

Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place d'un rappel par le vaccin à ARNm COMIRNATY®

Validée par le Collège le 5 octobre 2021

La HAS a pour mission de participer à l'élaboration de la politique de vaccination et d'émettre des recommandations vaccinales, y compris en urgence à la demande du ministre chargé de la santé (article L.161-37 du CSS).

Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a émis régulièrement depuis fin 2020 des recommandations et avis sur la stratégie vaccinale contre la Covid-19.

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 2021. 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, les personnes qui présentent un très haut risque de forme grave selon la liste établie par le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale¹ et les personnes immunodéprimées (qui ont déjà reçu 3 doses et qui en recevront une quatrième).

Pour anticiper les prochaines échéances de la campagne de rappel de vaccination, le Directeur général de la santé a interrogé la HAS le 18 août 2021 sur l'opportunité d'étendre à d'autres populations la campagne de rappel prévue à l'automne.

Dans son avis du 23 août 2021², la HAS a recommandé l'administration d'une dose de rappel pour les personnes de 65 ans et plus, ainsi que pour toutes les personnes présentant des comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès liés à la Covid-19³, sous réserve de la validation par

¹ 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

² Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la HAS 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. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283044/fr/avis-n-2021-0061/ac/seesp-du-23-aout-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-la-definition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-compleete-contre-la-covid-19

³ 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

l'Agence européenne du médicament (EMA) de la dose de rappel avec notamment le vaccin COMIRNATY®.

Le vaccin COMIRNATY® (laboratoires Pfizer/BioNTech) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 21 décembre 2020⁴ « pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus », avec une extension de son indication aux adolescents de 12 à 15 ans le 31 mai 2021⁵.

La présente recommandation s'inscrit dans le cadre d'une variation de l'AMM du vaccin à ARNm COMIRNATY®⁶ développé par les firmes Pfizer/BioNTech (concernant l'administration d'une dose de rappel) et vise donc à préciser la place d'une dose de rappel dans la stratégie vaccinale française, au vu des données épidémiologiques, immunologiques, d'efficacité vaccinale en vie réelle et de tolérance en population générale.

Cette recommandation aborde le cas de l'administration d'une dose **de rappel au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination**, qui est à distinguer de l'administration d'une dose supplémentaire administrée plus précocement, notamment dans des populations sévèrement immunodéprimées et déjà préalablement recommandée par la HAS⁷. La démarche préventive globale de ces populations particulières sera abordée dans des recommandations ultérieures.

4 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 ; European Medicines Agency. Comirnaty. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified). Amsterdam: EMA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/comirnaty#opinion-section>

⁵ European Medicines Agency. Comirnaty concentrate for dispersion for injection. COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf

⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters> European Medicines Agency. Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses and boosters, 4 october 2021 [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2021.

⁷ Haute Autorité de Santé. Casirivimab/imdevimab RONAPREVE. Solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée. Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM. Avis du 3 août 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281625/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab-prophylaxie-post-exposition-de-l-infection-a-sars-cov-2

Décision Collège : « Par ailleurs, dans un contexte de reprise épidémique et au vu des premières données disponibles concernant l'efficacité de la 3ème dose chez les patients immunodéprimés⁵, le Collège recommande qu'une 3ème dose de vaccin soit effectivement proposée de façon prioritaire à tous les patients immunodéprimés à haut risque et à très haut risque mentionnés ci-dessus »

Mise à jour des données disponibles sur la place d'un rappel dans la stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2

A la faveur de l'AMM délivrée par l'EMA, la HAS a mis à jour les éléments disponibles en vue d'un éventuel élargissement des populations cibles éligibles à une dose de rappel à 6 mois.

Considérations sur la place d'un rappel dans la stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2.

