

## **Avis n° 2021.0081/AC/SESPEV du 18 novembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la pertinence d'une extension de la population éligible à une dose de rappel**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 18 novembre 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 la saisine du Directeur général de la santé du 15 novembre 2021 ;

ADOPTE L'AVIS SUIVANT :

### 1. Contexte et objet de la saisine

Comme souligné par la HAS dans ses précédentes recommandations, les études les plus récentes confirment une baisse au cours du temps de l'efficacité de la primo-vaccination observée en vie réelle contre les infections à SARS-CoV-2. Cette diminution de la protection contre l'infection par le SARS-Cov2 concerne essentiellement l'infection asymptomatique et les formes symptomatiques non graves, mais une légère baisse d'efficacité sur les formes graves est également observée, même si celles-ci restent globalement bien prévenues par les vaccins. Cette baisse ne touche pas seulement les personnes âgées et les populations à risque de formes graves. 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 la réponse immune induite par le vaccin à distance du schéma avec deux doses. Les études les plus récentes confirment une baisse au cours du temps de l'efficacité de la primo-vaccination observée en vie réelle contre les infections à SARS-CoV-2. Toutefois elles montrent également que l'efficacité contre les formes graves reste à un niveau élevé quel que soit le vaccin administré, alors même que durant cette période, le variant Delta est devenu prédominant, jusqu'à devenir quasi-exclusif aujourd'hui en France. Tandis que cette baisse progressive de la protection au cours des 6 mois suivant la primo-vaccination est essentiellement observée chez les plus âgés, certaines études la rapportent également dans tous les groupes d'âge<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Naaber P, Tserel L, Kangro K, Sepp E, Jürjenson V, Adamson A, *et al.* Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. *Lancet Reg Health Eur* 2021;10:100208. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100208>

De ce fait, dans la continuité de son premier avis du 23 août 2021<sup>2</sup> et sur la base des premières données en vie réelle disponibles ainsi que de l'extension d'AMM pour les vaccins Comirnaty<sup>3</sup> puis Spikevax<sup>4</sup>, la HAS a recommandé d'étendre l'indication d'un rappel à l'ensemble des professionnels qui prennent en charge ou accompagnent ces personnes vulnérables (soignants, transports sanitaires et professionnels du secteur médico-social). Elle a préconisé également de le proposer à l'entourage des personnes immunodéprimées.

Dans un contexte d'augmentation de la circulation du SARS-CoV-2 et de la vulnérabilité croissante de la classe d'âge des 50-65 ans<sup>5</sup>, éligible à la vaccination depuis le mois de mai 2021 et non encore ciblés par la campagne de rappel, la pertinence de l'élargissement de la dose de rappel au-delà de la population initialement définie mérite d'être évaluée.

C'est dans ce cadre que le Directeur général de la santé a saisi la HAS en date du 15 novembre 2021 pour évaluer la pertinence et définir les modalités d'organisation d'une dose de rappel chez les adultes de plus de 50 ans.

La Direction générale de la santé interroge également la HAS sur la dose à utiliser pour la dose d'ARNm recommandée après la première dose du vaccin Janssen.

#### 1. Données épidémiologiques à date (données issues du point hebdomadaire de Santé publique France)<sup>6</sup>

En semaine 44 de l'année 2021, la circulation du SARS-CoV-2 s'est accélérée sur le territoire métropolitain, avec une forte progression du R-effectif (1,33 *versus* 1,16 en semaine 43) et du taux d'incidence corrigé pour l'effet du 1<sup>er</sup> novembre férié. En hausse dans toutes les régions, le taux d'incidence corrigé dépassait 100 cas pour 100 000 habitants dans 21 départements. En cette deuxième semaine des vacances scolaires, le recours au dépistage était de nouveau en baisse chez les moins de 20 ans mais a augmenté chez les 50 ans et plus. En Outre-mer, une forte hausse du taux d'incidence corrigé était observée pour la deuxième semaine consécutive à La Réunion. Les données de contact-tracing rapportent depuis plusieurs semaines une augmentation sur le territoire métropolitain, chez les cas, du délai entre les premiers signes cliniques et le prélèvement diagnostique. Au 9 novembre, 76,6 % de la population avait reçu au moins une dose de vaccin et 75,0 % était complètement vaccinée. Parmi les 65 ans et plus, 24,2 % avaient reçu une dose de rappel.

