinées (178 pour 100 000 habitants) que parmi les personnes complètement vaccinées (20 pour 100 000 habitants). **Le taux d'admissions en soins critiques par million d'habitants est 13,6 fois plus élevé parmi les personnes non vaccinées que parmi les vaccinés (36,7 versus 2,7 par million d'habitants). Entre le 2 et le 8 août 2021, 86% des admissions en soins critiques et 81% des admissions en hospitalisation conventionnelle sont le fait de personnes non-vaccinées, alors que les patients complètement vaccinés en représentent respectivement 8% et 13%³⁰. Pour les décès, ces proportions s'élèvent à 80% pour les personnes non vaccinées et 16% pour les personnes complètement vaccinées.**

Au niveau international :

En Israël, une étude récente a été conduite à partir d'une cohorte rétrospective de 152 patients qui ont développé une infection à Covid-19 plus de 7 jours après la deuxième dose de vaccin BNT162b2 (Comirnaty) entre le 20 janvier et le 18 avril (avant l'émergence du variant Delta) et ont dû être hospitalisés, soit environ la moitié des échecs vaccinaux graves qui avaient été recensés en Israël³¹. Une évolution clinique défavorable a été observée chez 38 patients dont 34 sont décédés, soit un taux de mortalité de 22% (34/152), similaire à celui des sujets non vaccinés hospitalisés pour Covid-19. La cohorte était notamment caractérisée par un taux élevé de comorbidités prédisposant aux formes sévères de Covid-19, dont l'hypertension (108 ; 71%), le diabète (73 ; 48%), l'insuffisance cardiaque congestive (41 ; 27%), les maladies rénales et pulmonaires chroniques (37 ; 24% chacun), la démence (29 ; 19%) et le cancer (36 ; 24%), et seuls six (4%) ne présentaient aucune comorbidité. Soixante des patients (40%) étaient immunodéprimés. Une charge virale plus élevée était associée à un risque significatif de forme grave. **Dans cette étude, la grande majorité de ces cas d'échecs vaccinaux hospitalisés étaient atteints de comorbidités ou étaient immunodéprimés.**

Dans une autre étude israélienne a porté sur les échecs vaccinaux survenus entre le 20 janvier et le 28 avril au sein du personnel de santé³². Les soignants symptomatiques (symptômes légers compris) et ceux ayant été exposés à un risque d'infection ont été testés par RT-PCR et des analyses sérologiques ont été réalisées. Sur 11 453 soignants complètement vaccinés, 1497 soit 13% des soignants ont réalisé une RT-PCR au cours de l'étude et 39 cas d'infection par le SARS-CoV-2 ont été identifiés. L'infection était due au variant Alpha pour 85% des échantillons testés. Les données ont montré que les titres d'anticorps neutralisants mesurés au cours de la semaine précédant l'infection (y compris le jour du diagnostic) étaient plus faibles chez les cas d'échecs vaccinaux que chez les contrôles non infectés (ratio cas/contrôle de 0,36 [0,17 ; 0 ; 79]). En outre, chez les personnes infectées, des titres en anticorps neutralisants péri-infection plus élevés ont été associés à une charge virale plus faible. Les chercheurs précisent que si la plupart des échecs vaccinaux était des cas d'infection légère ou asymptomatique, 19% des cas ont présenté des symptômes persistants pendant plus de 6 semaines. Aucun cas

²⁹ Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Début août, huit fois moins de tests positifs et onze fois moins d'entrées en soins critiques parmi les personnes complètement vaccinées par rapport aux non-vaccinées. Exploitation des appariements entre les bases SI-VIC, SI-DEP et VAC-SI jusqu'au 8 août 2021, 20 août 2021. Paris: DREES; 2021. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communiquede-presse/debut-aout-huit-fois-moins-de-tests-positifs-et-onze-fois-moins-dentrees-en>

³⁰ La somme des proportions ne fait pas 100% du fait que certaines personnes sont partiellement vaccinées.

³¹ Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Neshet L, Stein M, *et al.* BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect* 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.036>

³² Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, *et al.* Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2109072>

de transmission secondaire n'a été documenté. **Dans cette étude, les auteurs ont observé que la survenue d'infection par le SARS-CoV-2 (symptomatique ou non) était significativement corrélée négativement aux titres d'anticorps neutralisants présents dans la semaine précédant l'infection.**

Aux États-Unis, dans un bulletin épidémiologique hebdomadaire publié début août, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) américains font état d'un cluster de cas de Covid-19 survenus en lien avec de grands événements publics organisés en juillet 2021 dans une ville du Massachusetts³³. Un total de 469 cas de Covid-19 a été identifié parmi les résidents du Massachusetts dont 346 (74%) sont survenus chez des personnes entièrement vaccinées avec Comirnaty, Spikevax ou le vaccin Covid-19 Janssen. Les auteurs précisent qu'à cette période, la couverture vaccinale des personnes éligibles résidant dans le Massachusetts était de 69%. Le séquençage génomique des échantillons provenant de 133 patients a permis d'identifier le variant Delta chez 119 cas (89%). Dans l'ensemble, 274 (79%) des patients vaccinés présentant une infection post-vaccinale étaient symptomatiques. Parmi les cinq patients qui ont été hospitalisés, quatre étaient entièrement vaccinés et aucun décès n'a été signalé. La charge virale des personnes complètement vaccinée était similaire à celle des personnes non vaccinées, non entièrement vaccinées ou dont le statut vaccinal était inconnu.

Dans une autre étude réalisée dans le Wisconsin, la charge virale a été comparée dans les échantillons positifs provenant de personnes ayant déclaré leur statut vaccinal et la date de leur dernière vaccination, au cours d'une période où le variant delta est devenu prédominant³⁴. Dans cette étude, **les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence de charges virales entre les personnes vaccinées et non vaccinées, suggérant ainsi que les personnes vaccinées infectées par le variant delta sont susceptibles de transmettre le virus à d'autres personnes.** Dans une autre étude récente conduite aux États-Unis à partir d'une cohorte de patients hospitalisés pour une infection due au variant Delta, les auteurs ont comparé la réponse immunitaire et la charge virale des personnes vaccinées et non vaccinées³⁵. **La charge virale était similaire entre les groupes vaccinés et non vaccinés au moment du diagnostic, mais les charges virales ont diminué plus rapidement chez les individus vaccinés.** Ces résultats pourraient avoir pour corollaire une excrétion moins longue du virus et donc s'accompagner d'une **moindre transmissibilité du virus chez les vaccinés.**

Le suivi régulier des personnes ayant un test positif pour le SARS-CoV-2 et des personnes hospitalisées selon le statut vaccinal en France met en évidence l'impact majeur de la vaccination sur la réduction du nombre de tests positifs et d'entrées à l'hôpital. La surveillance des échecs vaccinaux confirme que si aucun des vaccins proposés à ce jour en France n'est efficace à 100%, la vaccination diminue fortement le nombre de cas de Covid-19, et le nombre d'hospitalisations. À ce jour, les données françaises et internationales sur les infections post-vaccinales n'ont pas mis en évidence de différence nette dans la survenue des échecs vaccinaux selon le délai depuis la primovaccination complète ou le type de vaccin utilisé. En France, la majorité des échecs vaccinaux graves sont signalés chez des personnes âgées de 85 ans et plus et la présence d'une ou plusieurs comorbidités (facteurs de risque de Covid-19 grave) est mentionnée dans deux tiers des cas d'échecs vaccinaux. La période d'analyse (décembre 2020 à août 2021) explique que le variant delta n'ait été identifié que dans 17% des cas.

Ces données rappellent que la vaccination n'empêche pas complètement l'infection ni la transmission et que des clusters de cas de Covid-19 peuvent survenir y compris au sein d'une population où la couverture vaccinale est élevée. Ainsi, dans le contexte de prédominance du variant delta, les données américaines indiquent que, parmi les patients hospitalisés pour Covid-19, si la charge virale des patients vaccinés baisse plus rapidement que celle des non vaccinés (traduisant une moindre transmissibilité probable), elle est néanmoins similaire au moment du diagnostic.

En période de circulation du Covid-19, le respect des gestes barrières demeure donc essentiel, y compris chez les personnes vaccinées et en particulier au contact des personnes à risque de formes graves.