- La situation sanitaire française actuelle, marquée par une **amélioration de l'ensemble des indicateurs épidémiologiques dans les régions métropolitaines** (la situation reste cependant très préoccupante en Guyane), mais qui est caractérisée par une circulation quasi-exclusive du variant Delta, dont les données disponibles indiquent clairement sa transmissibilité accrue et une augmentation du taux de reproduction de base (R0) par rapport aux souches virales de référence et aux autres VOC. Ce variant semble également associé à une augmentation du risque d'hospitalisation, voire de formes sévères.
- Les études les plus récentes confirment **une baisse au cours du temps de l'efficacité vaccinale** observée en vie réelle **contre les infections liées au variant Delta** (de 30 à 70%) avec toutefois une efficacité contre les formes **graves** qui reste à un niveau élevé (supérieur à 80-90%) durant la période où le variant Delta est devenu prédominant, et ce quel que soit le vaccin administré. Bien que cette baisse progressive de la protection au cours des 6 mois suivant la primo-vaccination soit essentiellement observée chez les plus âgés, certaines études rapportent qu'elle est constatée dans tous les groupes d'âge (plus de 18 ans). En l'état des données disponibles, il est probable que cette baisse de la protection relève de **la conjonction d'une moindre efficacité des vaccins vis-à-vis du variant Delta et de la diminution progressive de l'efficacité vaccinale à distance du schéma avec 2 doses de vaccin**.
- **L'existence depuis le début de l'épidémie en France, d'infections nosocomiales⁸ pour lesquelles la part des professionnels de santé parmi les cas signalés est non négligeable (39%)**, et semble avoir été impactée par la première phase de la campagne de vaccination incluant les soignants (avec la réserve des limites observationnelles d'un système d'alerte - e-SIN -, qui n'est pas un outil épidémiologique).
- **Les données israéliennes d'efficacité observée en vie réelle⁹ concernant une dose de rappel du vaccin Comirnaty**, approuvée le 30 juillet quant à l'administration tout d'abord **chez les personnes de 60 ans ou plus complètement vaccinées au moins cinq mois auparavant** (plus de 2,8 millions de doses de rappel ont été effectuées à la date du 13 septembre), montrent un impact assez rapide en termes de diminution du taux de reproduction, de diminution des cas d'infections confirmés et des cas sévères chez les sujets de plus de 60 ans. D'autres données israéliennes¹⁰ portant sur 1 137 804 **personnes âgées de 60 ans et plus éligibles** à une dose de rappel suivies

⁸ Données transmises par SPF

⁹ Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. BNT162b2 [COMIRNATY (COVID-19 Vaccine, mRNA)]. Evaluation of a booster dose (third dose). Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee briefing document meeting date: 17 september 2021. Silver Spring: VRBPAC; 2021. <https://www.fda.gov/media/152161/download>

¹⁰ Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine booster against Covid-19 in Israel. N Engl J Med 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2114255>

entre le 30 juillet et le 31 août 2021, montrent que 12 jours ou plus après une injection de rappel du vaccin Comirnaty, le taux d'infection confirmée était plus faible dans le groupe de rappel que dans le groupe sans rappel (primovaccinées au moins cinq mois auparavant) d'un facteur de 11,3 (IC à 95% [10,4-12,3]) ; le taux de maladie grave était inférieur d'un facteur de 19,5 (IC à 95% [12,5-29,5]).

- **Les données israéliennes de tolérance observées en vie réelle**, quant à l'administration d'une dose de rappel (étendue depuis le 13 août aux plus de 50 ans puis aux plus de 30 ans 1 semaine plus tard et à partir du 29 août aux sujets de plus de 16 ans) quoiqu'encore limitées en termes de recul et de nombres de doses injectées semblent montrer au 17 septembre un profil de tolérance global de la dose de rappel généralement comparable à celui observé après l'administration de la seconde dose de vaccin. Ainsi, parmi les événements indésirables rapportés après la 3ème dose, sur plus de 2,8 millions de doses de rappel administrées¹¹, 1 328 cas étaient non graves et 19 cas étaient graves dont un seul cas de myocardite rapporté chez un homme jeune¹².
- Des données complémentaires **sur la cinétique virale du variant Delta chez des personnes primovaccinées**^{13 14} indiquant :
 - une excrétion virale plus courte (sur une durée de 3 jours) comparativement aux personnes non vaccinés ;
 - une probabilité d'isoler du virus infectieux significativement plus faible chez les vaccinés (68,6% des cas) que chez les non vaccinés (84,9% des cas), suggérant une moindre contagiosité des vaccinés ;
 - des données discordantes quant à une différence au pic de charge virale chez des patients infectés par le variant Delta après leur primovaccination complète comparativement à celle des personnes non vaccinées (et si la charge virale chez les vaccinés apparaît plus basse au pic, la différence s'estompe quand on s'éloigne de la primo vaccination).
- Malgré les données limitées d'une étude rétrospective israélienne¹⁵ portant sur 11 889 cas d'infections (avec seulement 245 infections survenues chez des personnes ayant reçu une dose de rappel en Israël), l'administration d'une dose de rappel est associée à une diminution statistiquement significative de la charge virale en comparaison à celle des personnes primovaccinées qui n'avaient pas reçu leur dose de rappel (n=1 910), suggérant ainsi que l'administration d'un rappel diminuerait la charge virale et de fait, probablement la contagiosité des personnes développant une infection par le SARS-CoV-2 (variant Delta).
- **La confirmation de l'efficacité et de la tolérance de certains schémas hétérologues en primovaccination**, notamment ceux dans lesquelles les vaccins ARNm sont utilisés pour la 2e dose.

¹¹ Plus de 2,8 millions de doses de rappel ont été effectuées à la date du 13 septembre, avec une couverture vaccinale de 85% chez les plus de 60 ans, de 70% entre 50 et 59 ans, de 60% entre 40 et 49 ans, de plus de 45% entre 30 et 39 ans, de plus de 35% entre 20 et 29 ans et de plus de 30% entre 16 et 19 ans.

¹² Sept événements indésirables graves suivant la 3ème dose ont été rapportés parmi 2 004 064 vaccinés âgés de 12 à 64 ans : 2 cas de réaction allergique considérés comme en lien avec la dose de rappel, 1 cas de myocardite chez un homme entre 30 et 34 ans, survenu 3 jours après la 3ème dose, en cours d'investigation ,1 cas de syndrome de Guillain Barré suivi d'une paralysie faciale considéré comme possiblement en lien avec la dose de rappel.

Douze événements indésirables graves suivant la 3ème dose ont été rapportés parmi 866 208 vaccinés âgés de plus de 65 ans dont une suspicion d'encéphalite et une hémorragie intra-vitréenne considérées comme possiblement en lien avec la dose de rappel

¹³ Shamier MC, Tostmann A, Bogers S, de Wilde J, IJpelaar J, van der Kleij WA, et al. Virological characteristics of SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections in health care workers [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.20.21262158>

¹⁴ Chia PY, Xiang Ong SW, Chiew CJ, Ang LW, Chavatte J-M, Mak T-M, et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study [preprint]. medRxiv 2021:2021.07.28.21261295.<http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.28.21261295> %J medRxiv

¹⁵ Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzl E, Kuint J, et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV2 breakthrough infections following vaccination and booster with the BNT162b2 vaccine [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.29.21262798>

- Les données d’immunogénicité publiées pour le rappel avec une demi-dose de Spikevax¹⁶, induisant 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.
- Les recommandations internationales de différentes agences nationales (NHS, FDA malgré l’avis contraire de l’ACIP, Italian Medicines Agency- AIFA, Danish Health Authority) préconisant une dose de rappel chez les professionnels de santé.

Considérations sur la place spécifique du vaccin Comirnaty dans la campagne de rappel, au regard de la demande des laboratoires Pfizer/BioNTech.

- L’EMA a délivrée une **variation à l’autorisation de mise sur le marché conditionnelle** quant à « *l’administration d’une dose de rappel (3^{ème} dose) de Comirnaty, injectée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la seconde dose, chez les personnes âgées de 18 ans et plus* ». L’AMM conditionnelle est réévaluée à intervalles réguliers jusqu’à la fin de l’étude pivotale et de l’analyse de ses résultats.
- **La tendance à la baisse progressive de l’efficacité du vaccin Comirnaty sur les formes symptomatiques** (baisse d’environ 6% en moyenne tous les 2 mois) rapportée dans l’étude de Thomas et al¹⁷ quant au suivi de l’essai de phase 3 initial portant sur plus de 40 000 participants. Cette étude suggère que l’efficacité du vaccin Comirnaty persiste pendant au moins 6 mois (mais les données sur la persistance des titres d’anticorps neutralisants ne sont disponibles qu’à 2 mois après la primovaccination et pas à 6 mois).
- **Les données d’immunobridging¹⁸** d’une dose de rappel par le vaccin Comirnaty qui, administré à une dose de 30 µg environ 6 mois (entre 4,8 et 8 mois) après un schéma avec 2 doses de vaccin, chez des sujets âgés de 18 à 55 ans sans antécédent d’infection, induit une réponse humorale (anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2) un mois après la 3^{ème} injection, non inférieure à celle observée chez ces mêmes sujets un mois après leur 2^{nde} dose. La dose de rappel induit **une augmentation des titres en anticorps neutralisants y compris contre les variants Bêta ou Delta**, même si pour ceux-ci les titres étaient inférieurs à ceux neutralisant la souche historique, que ce soit chez les sujets âgés de 18-55 ans (n=11) ou de 65-85 ans (n=12).
- Aucune donnée n’est disponible dans la sous-étude de phase 3 sur l’efficacité de cette dose de rappel sur les formes graves et la mortalité (du fait de l’effectif de la population analysée), ni sur l’infection ou la transmission virale.
- **Les données de tolérance obtenues dans la sous-étude de phase 3** chez 306 adultes âgés de 18 ans à 55 ans ayant reçu une dose de rappel, et suivis sur une période médiane de 2,6 mois (délai compris entre 4,8 et 8 mois), montrant un profil de tolérance du vaccin Comirnaty globalement satisfaisant, généralement similaire à celui observé après l’administration de la 2^{nde} dose :
 - La plupart des évènements (EI) rapportés, consistaient en des manifestations locales (douleur au point d’injection) ou des symptômes généraux (fatigue, céphalées, frissons, douleurs musculaires et articulaires, fièvre) et étaient généralement d’intensité légère à modérée ;