³³ Brown CM, Vostok J, Johnson H, Burns M, Gharpure R, Sami S, *et al.* Outbreak of SARS-CoV-2 infections, including covid-19 vaccine breakthrough infections, associated with large public gatherings - Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(31):1059-62. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7031e2>

³⁴ Riemersma KK, Grogan BE, Kita-Yarbro A, Halfmann P, Kocharian A, Florek KR, *et al.* Shedding of infectious SARS-CoV-2 despite vaccination when the Delta variant is prevalent - Wisconsin, July 2021 [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.07.31.21261387>

³⁵ Chia PY, Xiang Ong SW, Chiew CJ, Ang LW, Chavatte JM, Mak TM, *et al.* Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261295>

Suivi de l'efficacité vaccinale dans le temps dans les études observationnelles en vie réelle

En France :

L'efficacité vaccinale fait l'objet d'un suivi renforcé par Santé publique France à partir des données issues des trois principales bases de données sur la crise Covid-19 : SI-VIC (hospitalisation), SI-DEP (dépistage) et VAC-SI (vaccination). Dans un rapport mis en ligne début juillet, l'efficacité vaccinale sur les formes symptomatiques de Covid-19 a été estimée à 84,2% [83,1-85,3] chez les personnes âgées de 50 ans et plus sur la période allant du 18 janvier au 23 mai 2021. L'efficacité après une primovaccination complète variait légèrement et de façon non significative en fonction de l'âge : 86,1% [84,7-87,4] chez les 50-74 ans et 81,8% [80,1-83,4] chez les 75 ans et plus. Une meilleure efficacité vaccinale (EV) sur les formes symptomatiques contre le variant Alpha (EV=85,1% [84,0-86,2]) a été constatée en comparaison avec les variants Bêta et Gamma (EV= 66,9% [58,8-73,3]), tous vaccins confondus et quel que soit le nombre de doses³⁶. De nouvelles analyses portant sur une période plus récente seront réalisées dans les prochaines semaines par Santé publique France. Ces analyses permettront de suivre au cours du temps l'efficacité vaccinale selon l'âge des personnes, le schéma de vaccination, le délai depuis la primovaccination et selon le type de variants.

L'Institut Pasteur, en collaboration avec la Caisse nationale de l'Assurance Maladie, l'institut Ipsos et Santé publique France a lancé l'étude ComCor, une étude cas-témoins à l'échelle nationale qui analyse les facteurs sociodémographiques, comportements et pratiques associés à l'infection par le SARS-CoV-2. Les témoins étaient des adultes non infectés issus d'un panel représentatif national apparié aux cas par âge, sexe, région, densité de population et semaine civile. Des résultats ont été publiés dans le *Lancet Regional Health* le 14 juillet 2021³⁷. A partir de données recueillies par questionnaire, les chercheurs ont évalué l'efficacité des vaccins à ARNm contre les formes symptomatiques de l'infection par le SARS-CoV-2, qu'il s'agisse du virus d'origine ou des variants Alpha et Bêta. L'analyse a inclus 7 288 personnes infectées par la souche d'origine, 31 313 personnes infectées par le variant Alpha, 2 550 personnes infectées par le variant Bêta et 3 644 témoins non infectés entre le 14 février et 3 mai 2021. **Les informations analysées montrent que la primovaccination complète confère une protection de 88% [81-92] contre la souche d'origine du virus, de 86% [81-90] contre le variant Alpha et de 77% [71-90] contre le variant Bêta.** Aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence selon l'âge, le sexe ou l'exposition professionnelle. **Une actualisation de ces analyses (données en attente de publication transmises à la HAS par les auteurs) montre une efficacité plus faible sur les formes symptomatiques de Covid-19 dues au variant Delta sur la période du 9 juin au 30 juillet 2021, y compris chez les personnes qui ont reçu une primovaccination complète avec un vaccin à ARNm (EV=69% [64-74]) ou présentant un schéma de vaccination hétérologue à deux doses (EV=66% [42-80])³⁸.**

À partir des données d'une cohorte rétrospective conduite chez des résidents d'établissements de soins de longue durée de l'Est de la France entre le 15 janvier et le 19 mai 2021, les auteurs ont étudié le risque d'infection par le variant Bêta sur SARS-CoV-2 selon le statut vaccinal. Au total, 5 établissements ont été inclus dans l'étude soit 378 personnes (âge médian de 89 ans)³⁹. Deux épidémies de B.1.351 ont eu lieu au sein des établissements au cours de la période d'étude où plus de 70% des résidents avaient reçu deux doses de vaccin à ARNm BNT162b2. Onze cas de maladie grave et six décès ont été enregistrés parmi ceux qui avaient reçu deux doses. L'efficacité du vaccin sept jours après la deuxième dose de vaccin était de 49% [14-69] contre l'infection contre le variant Bêta et de 86% [67-94] contre les formes graves de Covid-19 liées à ce variant. **Ces données montrent l'importance de maintenir la surveillance du SARS-CoV-2 dans les établissements hébergeant des personnes à risque élevé de formes graves.**

En outre, l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques de Covid-19 a été évaluée dans une étude conduite dans huit pays européens dont la France chez des adultes âgés de ≥ 65 ans à partir d'un schéma cas

³⁶ 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>

³⁷ Charmet T, Schaeffer L, Grant R, Galmiche S, Chény O, von Platen C, *et al.* Impact of original, B.1.1.7, and B.1.351/P.1 SARS-CoV-2 lineages on vaccine effectiveness of two doses of COVID-19 mRNA vaccines: results from a nationwide case-control study in France. *Lancet Reg Health Eur* 2021;8:100171. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100171>

³⁸ Actualisation des analyses de Charmet *et al.* *Lancet Regional Health Europe* au variant delta, période du 9 juin au 30 juillet 2021

³⁹ Lefèvre B, Tondeur L, Madec Y, Grant R, Lina B, van der Werf S, *et al.* Impact of B.1.351 (beta) SARS-CoV-2 variant on BNT162b2 mRNA vaccine effectiveness in long-term care facilities of eastern France: a retrospective cohort study [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.28.21261285>

témoins à test-négatif (I-MOVE-COVID-19)⁴⁰. Les résultats de l'analyse principale portant sur 592 cas et 4 372 témoins ont été mis en ligne le 22 juillet 2021. L'efficacité vaccinale a été estimée à 89% [79-94] pour une vaccination complète quel que soit le vaccin, en particulier après 2 doses de Comirnaty (EV=87% [74-93]). La taille limitée de l'échantillon n'a pas permis d'évaluer l'efficacité après une primovaccination complète avec Vaxzevria, Janssen et Spikevax.

Au niveau international :

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) réalise un suivi actualisé des études observationnelles internationales sur la vaccination contre la Covid-19 et a recensé 302 études publiées au 16 août 2021⁴¹. Dans une revue systématique de la littérature récente portant sur 30 études conduites au premier semestre 2021 et ayant examiné l'efficacité vaccinale en vie réelle contre les infections symptomatiques et/ou asymptomatiques, Harder et al. ont identifié que chez les personnes complètement primovaccinées, l'efficacité vaccinale contre les infections symptomatiques et asymptomatiques était de 80-90% dans presque toutes les études et concluent que les personnes entièrement vaccinées sont donc moins susceptibles d'être infectées et de contribuer à la transmission⁴². Ces études ont également permis de confirmer la très bonne protection conférée par la vaccination contre les formes sévères de Covid-19, et ce, quels que soient les vaccins utilisés. Dans la suite de son avis du 15 juillet 2021 précité, la Haute Autorité de Santé a poursuivi sa veille sur les données d'efficacité en vie réelle disponible, avec un focus particulier sur les études récentes portant sur le variant Delta, devenu prédominant dans la plupart des régions du monde et notamment en France (Tableau 1).

- Sheikh *et al.*, 14 juin 2021 : Dans cette étude observationnelle, réalisée à partir de la plate-forme de surveillance de COVID-19 (EAVE II) en Ecosse qui comprend les données de santé de 5,4 millions de personnes (environ 99% de la population écossaise), les auteurs ont analysé spécifiquement l'efficacité en vie réelle de la vaccination sur le risque d'hospitalisation (dans les 14 jours suivant un test positif) parmi les cas porteurs du variant Delta et, à partir d'une étude cas-témoins à test négatif, l'efficacité de la vaccination sur le risque d'infection⁴³. Cette analyse a été basée sur toutes les personnes qui ont effectué un test RT-PCR pour le SARS-CoV-2 au cours de la période d'étude. Les personnes testées pendant un séjour à l'hôpital à partir du troisième jour n'ont pas été incluses. La période d'étude était du 1er avril au 6 juin 2021. La proportion des cas positifs parmi les individus vaccinés au moment du test sur écouvillon a été comparée à celle chez les individus non vaccinés au moment du test, en ajustant sur l'âge, le sexe, le score de déprivation sociale, la date du test et le nombre de tests antérieurs réalisés. Au total, 19 543 infections confirmées par le SARS-CoV-2 au cours de la période d'étude ont été considérées, dont 377 ont été admises à l'hôpital pour le COVID-19 ; 7723 (39,5%) de ces cas et 134 (35,5%) admissions à l'hôpital qui impliquaient le variant Delta. **L'efficacité contre l'infection confirmée au moins 14 jours après la deuxième dose du BNT162b2 est estimée à 79% [75-82] contre le variant Delta et à 92% [90-93] contre les autres variants, en particulier Alpha. La protection conférée par le vaccin ChAdOx1 nCoV-19, bien qu'importante était réduite : 60% [53-66]) pour les cas positifs de variant Delta contre 73% [66-78] pour les cas liés aux autres variants, en particulier Alpha.** Les données de séquençage de l'Écosse ont montré que, pour la période du 1er avril au 28 mai 2021 (dernière date jusqu'à laquelle les données étaient disponibles), 97% des cas positifs au gène S séquencés en Écosse étaient dus au variant Delta et que 99% des variants Delta étaient positifs au gène S. Les effectifs étaient insuffisants pour comparer l'efficacité des vaccins contre les hospitalisations. Ainsi, les deux vaccins étudiés, Vaxzevria et Comirnaty, apparaissent efficaces pour réduire le risque d'infection par le SARS-CoV-2, symptomatique ou non, chez les personnes infectées par le variant Delta, mais ces effets sur l'infection semblaient être diminués par rapport aux personnes infectées par le variant Alpha.