¹⁶ Choi A, Koch M, Wu K, Chu L, Ma L, Hill A, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. Nat Med 2021. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01527-y>

¹⁷ Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. N Engl J Med 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2110345>

¹⁸ Les études d’ *immunobridging* sont conçues pour démontrer une immunogénicité équivalente, c’est-à-dire exclure une différence cliniquement significative de la réponse immunitaire entre la population chez laquelle l’efficacité a été démontrée et la population à laquelle ces résultats d’efficacité sont extrapolés.

- Parmi les EI présentant un intérêt particulier, un cas de lymphadénopathie généralisée a été rapporté (résolutive en 5 jours) ;
 - Aucun choc anaphylactique ou réaction de type anaphylactique n'a été rapporté.
 - Aucun cas de paralysie faciale ou de myo/péricardite n'a été signalé.
- **Les données françaises de pharmacovigilance à date**¹⁹ relatives à la primovaccination par Comirnaty en post-utilisation, montrent différents signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance, et 2 signaux confirmés, l'un pour l'hypertension artérielle et l'autre pour **les myocardites/péricardites survenus principalement chez des adolescents et de jeunes adultes**, plus souvent chez les hommes que chez les femmes, plus souvent après la 2^{ème} dose du vaccin Comirnaty, et généralement dans les 8 jours après la vaccination toute dose confondue (chez les 12-18 ans, avec plutôt 12,8 jours après la 1^{ère} dose et 4,2 jours après la 2^{nde} dose). Les données de pharmacovigilance ne permettent pas totalement d'écarter un lien de causalité entre le vaccin Comirnaty et la myocardite. Les myocardites font désormais partie intégrante des effets indésirables listés dans le RCP du vaccin Comirnaty. Les données françaises et internationales indiquent que les myocardites sont, pour la grande majorité, résolutive et non sévères. **Les péricardites** constituent également un signal confirmé au niveau européen et font désormais partie intégrante des effets indésirables listés dans le RCP du vaccin Comirnaty. Les cas français ne permettent pas d'écarter un rôle potentiel du vaccin dans la survenue de cet effet indésirable.
- **L'analyse de l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) mise à jour à la fin du mois d'août**²⁰ pour la population âgée de 16 à 29 ans, confirme que les bénéfices d'une primovaccination par Comirnaty l'emportent sur les risques dans toutes les tranches d'âge et pour les 2 sexes, même si ce rapport est meilleur pour la population plus âgée et pour les femmes.
- **L'analyse de l'ACIP concernant la balance bénéfique/risque pour la dose de rappel** pour les sujets âgés de 18 ans et plus²¹, **qui est plus favorable pour les sujets âgés de 65 ans et plus comparativement aux sujets plus jeunes**. Chez les jeunes, elle varie en fonction de l'âge, du sexe, du niveau de circulation du virus, de l'efficacité vaccinale de la primovaccination et après la dose de rappel et du risque de myocardites. Les bénéfices augmentent lorsque l'efficacité vaccinale de la primovaccination contre le risque d'infection et d'hospitalisation est moins élevé. En revanche, si le niveau de circulation du virus baisse, le rapport entre le nombre d'hospitalisations évitées et le nombre de myocardites secondaires à la vaccination est moins favorable, en particulier pour les hommes âgés de 18 à 29 ans et en cas de risque élevé de myocardites. Cependant, le risque de myocardites après une dose de rappel n'est pas encore connu.