⁴⁰ Kissling E, Hooiveld M, Sandonis Martín V, Martínez-Baz I, William N, Vilcu AM, *et al.* Vaccine effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 infection in adults aged 65 years and older in primary care: I-MOVE-COVID-19 project, Europe, december 2020 to may 2021. *Euro Surveill* 2021;26(29):2100670. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2021.26.29.2100670>

⁴¹ 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>

⁴² Harder T, Koch J, Vygen-Bonnet S, Külper-Schiek W, Pilic A, Reda S, *et al.* Efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection: interim results of a living systematic review, 1 January to 14 May 2021. *Euro Surveill* 2021;26(28):2100563. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2021.26.28.2100563>

⁴³ 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)

- Nasreen *et al.*, 28 juin 2021 : Cette étude conduite au Canada a pour objectif d'estimer l'efficacité des vaccins BNT162b2, mRNA-1273 et ChAdOx1 nCoV-19 contre les formes symptomatiques de Covid-19 causées par le SARS-CoV-2 et ses variants préoccupants (COV). Les données concernant des infections par le SARS-CoV-2 détectée par RT-PCR ont été recueillies à partir du système d'information des laboratoires de l'Ontario (OLIS) et celles sur le statut vaccinal à partir de la plateforme de suivi COVaxON⁴⁴. Entre décembre 2020 et fin mai 2021, **l'efficacité contre les formes symptomatiques dues au variant Delta était de 87% [64-95] après une primovaccination complète avec BNT162b2** et atteignait des niveaux comparables à ceux de la protection contre les variants Alpha (89% [86-91]) et Bêta/Gamma (84% [69-92]). Les effectifs étaient insuffisants pour évaluer l'efficacité après 2 doses des vaccins mRNA-1273 et ChAdOx1 nCoV-19 contre les différents variants. Cette étude suggère qu'après une primovaccination complète, le vaccin BNT162b2 apporterait une protection similaire contre les différents variants.

- Thiruvengadam *et al.*, 16 juillet 2021 : L'objectif de cette étude cas-témoins à test négatif était d'évaluer l'efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (Covishield) pendant la vague survenue en Inde en lien avec l'émergence du variant Delta entre le 1^{er} avril et le 31 mai 2021. Les auteurs ont étudié l'activité neutralisante, les réponses cellulaires dirigées contre le variant Delta et l'efficacité contre l'infection et contre les formes graves de Covid-19 en ajustant sur l'âge, le genre et le risque d'exposition au SARS-CoV-2, ainsi que⁴⁵. **L'efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contre l'infection par le SARS-CoV-2 a été estimée à 63,1% [51,5-72,1], à une période où le variant Delta est retrouvé dans 90% de la population infectée. L'efficacité contre les formes modérées/sévères était de 81,5% (9,9-99,0).**

- Ministère de la santé israélien, 18 juillet 2021 : Une actualisation des analyses a été réalisée⁴⁶ en s'appuyant sur la méthodologie utilisée dans l'article de Haas *et al.*⁴⁷ publié en mai 2021 dans le *Lancet*. L'étude de Haas *et al.* est une étude observationnelle écologique qui a pour objectif d'évaluer l'impact de la vaccination plusieurs mois après sa large introduction en population générale en Israël chez les plus de 16 ans. L'étude repose sur les données du ministère de la Santé provenant de 4 grandes organisations de soins de santé d'Israël. Dans cette étude portant uniquement chez des individus de 16 ans ou plus, n'ayant pas présenté un test RT-PCR du SARS-CoV-2 positif, l'efficacité a été mesurée après ajustement sur la classe d'âge, le sexe, et la semaine calendaire. Dans l'analyse actualisée portant sur la période du 20 juin au 17 juillet 2021 (où le variant Delta est largement prédominant), les auteurs estiment **l'efficacité du vaccin Comirnaty à 88,0% [78,9-93,2] contre les hospitalisations, à 91,4% [82,5-95,7] contre les formes sévères et à 40,5% [8,7-61,2] contre les formes symptomatiques. Sur la même période, l'efficacité du vaccin Comirnaty contre l'infection par le SARS-CoV-2, symptomatique ou non, était de 39,0% [9,0-59,0]. En outre, plus la vaccination est ancienne (e.g. janvier, février), moins l'efficacité semble élevée contre les formes symptomatiques. Cette moindre protection n'est pas observée seulement chez les personnes âgées, mais ces dernières sont les plus affectées.** L'intérêt de cette étude, bien qu'écologique, est d'estimer l'impact de la vaccination de masse après deux doses de vaccin. Cependant, en l'absence d'un dépistage systématique des infections, il est probable qu'une partie des infections asymptomatiques n'ait pas été détectée dans le cadre du dépistage mis en œuvre au sein de la population israélienne. Les symptômes rapportés n'étaient pas confirmés médicalement ; les symptômes légers à modérés pouvaient donc ne pas être rapportés au moment du dépistage ou apparaître secondairement. De plus, il ne peut être écarté un éventuel biais lié à un dépistage différentiel entre les individus vaccinés et les individus non vaccinés ou encore à l'application différentielle des mesures barrières entre les personnes vaccinées et non vaccinées. **Ainsi, ces données actualisées confirment la protection conférée par le vaccin Comirnaty sur les hospitalisations et les formes sévères mais montreraient une moindre efficacité sur les infections et les**

⁴⁴ Nasreen S, Chung H, He S, Brown KA, Gubbay JB, Buchan SA, *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.06.28.21259420>

⁴⁵ Thiruvengadam R, Awasthi A, Medigeshi G, Bhattacharya S, Mani S, Sivasubbu S, *et al.* Cellular immune responses are preserved and may contribute to ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine effectiveness against infection due to SARS-CoV-2 B.1-617-2 delta variant despite reduced virus neutralisation [preprint]. SSRN 2021. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3884946>

⁴⁶ Ministry of Health. Benefits of the vaccine: according to the result and date of the vaccine 20.6.21-17.7.21. Discussion from 20.07.21. Jerusalem: MoH; 2021. https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_two-dose-vaccination-data.pdf

⁴⁷ Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, *et al.* Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021;397(10287):1819-29. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00947-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00947-8)

formes symptomatiques dues aux variant Delta chez les personnes vaccinées début 2021, suggérant un déclin significatif de l'immunité au cours du temps et une moindre efficacité contre le variant Delta. Ces données d'efficacité doivent être interprétées avec précaution au vu des limites citées ci-dessus et nécessitent d'être confirmées.

- Lopez Bernal *et al.*, 21 juillet 2021 : Dans cette étude cas-témoins à test négatif conduite en Angleterre jusqu'au 16 mai 2021, les auteurs ont évalué l'efficacité de la vaccination contre les formes symptomatiques de Covid-19 liées aux variants Delta et Alpha sur la période où le variant Delta a commencé à circuler⁴⁸. **Avec le vaccin BNT162b2, l'efficacité vaccinale après deux doses était de 88,0% [85,3-90,1] contre les formes symptomatiques liées au variant Delta** et de 93,7% [91,6-95,3] contre celles liées au variant Alpha. **Avec le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria), l'efficacité après de deux doses était de 67,0% [61,3-71,8] contre les formes symptomatiques liées au variant Delta** et de 74,5% [68,4-79,4] contre celles liées au variant Alpha. L'efficacité contre les formes symptomatiques après une seule dose de vaccin (Comirnaty ou Vaxzevria) était nettement plus faible chez les personnes présentant le variant Delta (EV=30,7% [25,2- 35,7]) que chez celles présentant le variant Alpha (EV=48,7% [45,5-51,7]). Les auteurs concluent ainsi à de légères différences dans l'efficacité des vaccins contre le variant Delta par rapport au variant Alpha après une primovaccination complète, et à une efficacité insuffisante après une seule dose, quel que soit le vaccin utilisé (Comirnaty ou Vaxzevria).