¹⁹ Au total, au 23/09/2021, n=566 cas graves d'hypersensibilité / anaphylaxie ; n=238 cas graves de myocardite ; n=299 cas graves de péricardites ; n=344 cas graves de paralysie faciale. Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°18 : période du 2 juillet 2021 au 26 août 2021 CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg

²⁰ Centers for Disease Control and Prevention, Rosenblum H. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine and myocarditis in individuals aged 16-29 years: benefits-risk discussion. ACIP meeting, august 30, 2021. Atlanta: CDC; 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-30/06-COVID-Rosenblum-508.pdf>

²¹ Centers for Disease Control and Prevention, Wallace M. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine booster: benefits-risk discussion. ACIP meeting, september 23, 2021. Atlanta: CDC; 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-9-23/02-COVID-Wallace-508.pdf>

Recommandations relatives à la stratégie de rappel contre le SARS-CoV-2 – place du vaccin Comirnaty

Ces recommandations concernent le cas de l'administration d'une dose **de rappel au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination**, qui est à distinguer de l'administration d'une dose supplémentaire administrée plus précocement, notamment dans des populations immunodéprimées et déjà préalablement recommandée par la HAS²².

L'actualisation des données les plus récentes conforte les recommandations de la HAS du 23 août 2021²³, relatives à l'administration d'une dose de rappel pour les personnes de 65 ans et plus, ainsi que pour toutes les personnes présentant des comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès liés à la Covid-19.

La HAS note par ailleurs, bien que le nombre de doses injectées soit encore limité, que les données de tolérance observées en vie réelle suite à l'injection d'une dose de rappel chez les jeunes adultes sont rassurantes concernant notamment la survenue de myocardites, de péricardites et de myo-péricardites.

La situation sanitaire actuelle, dont les indicateurs s'améliorent, et les données encore limitées sur les conséquences d'un déclin de l'efficacité vaccinale au cours du temps chez les adultes jeunes, sans comorbidité, ne permettent pas à ce stade de modifier les recommandations de la HAS quant à la pertinence d'un rappel en population générale. La HAS souligne toutefois que l'administration d'une dose de rappel deviendra probablement nécessaire au cours des mois qui viennent. La HAS sera donc amenée à revoir ses recommandations dès que des données nouvelles le justifieront.

En outre, des études évaluant différentes stratégies de rappel en population générale avec des schémas hétérologues, y compris avec d'autres vaccins ARN adaptés aux variants ou issus d'autres plateformes vaccinales que les ARNm ou les vecteurs viraux, sont en cours et viendront apporter de nouvelles données sans qu'il soit possible à ce stade d'en préciser le calendrier.

En revanche, compte tenu du risque accru d'exposition et d'infection au virus du SARS-CoV-2 par rapport à la population générale, la HAS recommande d'étendre l'administration d'une dose de rappel aux professionnels du secteur de la santé et du secteur médico-social, en contact avec les patients et chez les professionnels du transport sanitaire (quel que soit leur mode d'exercice, y compris bénévole, et quel que soit leur âge). En effet ces professionnels sont à la fois plus exposés et plus susceptibles de transmettre la maladie par leur contact direct avec les patients, aussi la dose de rappel a pour objectif de leur conférer la meilleure protection possible face au variant Delta, plus transmissible, et de contribuer, en limitant la propagation de la maladie, à la protection des personnes vulnérables qu'ils prennent en charge (certaines d'entre elles n'étant pas immunisées car non répondeuses ou encore non ou incomplètement vaccinées)^{24 25}.

²² Décision HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281548/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab

²³ Avis 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 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/avis_n2021.0061.ac.seesp_du_23_aout_2021_du_college_de_la_has_sur_la_campagne_de_rappel_vaccinal_contre_la_covid_19.pdf

²⁴ Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner ; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_2020-11-30_10-40-59_242.pdf

²⁵ Stratégie de vaccination contre le Sars-CoV-2 Rôle des facteurs socio-économiques et professionnels dans le risque d'infection et de formes graves de Covid-19 et actualisation des recommandations https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/recommandation_vaccinale_strategie_de_vaccination_contre_le_sars_cov2_-_role_des_facteurs_socio-economiques_et_professionnel.pdf

La HAS recommande également, dans le même objectif, de réaliser une dose de rappel chez les personnes de l'entourage des immunodéprimés (stratégie de *cocooning*) uniquement chez les adultes âgés de plus de 18 ans (conformément à la modification du RCP du vaccin Comirnaty).

La HAS rappelle qu'il est nécessaire de **respecter un délai minimal de 6 mois entre la primovaccination complète et l'administration d'une dose de rappel qui doit se faire par un vaccin à ARNm, quel que soit les vaccins administrés en primovaccination.**

Au vu de l'ensemble des données cliniques et observées en vie réelle, le vaccin Comirnaty peut ainsi être utilisé pour l'administration de cette dose de rappel. La HAS souligne en effet que ce vaccin est le seul à disposer à ce jour d'une extension d'AMM pour l'administration d'une dose de rappel.

Toutefois, dans le contexte où la campagne de rappel a déjà débuté chez les patients de plus de 65 ans ou avec comorbidités, avec les vaccins à ARNm disponibles et dans l'attente de données d'AMM concernant la dose de vaccin à utiliser pour le rappel par le vaccin Spikevax (dose complète et/ou demi-dose), la HAS note que les données disponibles à ce jour (données de pharmacovigilance françaises notamment) ne remettent pas en cause la poursuite de l'administration de ce vaccin en dose complète pour ce rappel.

La HAS souligne l'importance de la vaccination contre la grippe saisonnière (particulièrement au vu des premières données épidémiologiques disponibles sur la circulation des virus grippaux) et du rappel contre la Covid-19 afin **de maintenir un niveau élevé de protection pendant la période hivernale des populations vulnérables** (personnes de 65 ans et plus, et personnes présentant des comorbidités) **et des professionnels du secteur de la santé et du secteur médico-social**, surexposés et en contact régulier des plus vulnérables.

La HAS annonce que des recommandations ultérieures aborderont spécifiquement le cas particulier des sujets ayant été infectés puis vaccinés par une dose de vaccin contre la Covid-19, et des sujets infectés après primovaccination. De même, la démarche préventive globale des populations immunodéprimées sera spécifiquement abordée dans des recommandations ultérieures.

Enfin, la HAS réaffirme que la priorité est de tout mettre en œuvre pour augmenter la primovaccination de la population en particulier dans la classe d'âge des plus de 80 ans chez qui la couverture vaccinale complète est encore insuffisante (83,5% au 26/09/2021) malgré leur grande vulnérabilité face à la maladie. Il est important de rappeler qu'à ce stade, l'objectif de la vaccination reste de protéger contre les formes graves et d'éviter une surcharge du système hospitalier.

La HAS rappelle en outre, au-delà des considérations éthiques²⁶, l'intérêt épidémiologique à contrôler l'épidémie au niveau européen et au niveau mondial, y compris pour l'épidémiologie en France.

La HAS rappelle toutefois, l'existence de la liste de contre-indication mentionnées à l'annexe 2 du décret n°2021-1059 du 7 août 2021²⁷ prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire.

²⁶ L'OMS a appelé début août à un moratoire sur les doses de rappel des vaccins anti-Covid pour pouvoir mettre ces doses à disposition des pays qui n'ont pu immuniser qu'une partie infime de leur population

²⁷ Décret no 2021-1059 du 7 août 2021 modifiant le décret no 2021-699 du 1er juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire

La HAS souligne à nouveau qu'il est également indispensable de maintenir un haut niveau d'adhésion aux mesures barrières, y compris chez les personnes ayant reçu un schéma avec 2 doses de vaccin, une baisse d'efficacité étant observée vis-à-vis du variant Delta, en particulier contre l'infection et la transmission.

Par ailleurs, la HAS insiste sur le fait que l'essai de phase 3 devra être poursuivi afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée des résultats des analyses en sous-groupes dans cet essai, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR). La HAS souhaiterait également disposer d'informations complémentaires sur l'acceptabilité de la vaccination, en particulier sur les motifs des refus de vaccination chez les professionnels du secteur de la santé et du médico-social.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des données d'efficacité et de sécurité en conditions réelles d'utilisation sur un plus long terme (données israéliennes notamment), des résultats complets des essais de phase 3 chez l'adulte, ainsi que des données épidémiologiques et de pharmacovigilance.