- Pramod *et al.*, le 22 juillet : L'objectif cette étude cas-témoins à test négatif réalisée en Inde est d'évaluer l'efficacité vaccinale (EV) contre l'infection par le SARS-CoV-2 du vaccin Covishield (ChAdOx1 nCoV-19) entre le 1er mars et le 31 mai 2021⁴⁹. Pendant cette période, où plus de 70% des cas à Pondichéry ont été causés par le variant Delta, les soignants d'une institution de cette région d'Inde ont été testés par RT-PCR et séparés en deux groupes selon leur statut vaccinal. **L'efficacité vaccinale contre l'infection après deux doses de vaccin Covishield était de 54% [27-71]. En analysant uniquement les cas modérément graves nécessitant une oxygénothérapie, l'efficacité vaccinale après une ou deux doses de vaccin était de 95% [44% à 100%]**. Les auteurs concluent que la vaccination par Covishield a été efficace pour réduire de moitié la fréquence des infections à SARS-CoV-2 et a un effet encore plus important sur la prévention des formes plus grave de cette maladie.

- Mizrahi *et al.*, 31 juillet 2021 : Dans cette étude rétrospective, les auteurs ont comparé l'incidence des infections post-vaccinales de Covid-19 selon le délai depuis la vaccination, dans un contexte où le variant Delta est devenu prédominant en Israël en juin 2021⁵⁰. A partir des données disponibles dans la base de données d'une organisation de soins en Israël *Maccabi Healthcare Services* (MHS) qui concerne près de 2,5 millions d'affiliés, les auteurs ont modélisé l'incidence des infections post-vaccinales selon le délai depuis la vaccination, en ajustant sur l'âge, le genre, le lieu de résidence, l'indice de masse corporelle et le statut socioéconomique. Le risque d'infection était significativement plus élevé pour les personnes vaccinées tôt que pour celles vaccinées plus tard : en comparaison avec les personnes primovaccinées en mars/avril, les personnes primovaccinées en janvier/février avaient un risque d'infection post-vaccinale plus élevé (OR=1,53 [1,40-1,68]), y compris les personnes âgées de 60 ans et plus OR=1,54 [1,03-2,32]. Le risque d'infection symptomatique et le risque de formes graves de Covid-19 n'ont pas été analysés dans cette étude. **Cette étude montre que le risque d'infection post-vaccinale due au variant Delta en Israël est plus élevé en juin-juillet chez les personnes vaccinées en janvier/février que chez celles vaccinées en mars/avril et donc que l'efficacité vis-à-vis du variant Delta diminue avec le temps.**

- Israël *et al.*, 3 août 2021 : Dans cette étude, l'objectif de Israël *et al.* était de déterminer si le temps écoulé depuis la deuxième injection du vaccin à ARNm BNT162b2 est associé de manière significative à un risque d'infection

⁴⁸ Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, *et al.* Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. *N Engl J Med* 2021;385(7):585-94. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108891>

⁴⁹ Pramod S, Govindan D, Ramasubramani P, Kar SS, Aggarwal R, Manoharan N, *et al.* Effectiveness of Covishield vaccine in preventing Covid-19: a test-negative case-control study [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.19.21260693>

⁵⁰ Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, Peretz A, Perez G, Ben-Tov A, *et al.* Correlation of SARS-CoV-2 breakthrough infections to time-from-vaccine; preliminary study [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.29.21261317>

documentée (RT-PCR) post-vaccinale par la Covid-19⁵¹. Dans cette cohorte rétrospective menée auprès d'affiliés d'une grande organisation de soins de santé *Leumit Health Services* (LHS), tous les adultes entièrement vaccinés qui ont subi un test RT-PCR entre le 15 mai et le 26 juillet 2021 et au moins deux semaines après leur seconde injection de vaccin ont été inclus (les patients ayant des antécédents d'infection antérieure à la Covid-19 ont été exclus). Le variant Delta était largement prédominant sur toute la période d'étude (93% des 113 isolats envoyés pour séquençage). Sur les 85 346 individus ayant réalisé un test RT-PCR pour le SARS-CoV-2 durant la période d'étude, 57 361 étaient des patients adultes âgés de 18 à 99 ans. Parmi eux, 33 993 adultes entièrement vaccinés (deux doses). Le délai médian entre la deuxième dose du vaccin et le test RT-PCR était de 146 jours (intervalle interquartile : 121-167 jours). Au total, 608 (1,8%) patients ont eu une RT-PCR positive. Le temps écoulé depuis la deuxième dose du vaccin jusqu'au test RT-PCR a été comparé entre les individus ayant reçu des résultats positifs et ceux ayant reçu des résultats négatifs, en retenant le délai médian de 146 jours comme seuil. Puis le taux de résultats positifs parmi les patients qui ont reçu leur deuxième dose de vaccin depuis au moins 146 jours par rapport aux patients vaccinés plus tard a été comparé en ajustant sur différents paramètres selon l'âge. **Les auteurs ont trouvé un taux significativement plus élevé de tests positifs chez les patients qui avaient reçu leur deuxième dose de vaccin au moins 146 jours avant le test RT-PCR (421/ 17 211 soit 2,4%) par rapport aux patients qui avaient reçu leur vaccin moins de 146 jours auparavant (187/ 16 782 soit 1,1%) : l'OR ajusté pour le risque d'infection quand le vaccin a été réalisé au moins 146 jours (~ 4-5 mois) auparavant était de 2,06 [1,69-2,51]. Cette différence statistiquement significative était retrouvée dans chacun des groupes d'âge (p<0,001).** Selon les auteurs, comme la plupart des nouvelles infections ont été observées au cours des deux dernières semaines de la période d'étude, et compte tenu du délai habituellement observé entre l'apparition des symptômes et la nécessité d'une hospitalisation, l'efficacité de la vaccination sur la gravité de ces nouvelles infections en termes d'hospitalisation, de besoin de ventilation mécanique ou de décès n'a pu être examinée.

- Elliott *et al.*, 5 août 2021 : Dans cette étude conduite en Angleterre entre fin-mai et début juillet 2021, les auteurs ont analysé l'évolution de la prévalence des tests RT-PCR positifs et ses déterminants à l'aide des données d'échantillonnage par autotests adressés à un échantillon aléatoire de la population âgée de plus de 5 ans en Angleterre. Ces données ont été collectées dans le cadre de l'enquête REACT-1⁵². À chaque vague de cette enquête, une série de test est ainsi réalisée environ tous les mois, sur 2 à 3 semaines, et les vagues 12 et 13 ont concerné respectivement 108 911 et 98 233 personnes. Cette étude met en évidence une augmentation de la prévalence moyenne pondérée standardisée sur l'âge de 0,15% [0,12-0,18] à la vague 12 à 0,63% [0,57-0,18] à la vague 13 qui apparaît liée au remplacement complet du variant Alpha par le variant Delta et à la prévalence élevée des cas dans les groupes d'âges plus jeunes et moins vaccinés (augmentation d'un facteur 9 entre les vagues 12 et 13 chez les 13-17 ans). La prévalence parmi ceux qui ont déclaré ne pas être vaccinés était trois fois plus importante que parmi ceux qui ont déclaré être complètement vaccinés. Dans une analyse restreinte aux 18-64 ans, conduite à partir du statut vaccinal autodéclaré, **l'efficacité du vaccin contre l'infection a été estimée à 49% [22-67] dans la vague 13, alors qu'elle était de 64% [11-85] dans la vague 12. En outre, l'efficacité ajustée contre l'infection symptomatique a été estimée à seulement 59% [23-78] dans la vague 13, contre 83% [19-97] dans la vague 12.** Dans les analyses secondaires restreintes aux participants ayant consenti au couplage de leurs données permettant la confirmation du statut vaccinal (soit 87% des 18 à 64 ans de la vague 13), l'efficacité vaccinale ajustée contre l'infection est plus élevée et passe à 62% [38-77] pour la vague 13 et à 75% [35-90] pour la vague 12. Les différences observées entre les deux analyses suggèrent qu'un biais de sélection des individus ayant consenti au chaînage des données (87% de la population) ne peut être exclu et souligne la variabilité des estimations dans ce genre d'études observationnelles.

- Puranik *et al.*, 8 août 2021 : Dans cette étude rétrospective, Puranik *et al.* ont comparé l'efficacité de deux vaccins à ARNm (avec un schéma complet de 2 doses) mRNA-1273 et BNT162b2 au sein de la *Mayo Clinic Health System* sur la période couvrant de janvier à juillet 2021, durant laquelle soit le variant Alpha soit le Delta était fortement prévalent. Les personnes ayant subi un test RT-PCR du SARS-CoV-2 à la Mayo Clinic et dans les hôpitaux affiliés

⁵¹ Israel A, Merzon E, Schäffer AA, Shenhar Y, Green I, Golan-Cohen A, *et al.* Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risk of SARS-CoV-2 infection in a large cohort [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.03.21261496>

⁵² Elliott P, Haw D, Wang H, Eales O, Walters C, Ainslie K, *et al.* REACT-1 round 13 final report: exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2 and vaccine effectiveness associated with Delta variant in England during may to july 2021 [preprint] 2021. https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/90800/2/react1_r13_final_preprint_final.pdf

au *Mayo Clinic Health System* (Arizona, Floride, Iowa, Minnesota et Wisconsin) ont été considérées soit un total de 645 109 personnes sur la période⁵³. Parmi eux, ont été incluses les personnes de 18 ans et plus ayant reçu au moins une dose de BNT162b2 ou mRNA-1273 après le 1^{er} décembre 2020 et au plus tard le 29 juillet 2021. Les patients déjà infectés (avec un test PCR positif pour le SARS-CoV-2 avant leur première dose de vaccin) et les patients ayant reçu des schémas de vaccination hétérologue n'ont pas été inclus. Au total, 119 463 personnes répondaient à ces critères pour BNT162b2 et 60 083 personnes pour le mRNA-1273. Une cohorte de sujets vaccinés par BNT162b2 et par mRNA-1273 et de sujets non vaccinés a été appariée sur l'âge, le sexe, la race, l'ethnie, le lieu de résidence, le nombre de tests de dépistage au SARS-CoV-2 réalisés antérieurement, et la date de la vaccination complète (date hypothétique pour les non vaccinés). La cohorte a été restreinte aux individus du Minnesota (n = 25,589 dans chaque groupe) en raison des méthodes et de la fréquence des remontées différentes des vaccinations dans les différents États. Dans le Minnesota, les deux vaccins ont été très efficaces pendant la période d'étude (janvier-juillet) contre l'infection par le SARS-CoV-2 (mRNA-1273 : 86% [81-90,6] ; BNT162b2 : 76% [69-81]), contre les hospitalisations associées au Covid-19 (mRNA-1273 : 91,6% [81-97] ; BNT162b2 : 85% [73-93]), contre les hospitalisations en soins critiques (mRNA-1273 : 93,3% [57-99,8] ; BNT162b2 : 87% [46-99]) et aucun décès n'a été rapporté dans les deux cohortes vaccinées versus 4 dans le groupe des non vaccinés. **Cependant, l'efficacité contre l'infection était variable au cours du temps et en juillet, elle était plus faible pour le vaccin mRNA-1273 (76% [58-87]), et beaucoup plus faible pour le vaccin BNT162b2 (42% [13-62]). Il faut noter que la prévalence du variant Delta au Minnesota est passée de 0,7% en mai 2021 à plus de 70% en juillet 2021, tandis que la prévalence du variant Alpha a diminué de 85% à 13% au cours de la même période. Au cours du mois de juillet 2021, l'efficacité contre les hospitalisations associées à la Covid-19 est restée élevée pour les deux vaccins : 81% [33-96,3] pour mRNA-1273 et 75% [24- 93,9] pour BNT162b2. Les analyses suggèrent que la cohorte de personnes vaccinée par Spikevax a un risque d'infection deux fois inférieur (RR= 0,56 [0,36 ; 0,83]) en comparaison à la cohorte de personnes vaccinée avec le vaccin Comirnaty, mais aucune différence significative entre les deux vaccins n'était constatée sur le risque de maladie ou d'hospitalisation. Les auteurs concluent que malgré l'efficacité élevée des vaccins Comirnaty et Spikevax contre l'infection et contre les hospitalisations, l'efficacité des deux vaccins contre l'infection, en particulier du BNT162b2, était plus faible en juillet 2021 par rapport aux mois précédents, dans un contexte d'urgence du variant Delta.**

- Tang *et al.*, 11 août 2021 : Dans cette étude cas témoins à test négatif conduite au Qatar, les auteurs ont évalué l'efficacité en vie réelle des vaccins BNT162b2 et mRNA-1273 contre le variant Delta⁵⁴. L'efficacité du vaccin BNT162b2 contre l'infection par le variant Delta, symptomatique ou asymptomatique, était de 53,5% [43,9-61,4] à partir de 14 jours après la deuxième dose, dans une population où une grande partie des personnes entièrement vaccinées ont reçu leur deuxième dose plusieurs mois auparavant. **L'efficacité du vaccin mRNA-1273 était de 84,8% (75,9-90,8). L'efficacité contre les formes graves, critique ou mortelle de Covid-19 dues au variant Delta était de 89,7%[61,0-98,1] pour BNT162b2 et de 100,0% [41,2-100,0] pour mRNA-1273, ≥14 jours après la deuxième dose. Les auteurs concluent que les vaccins BNT162b2 et mRNA-1273 sont tous les deux très efficaces pour prévenir l'hospitalisation et le décès dus au variant Delta, mais moins pour prévenir l'infection, en particulier pour le BNT162b2.**

- Pouwels *et al.*, 19 août 2021 : Dans une vaste étude à conduite au Royaume-Uni auprès de foyers sélectionnés au hasard dans tout le pays, les auteurs ont évalué l'efficacité en vie réelle des vaccins Comirnaty, Vaxzevria et Spikevax contre le variant Delta⁵⁵. Le protocole de l'étude prévoit la réalisation de tests RT-PCR pour détecter la présence du SARS-CoV-2 selon un calendrier prédéterminé, indépendamment de la présence de symptômes, du statut vaccinal et des infections antérieures. Les analyses ont ainsi été conduites à partir des résultats de 2 580 021 tests effectués chez 384 543 adultes entre le 1^{er} décembre 2020 et le 16 mai 2021 - lorsque le variant Alpha était dominant - et les résultats de 811 624 tests réalisés chez 358 983 adultes entre le 17 mai et le 1^{er} août 2021, lorsque le variant Delta était majoritaire. De décembre à mai (prédominance du variant Alpha), l'efficacité contre l'infection après une primovaccination complète a été évaluée à 78% [68-84] pour Comirnaty et à 79% [56-

⁵³ Puranik A, Lenehan PJ, Silvert E, Niesen MJ, Corchado-Garcia J, O'Horo JC, *et al.* Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.06.21261707>

⁵⁴ Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Khatib HA, *et al.* BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the Delta (B.1.617.2) variant in Qatar [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.11.21261885>

⁵⁵ Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW, Vihta KD, *et al.* Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. Oxford: Nuffield Department of Medicine; 2021. <https://www.ndm.ox.ac.uk/files/coronavirus/covid-19-infection-survey/finalfinalcombinedve20210816.pdf>

90] pour Vaxzevria. Au cours de la même période, l'efficacité contre les formes symptomatiques (auto-déclarées) a été évaluée à 97% (96-98) pour Comirnaty et à 97% (93-98) pour Vaxzevria. **De mai à août (prédominance du variant Delta), une efficacité similaire contre l'infection après une primovaccination complète a été observée avec Comirnaty (EV=80% [77-83]) et avec Vaxzevria (EV=67% [62-71]). Au cours de la même période, une moindre efficacité contre les formes symptomatiques (auto-déclarées) a été constatée pour Comirnaty (EV=84% [82-86]) et pour Vaxzevria (EV=71% [66-74]).** L'efficacité contre les formes symptomatiques liées au variant Delta après une primovaccination complète était plus faible chez les 18-34 ans que chez les 35-64 ans pour Comirnaty (EV=96% [93-98] vs. 88% [78-94]) et pour Vaxzevria (EV=76% [67-83] vs. 57% [39-70]), sans qu'il ne soit possible à ce stade de distinguer le rôle de l'âge de celui du délai depuis la vaccination (les 35-64 ans ayant été vaccinés plus tôt que les 18-34 ans). Le nombre de personnes ayant reçu deux doses de vaccin Spikevax était insuffisant pour évaluer son efficacité, que ce soit contre le variant Alpha ou Delta. Des résultats d'efficacité contre l'infection et les formes symptomatiques liées au variant Delta après une seule dose sont présentées mais ils sont difficilement interprétables (période récente, population plus jeune et délai depuis la vaccination plus court) et ne permettent pas d'effectuer de comparaisons avec les autres vaccins. Les auteurs concluent à une baisse de l'efficacité au cours du temps des vaccins Comirnaty et Vaxzevria contre les infections et les formes symptomatiques liées au variant Delta.

Les études observationnelles permettent d'estimer l'efficacité en vie réelle dans des contextes épidémiologiques variés (niveau de couverture vaccinale, taux d'incidence, émergence de variants, etc.), selon différents schémas de vaccination (nature du vaccin, intervalle entre les doses, prime boost homologue ou hétérologue, délai depuis la dernière vaccination, etc.) et à la fois en population générale, chez les personnes ayant eu une infection antérieure par le SARS-CoV-2 et chez certaines sous-populations plus à risque de formes graves ou d'échecs vaccinaux (personnes âgées, personnes immunodéprimées ou atteintes de comorbidités). Ces données sont donc indispensables pour suivre l'évolution de l'efficacité des vaccins contre la Covid-19.

Une revue systématique de la littérature portant sur 30 études conduites au premier semestre 2021 montre que chez les personnes complètement primovaccinées, l'efficacité vaccinale contre les infections symptomatiques et/ou asymptomatiques était de l'ordre de 80-90% et que la protection conférée par la vaccination contre les formes sévères de Covid-19 était très bonne, quels que soient les vaccins utilisés.

Cependant, les études les plus récentes ont mis en évidence une moindre efficacité des vaccins, en particulier contre le variant Delta qui est devenu prédominant dans la plupart des régions du monde dont la France.

- En France, une analyse récente à partir de l'étude ComCor suggère une moindre efficacité contre les formes symptomatiques (toutes gravités confondues) liées au variant Delta (EV=69% [64-74]) des vaccins Comirnaty et Spikevax (sans distinction).

- En Israël, une étude conduite en juin-juillet 2021 a mis en évidence une efficacité élevée du vaccin Comirnaty contre les hospitalisations (EV=88,0% [78,9-93,2]) et une moindre efficacité contre les infections (EV=39,0% [9,0-59,0]) et contre les formes symptomatiques (EV=40,5% [8,7 ; 61,2]).

- En Angleterre, l'efficacité des vaccins Comirnaty et Vaxzevria (sans distinction) a été estimée en juin-juillet 2021 à 54% [27-71] contre les infections liées au variant Delta et à 95% [44-100] contre les hospitalisations (après 1 ou 2 doses).

- Aux Etats-Unis, l'efficacité contre les hospitalisations est restée élevée en juillet 2021 alors que le variant Delta devenait prédominant - quoique diminuée par rapport aux niveaux d'efficacité vaccinale constatés avec les autres variants - pour les deux vaccins : 81% [33-96,3] pour Spikevax et 75% [24- 93,9] pour Comirnaty. Une moindre efficacité contre l'infection a été observée en juillet 2021, avec une efficacité encore plus faible pour le vaccin Comirnaty (EV=42% [13-62]) comparativement au vaccin Spikevax (EV=76% [58-87]).

Dans ces études, la moindre protection concerne essentiellement l'efficacité contre l'infection et contre les formes symptomatiques, l'efficacité contre les formes graves restant à un niveau élevé, quel que soit le vaccin administré. Cette moindre efficacité n'est pas seulement observée pour les personnes âgées, mais ces dernières demeurent les plus affectées.

Toutefois ces études observationnelles présentent des limites méthodologiques inhérentes qui peuvent affecter les estimations de l'efficacité des vaccins. En particulier, le déroulement de la campagne de vaccination, l'évolution du contexte épidémique et des mesures mises en œuvre pour lutter contre l'épidémie, les pratiques de dépistage et le respect des gestes barrières sont de nature à impacter les estimations de l'efficacité vaccinale. Ainsi, en l'absence de randomisation, il est difficile d'exclure les biais potentiels liés à la comparaison des groupes vaccinés et non vaccinés. Ces estimations de l'efficacité en vie réelle doivent donc être interprétées avec précaution et la moindre efficacité suggérée par certaines études récentes nécessite d'être confirmée par d'autres études.

Tableau 1 : Synthèse des principales études observationnelles récentes évaluant l'efficacité en vie réelle des vaccins contre la Covid-19 contre le variant Delta.

Publication	Pays	Population	Période	Vaccin	Efficacité		
					Infection	Symptômes	Hospitalisations
Sheikh <i>et al.</i> , 14 juin 2021	Ecosse	≥ 18 ans	1er avril – 6 juin	Comirnaty Vaxzevria	79% (75-82) 60% (53-66)	—	—
Nasreen <i>et al.</i> , 28 juin 2021	Canada	≥ 16 ans	14 décembre – 31 mai	Comirnaty / Spikevax / Vaxzevria		87% (64-95)	
Thiruvengadam <i>et al.</i> , 16 juillet 2021	Inde	≥ 18 ans	1er avril – 31 mai	Vaxzevria	63,1% (51,5-72,1)	—	81,5% (9,9-99,0)
Ministère de la santé israélien, 18 juillet 2021	Israël	≥ 16 ans	20 juin – 17 juillet	Comirnaty	39,0% (9,0-59,0)	40,5% (8,7-61,2)	88,0% (78,9-93,2)
Lopez Bernal <i>et al.</i> , 21 juillet 2021	Angleterre	≥ 16 ans	26 octobre– 16 mai	Comirnaty Vaxzevria	—	88,0% (85,3-90,1) 67% (61,3-71,8)	—
Pramod <i>et al.</i> , le 22 juillet	Inde	≥ 16 ans	1er mars - 31 mai	ChAdOx1 nCoV-19	54% (27-71)		95% (44-100) après 1 ou 2 doses.
Elliott <i>et al.</i> , 5 août 2021	Angleterre	≥ 5 ans	20 mai – 12 juillet	Comirnaty / Vaxzevria	49% (22-67)	59% (23-78)	
Puranik <i>et al.</i> , 8 août 2021	États-Unis	≥ 18 ans	Janvier – Juillet	Comirnaty	76% (69-81) de janvier à juillet et 42% (13-62) en juillet		85% (73-93) de janvier à juillet et 75% (24-93,9) en juillet
				Spikevax	86% (81-90,6) de janvier à juillet et 76% (58-87) en juillet		91,6% (81-97) de janvier à juillet et 81% (33-96,3) en juillet
Tang <i>et al.</i> , 11 août 2021	Qatar	≥ 12 ans	21 décembre - 21 juillet	Comirnaty	53,5% [43,9-61,4]		89,7% (61,0-98,1) (formes graves)
				Spikevax	84,8% [75,9-90,8]		100,0% (41,2-100,0) (formes graves)
Charmet <i>et al.</i> (actualisation des analyses)	France	≥ 18 ans	9 juin – 30 juillet	Comirnaty / Spikevax		69% [64-74])	
Pouwels <i>et al.</i> , 19 août	Royaume-Uni	≥ 18 ans	17 mai – 1 ^{er} août	Comirnaty Vaxzevria	80% [77-83] 67% [62-71]	84% [82-86] 71% [66-74]	

Rationnel immunologique de l'administration d'un rappel pour compenser une diminution de la protection contre la Covid-19 dans le temps ou contre un variant

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^{56,57,58,59}, suggérant ainsi 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. S'il paraît très probable qu'une injection de rappel administrée 6 à 12 mois après une primovaccination complète 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), les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'évaluer précisément la tolérance et l'impact d'un tel rappel sur la prévention des échecs vaccinaux secondaires, ni sur l'immunité muqueuse pour augmenter l'efficacité sur la transmission.

Une étude de phase 2 a fourni des résultats préliminaires⁶⁰ quant à l'immunogénicité, environ 6 mois après une primovaccination avec le vaccin mRNA-1273, d'un rappel administré soit avec le même vaccin, soit avec un vaccin adapté au variant Bêta (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 Bêta 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 folliculaires⁶¹. 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 antiviraux⁶². Le profil de tolérance rapporté après ces injections de rappel était similaire à celui observé après la 2^{de} dose. De même, les résultats préliminaires d'une étude⁶³ 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.

S'il paraît très probable qu'une injection de rappel 6 à 12 mois après une primovaccination complète procurera effectivement un effet « boost », comme c'est le cas pour la plupart des vaccins, l'administration d'une dose de rappel à distance de la primovaccination n'est pas prévue à ce jour dans les autorisations de mise sur le marché conditionnelles des différents vaccins disponibles. Il est au préalable indispensable de disposer de données permettant d'évaluer précisément la tolérance et l'impact d'un tel rappel sur la prévention des formes graves de la maladie après un schéma de primovaccination complet.

⁵⁶ 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>

⁵⁷ 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>

⁵⁸ 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>

⁵⁹ 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>

⁶⁰ 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>

⁶¹ 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>

⁶² 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>

⁶³ 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>

État des lieux des recommandations internationales

À ce jour, la question de la nécessité d'un rappel de vaccin contre la Covid-19 fait l'objet de discussions dans de nombreux pays et au niveau des instances internationales. Les positions des différents pays varient. Certains pays comme Israël ont déjà commencé des campagnes de rappel, d'autres ont annoncé leur intention de proposer très prochainement des doses de rappel à leur population⁶⁴. Enfin, d'autres pays attendent des données supplémentaires avant de recommander une dose de rappel en population générale.

En Israël, le 29 juillet 2021, le Comité consultatif⁶⁵ sur la vaccination a présenté des données et recommandé l'administration d'une troisième dose pour les personnes âgées de plus de 60 ans. Cette campagne vaccinale de rappel a ainsi commencé début août. Mais dès le 13 août 2021, dans un communiqué du Ministère de la santé⁶⁶, cette recommandation a évolué et élargi la population-cible aux personnes âgées de 40 ans et plus et étendu la possibilité de recevoir une dose de rappel, 5 mois après avoir complété une primovaccination, aux travailleurs de la santé, aux patients à haut risque de formes graves de Covid-19 ainsi qu'aux détenus et aux gardiens.

Aux États-Unis, le 18 août 2021, le gouvernement a dévoilé un plan visant à proposer à partir du 20 septembre une dose de rappel de vaccin anti-Covid-19 à tous les Américains ayant été vaccinés depuis plus de 8 mois afin de contrer la diffusion du variant Delta⁶⁷. Il envisage de prioriser d'abord les professionnels de santé, résidents de maisons de retraite et personnes âgées, qui font partie des premiers groupes à avoir été vaccinés fin 2020 et début 2021. Des injections de rappel chez les personnes ayant reçu le vaccin Johnson & Johnson sont également au programme. Cette décision fait suite à des données montrant que la protection que confère les vaccins diminue dans les mois suivant l'injection même s'ils continuent d'être "remarquablement efficaces" pour réduire le risque de maladie grave, d'hospitalisation et décès, y compris avec le variant delta. Les autorités américaines prévoient une diminution de la protection contre les formes graves "dans les mois à venir", en particulier chez les personnes à risque ou vaccinées en début de campagne. La campagne de rappel des vaccins à ARN messager de BNT162b2 et mRNA-1273 débutera donc à l'automne, sous réserve d'une évaluation indépendante de la FDA sur l'innocuité et l'efficacité d'une troisième dose, et en fonction des recommandations du comité consultatif des CDC. Le gouvernement américain rappelle, tout de même, l'urgence permanente de vacciner les non vaccinés aux États-Unis et dans le monde et se dit prêt à modifier sa campagne de rappel si de nouvelles données l'exigent.

En Suède, le 3 août 2021, l'Agence de santé publique⁶⁸ a déclaré qu'elle prévoyait d'ici 2022, de proposer une dose de rappel du vaccin Covid-19 à « une grande partie de la population », sans précision sur l'intervalle à privilégier entre la primovaccination et la dose de rappel. Certains groupes à risque comme les résidents de maisons de retraite, les personnes âgées de plus de 80 ans ou encore les personnes dont le système immunitaire est gravement affaibli, pourraient accéder à cette troisième dose de vaccin Covid-19 dès l'automne 2021.

En Allemagne, le 2 août 2021, la Conférence des ministres de la santé (GMK)⁶⁹ a annoncé être favorable à la mise en place de vaccinations de rappel contre la Covid-19 à partir de septembre 2021. Elle prévoit dans un premier temps de commencer la campagne de rappel dans les structures de soins, d'aide à l'insertion et celles accueillant des groupes de personnes vulnérables. En parallèle, les personnes âgées de plus de 80 ans, les personnes immunodéprimées et celles ayant besoin de soins à domicile pourront se voir proposer une dose de

⁶⁴ Callaway E. COVID vaccine boosters: the most important questions. Nature 2021;596:178-80.

<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1038/d41586-021-02158-6>

⁶⁵ Ministry of Health. The Vaccination Advisory Committee presented data and recommended the administration of a third dose to older adults, 30 juillet 2021 [En ligne]. Jerusalem: MoH; 2021. <https://www.gov.il/en/departments/news/29072021-04>

⁶⁶ Ministry of Health. The Ministry of Health Director General has approved the recommendation to administer a third vaccine dose to 50-year-olds and older and to other populations, 13 august 2021 [En ligne]. Jerusalem: MoH; 2021. <https://www.gov.il/en/departments/news/13082021-01>

⁶⁷ U.S. Department of Health and Human Services. Joint statement from HHS public health and medical experts on COVID-19 booster shots, august 18, 2021. Washington: HHS; 2021. <https://www.hhs.gov/about/news/2021/08/18/joint-statement-hhs-public-health-and-medical-experts-covid-19-booster-shots.html>

⁶⁸ Folkhälsomyndigheten. Tredje dos mot covid-19 troligen nästa år, 03 augusti 2021 [En ligne]. Solna: Folkhälsomyndigheten; 2021. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/augusti/tredje-dos-mot-covid-19-troligen-nasta-ar/>

⁶⁹ Gesundheitsministerkonferenz, Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege. Die GMK hatte am 2. August beschlossen, die Auffrischungsimpfungen ab September zu ermöglichen, 09.08.2021 Nr. 210/G. München: GMK; 2021. <https://www.gmkonline.de/Presse.html>

rappel par leur médecin. Ces doses de rappel seront administrées avec les vaccins Comirnaty ou Spikevax, indépendamment du type de vaccin reçu, et sous réserve d'avoir complété un schéma vaccinal au moins 6 mois auparavant.

En Suisse, l'Office fédéral de la santé publique⁷⁰ a actualisé le 21 juillet 2021 ses recommandations de vaccination contre la Covid-19 avec les vaccins à ARNm. 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 mois⁷¹. Une troisième dose de vaccin à ARNm est recommandée pour les personnes qui étaient sous traitement fortement immunosuppresseur au moment de la vaccination contre la Covid-19, suite à une transplantation, à une maladie auto-immune ou à une maladie maligne. Cette troisième dose est indiquée selon le taux d'anticorps IgG anti-Spike du SARS-CoV-2 mesuré quatre semaines après l'administration de la 2e dose du vaccin à ARNm (sans donner de précision sur le taux à ce jour, considérant que l'OMS devrait bientôt fournir des normes). Il est également précisé qu'il n'y a pas suffisamment d'éléments disponibles à ce jour pour se prononcer sur la nécessité d'une dose de rappel pour d'autres populations, car des données sur la réinfection de personnes vaccinées sont impérativement nécessaires, en plus des modélisations basées sur l'évolution des titres d'anticorps.

En Belgique, le 17 août 2021, la Task Force⁷² a recommandé dans son avis l'administration d'une dose supplémentaire/de rappel de vaccin à ARNm pour les personnes immunodéprimées. En revanche, pour les personnes très âgées et les personnes âgées vivant en maisons de repos ou en résidences-service, la Task Force recommande d'attendre les résultats des études cliniques concernant les doses de rappel dans les semaines à venir. Elle estime qu'une extension progressive de cette dose de rappel à d'autres groupes à risque est possible, mais elle doit être étayée, à chaque étape, par des données issues de recherches internationales et nationales robustes.

Au Royaume-Uni, le 30 juin 2021, le JCVI⁷³ a annoncé dans un avis préliminaire, qu'un programme de vaccination de rappel contre la Covid-19 serait envisagé dès septembre 2021, en parallèle de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière. Ce programme devrait s'effectuer en 2 étapes en priorisant en premier les personnes immunodéprimées de plus de 16 ans, les personnes vivant dans des foyers de soins pour personnes âgées, les adultes de plus de 70 ans, les travailleurs de santé et des services sociaux de première ligne ainsi que les adultes âgés de plus de 16 ans qui sont considérés comme cliniquement extrêmement vulnérables. Dans un second temps, tous les adultes âgés de 50 ans et plus et tous les adultes âgés de 16 à 49 ans faisant partie d'un groupe à risque pour la grippe ou le Covid-19 se verront proposer une dose de rappel, sans qu'un intervalle entre la primovaccination et cette dose de rappel n'ait été précisé à ce jour.

Au Canada, le NACI⁷⁴ ne recommande pas pour le moment l'administration d'une troisième dose des vaccins Covid-19 aux personnes immunodéprimées. Le ministère de la santé et le NACI suivent de près les recherches en cours sur la sécurité et l'efficacité d'une troisième dose avant de rendre un avis.

⁷⁰ Office fédéral de la santé publique. Recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19 (état au 21.7.2021). Genève: OFSP; 2021. <https://www.infovac.ch/docs/public/coronavirus/bag/annexe1-covid-19-recommandation-pour-vaccins-armm-e--tat-210721.pdf>

⁷¹ 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>

⁷² Belgian Health Care Knowledge Centre, Jaspers V, Leroy R, Hulstaert F, Wyndham Thomas C, van Montfort T, *et al.* Rapid review of the evidence on a COVID-19 booster dose after a primary vaccination schedule. Brussels: KCE; 2021. https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/Third%20Covid-19%20vaccination_Report_FRENCH.pdf

⁷³ 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>

⁷⁴ Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19, 22 juillet 2021. Ottawa: CCNI; 2021. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/recommandations-utilisation-vaccins-covid-19.html>

Au niveau européen, l'EMA⁷⁵ a indiqué le 14 juillet 2021, qu'il était trop tôt pour confirmer qu'une dose de rappel pour des vaccins Covid-19 serait nécessaire et quand celle-ci devrait être effectuée : il n'y a selon elle pour le moment pas assez de données provenant des campagnes de vaccination et des études en cours pour comprendre combien de temps durera la protection conférée par les vaccins, compte tenu également de la propagation de variants.

L'OMS⁷⁶ a, quant à elle, déclaré le 10 août 2021 en concertation avec le Groupe consultatif stratégique d'experts (SAGE), que l'introduction de doses de rappel doit être résolument fondée sur des preuves et ciblée sur les groupes de population qui en ont le plus besoin. De plus, la justification de l'introduction de doses de rappel doit être guidée par des preuves de la diminution de l'efficacité du vaccin, en particulier une baisse de la protection contre les maladies graves dans la population générale ou dans les populations à haut risque, ou en raison d'un variant circulant. À ce jour, selon elle, les preuves restent limitées et ne permettent pas de conclure à la nécessité de généraliser l'administration de rappel après une primovaccination complète.

À ce jour, la question de la nécessité d'un rappel de vaccin contre la Covid-19 fait l'objet de discussions au niveau international et certains pays ont déjà commencé ou vont commencer très prochainement des campagnes de rappel en population générale (Israël, Allemagne, Suède, Royaume-Uni, Etats-Unis). Toutefois, d'autres pays, en accord avec les préconisations de l'OMS et de l'EMA, attendent des données supplémentaires avant de recommander une dose de rappel en population générale.

Conclusion

Compte-tenu du contexte épidémiologique actuel marqué par une quatrième vague de l'épidémie de Covid-19 liée à la circulation sur l'ensemble du territoire national du variant Delta, le ministère de la santé a annoncé la mise en place d'une campagne de rappel de vaccination pour certaines populations à risque à partir de mi-septembre. Les populations ciblées par cette campagne sont les résidents des Ehpad et des unités de soins de longue durée (USLD), les personnes de plus de 80 ans vivant à leur domicile, celles qui présentent un très haut risque de forme grave selon la liste établie par le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale⁷⁷, et les personnes immunodéprimées qui ont déjà reçu 3 doses et en recevront une quatrième. Le Directeur Général de la Santé a interrogé la HAS sur l'opportunité d'étendre à d'autres populations la campagne de rappel prévue à l'automne, et notamment à l'ensemble des personnes de plus de 60 ou 65 ans, aux personnes présentant des comorbidités, aux professionnels de santé, et aux personnes ayant été primovaccinées avec le vaccin Vaxzevria ou le vaccin Covid-19 Janssen.

Les études observationnelles récentes suggèrent une baisse de l'efficacité au cours du temps de tous les vaccins, en particulier contre le variant Delta. Cette baisse de protection concerne essentiellement l'efficacité contre l'infection et contre les formes symptomatiques, l'efficacité contre les formes graves restant à un niveau élevé, quel que soit le vaccin administré⁷⁸. Cette baisse ne touche pas seulement les personnes âgées et les populations à risque de formes graves, mais ces populations demeurent les plus affectées. La HAS insiste néanmoins sur le fait que ces études observationnelles présentent des limites méthodologiques qui peuvent affecter les estimations de l'efficacité des vaccins et que la moindre efficacité

⁷⁵ 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>

⁷⁶ World Health Organization. Interim statement on COVID-19 vaccine booster doses, 10 august 2021 [En ligne]. Geneva: WHO; 2021. <https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccine-booster-doses>

⁷⁷ Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Vaccination en très haute priorité des personnes à très haut risque. Liste de pathologies rares justifiant une vaccination en très haute priorité contre la COVID-19. Paris: COSV; 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_maladies_rares_cosv_fmr-2.pdf

⁷⁸ Une baisse de l'ordre de 10% de l'efficacité contre les formes sévères est suggérée par certaines études ayant évalué l'efficacité en juillet et de janvier à juillet

suggérée par certaines études récentes nécessite d'être confirmée par d'autres études et dans le temps. En outre, la HAS rappelle qu'il n'y a pas de corrélat de protection établi à ce jour et que les tests sérologiques, quels qu'ils soient, ne permettent pas de conclure à l'éligibilité ou non d'une personne à une dose de rappel.

S'il paraît très probable qu'une injection de rappel 6 à 12 mois après une primovaccination complète procurera effectivement un effet « boost » sans problème particulier de tolérance, comme c'est le cas pour la plupart des vaccins, l'administration d'une dose de rappel à distance de la primovaccination n'est toutefois pas prévue à ce jour dans les autorisations de mise sur le marché conditionnelles des différents vaccins disponibles. Ainsi, comme c'est le cas dans les différents pays ayant d'ores et déjà annoncé des campagnes de rappel en population générale, **cet avis est-il rendu en amont de la validation par l'agence européenne du médicament de la possibilité d'administrer une dose de rappel, afin d'anticiper l'organisation d'une campagne couplée grippe/Covid-19 dont la mise en œuvre (à partir de la fin de l'automne), n'interviendra qu'après l'avis formel de l'EMA.**

Ainsi, sur la base des données actuellement disponibles, la HAS propose-t-elle l'administration d'une dose de rappel pour les personnes de 65 ans et plus, ainsi que pour toutes les personnes présentant des comorbidités⁷⁹ augmentant le risque de formes graves et de décès dus à la Covid-19. La HAS précise que ce seuil d'âge de 65 ans a été défini en cohérence avec la stratégie de priorisation de la campagne de vaccination contre le SARS-CoV-2 (personnes les plus à risque de forme grave ou de décès liés à la Covid-19) et avec la population ciblée par la vaccination antigrippale, facilitant ainsi l'articulation avec la campagne de vaccination antigrippale. Ce seuil d'âge pourra toutefois être abaissé dès lors que de nouvelles données le justifieront.

Dans ce contexte et conformément à son avis du 12 mai 2021 susvisé, et sous réserve d'absence d'interférence immunitaire significative entre les deux types de vaccins dans les études en cours⁸⁰, **la HAS propose, pour éviter tout retard à la vaccination antigrippale et simplifier le parcours vaccinal, de procéder à l'administration concomitante du rappel des vaccins contre la Covid-19 et du vaccin contre la grippe saisonnière dès lors qu'une personne sera éligible aux deux vaccinations, la majeure partie des publics prioritaires ciblés par la campagne vaccinale antigrippale présentant également des facteurs de risques de formes graves de Covid-19.**

La HAS recommande de respecter un délai minimal de 6 mois entre la primovaccination complète et l'administration d'une dose de rappel (le début de la campagne de rappel pouvant ainsi débuter au cours de l'automne pour ces populations).

Par ailleurs, compte tenu des études observationnelles récentes démontrant la protection insuffisante conférée par une seule dose de vaccin (Comirnaty, Spikevax ou Vaxzevria) contre les formes symptomatiques liées au variant Delta, et du manque de donnée disponible permettant de confirmer l'efficacité à long terme du schéma de vaccination à une dose du vaccin Covid-19 Janssen contre le variant Delta, la HAS estime nécessaire de recommander l'administration d'une dose supplémentaire dès à présent aux personnes primovaccinées avec le vaccin Covid-19 Janssen. **Ainsi, en cohérence avec son avis du 8 juillet 2021 susvisé, la HAS recommande qu'une deuxième dose avec un vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax) soit proposée aux personnes primovaccinées avec le vaccin Covid-19 Janssen à partir de 4 semaines après la première injection.**

La HAS considère qu'il n'y pas, à ce jour, de donnée en faveur de l'administration systématique d'une dose de rappel au-delà des personnes ciblées dans cet avis. Toutefois, la HAS considère que l'administration

⁷⁹ Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner

⁸⁰ L'étude ComFluCOV au Royaume-Uni évalue l'innocuité et les réponses immunitaires suite à l'administration des vaccins COVID-19 actuellement approuvés en même temps que les vaccins contre la grippe recommandés dans le cadre du programme de la saison grippale 2020/21. De premiers résultats sont attendus pour les prochaines semaines.

d'une dose de rappel deviendra probablement nécessaire au cours des mois qui viennent, sans qu'il soit encore possible à ce stade de se prononcer précisément, ni sur la population cible ni sur le calendrier. La HAS sera donc amenée à revoir ses recommandations lorsque des données nouvelles le justifieront. De même, la HAS se prononcera sur la pertinence éventuelle de l'administration d'une dose de rappel chez les personnes qui ont fait une infection post-vaccinale à la lumière de données complémentaires sur ces situations spécifiques. La HAS est également interrogée sur le type de vaccin à ARNm à privilégier pour la campagne de rappel. La HAS considère que, quel que soit le vaccin utilisé pour la primovaccination, un vaccin à ARNm doit être utilisé pour le rappel mais qu'il n'y a pas d'argument à ce jour pour recommander préférentiellement un vaccin par rapport à l'autre pour la dose de rappel, les deux vaccins à ARNm disponibles (Comirnaty et Spikevax) étant tous les deux très efficaces contre les formes graves de Covid-19, y compris celles liées au variant Delta. **Une personne primovaccinée avec le vaccin Comirnaty pourra recevoir une dose de rappel avec le vaccin Comirnaty ou avec le vaccin Spikevax indifféremment, et inversement.**

La HAS réaffirme, enfin, que la priorité pour les prochaines semaines est de tout mettre en œuvre afin d'augmenter la couverture vaccinale, en particulier dans la classe d'âge des plus de 80 ans pour laquelle la couverture vaccinale complète est encore insuffisante (79,9%) malgré leur grande vulnérabilité face à la maladie. La HAS rappelle en outre qu'une meilleure couverture vaccinale est nécessaire au niveau mondial pour endiguer la pandémie. Il est également indispensable de maintenir un haut niveau d'adhésion aux mesures barrières, y compris chez les personnes ayant reçu un schéma de vaccination complet, une baisse d'efficacité étant observée vis-à-vis du variant delta, en particulier contre l'infection et la transmission.

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 23 août 2021.

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