#### 2. Recommandations internationales relatives à la population générale éligible à une dose de rappel

---

<sup>2</sup> 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-complee-contre-la-covid-19](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-complee-contre-la-covid-19)

<sup>3</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place d'un rappel par le vaccin à ARNm COMIRNATY®. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3290614/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-d-un-rappel-par-le-vaccin-a-arnm-comirnaty](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3290614/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-d-un-rappel-par-le-vaccin-a-arnm-comirnaty)

<sup>4</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin à ARNm SPIKEVAX. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3297315/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arnm-spikevax](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297315/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arnm-spikevax)

<sup>5</sup> A l'heure actuelle, 48 % des patients hospitalisés pour Covid-19 sont âgés de 50 à 70 ans et 8 2% de plus de 50 ans

<sup>6</sup> Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 11 novembre 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-11-novembre-2021>

Au Royaume-Uni, une recommandation de revaccination a été émise le 9 septembre 2021 par le *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI)<sup>7</sup> visant notamment toutes les personnes âgées de 50 ans et plus (comme la Lettonie, la Pologne, la Grèce et l'Australie), ainsi que d'autres groupes tels que les professionnels de santé (tout comme la Finlande, le Danemark, l'Islande, l'Irlande, les Pays-Bas, l'Allemagne, la Grèce, l'Italie, la Slovaquie, la République Tchèque, la Lettonie, la Lituanie, l'Estonie, la Hongrie, la Roumanie, la Slovaquie, la Pologne, Chypre et les Etats-Unis).

Cette recommandation a été étendue, au Royaume Uni, le 16 novembre 2021, à l'ensemble de la population de plus de 40 ans<sup>8</sup>.

La Slovaquie a ouvert l'administration d'un rappel à la population des plus de 18 ans.

De leur côté, Israël et Malte ont étendu la recommandation d'une dose de rappel à l'ensemble de la population de plus de 12 ans, et ce dès fin août 2021 pour Israël.

### 3. Rappels concernant la décroissance de la réponse immunitaire<sup>9</sup>

Les vaccins contre la Covid-19 utilisés en France ont fourni une très bonne protection contre les formes graves de la maladie et les décès, mais également contre les infections, symptomatiques ou non.

Si l'efficacité de la vaccination contre les formes graves reste à un niveau élevé, y compris depuis que le variant Delta est devenu prédominant, une diminution de l'efficacité des vaccins contre l'infection (symptomatique ou non) est observée dans la plupart des études en comparaison à la période où le variant alpha était majoritaire. Six mois après la vaccination, cette efficacité varie entre 30 à 70 % selon les études.

La protection contre les infections asymptomatiques et les maladies symptomatiques bénignes diminue en effet plus rapidement avec le temps, comparativement à la protection contre les formes sévères et les décès<sup>10</sup>.

Bien que la prévention du Covid-19 sévère soit l'objectif principal de la stratégie vaccinale, la prévention de l'infection joue également un rôle majeur dans la lutte contre la pandémie en réduisant le risque global d'infection par le SARS-CoV-2 dans la population. Ainsi, l'administration d'une dose de rappel permet également une protection indirecte contre les formes graves de Covid-19 dans les populations les plus vulnérables. En effet, il apparaît que la vaccination induirait une excrétion moins longue du virus (doué d'une infectivité amoindrie), et que l'induction d'une réponse muqueuse efficace pourrait s'accompagner d'une moindre transmissibilité du virus chez les vaccinés. De plus, une étude a mis en évidence sur un faible effectif, l'association entre une dose de rappel et une diminution statistiquement significative de la charge virale en comparaison à celle des personnes primovaccinées qui n'avaient pas reçu leur dose de rappel, suggérant ainsi que l'administration d'un rappel diminuerait la contagiosité des personnes développant une infection par le SARS-CoV-2<sup>11</sup>.

Par ailleurs, si les personnes les plus à risque de forme sévère de Covid-19 ou de décès sont les plus âgés ainsi que celles souffrant de comorbidités<sup>12</sup>, les personnes âgées de 40 à 49 ans présentent un risque certes plus faible,

<sup>7</sup> La *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) a confirmé le 9 septembre 2021 que les vaccins COVID-19 Cominarty et Spikevax peuvent être utilisés comme doses de rappel sûres et efficaces.

Department of Health and Social Care. JCVI statement regarding a COVID-19 booster vaccine programme for winter 2021 to 2022, 14 september 2021. London: DHSC; 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-statement-september-2021-covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022/jcvi-statement-regarding-a-covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022>

<sup>8</sup> Department of Health and Social Care. Update to JCVI advice on booster vaccination in adults, 15 November 2021. London: DHSC; 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022-jcvi-statement-november-2021/update-to-jcvi-advice-on-booster-vaccination-in-adults-15-november-2021>

<sup>9</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place d'un rappel par le vaccin à ARNm COMIRNATY®. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3290614/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-d-un-rappel-par-le-vaccin-a-arm-comirnaty](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3290614/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-d-un-rappel-par-le-vaccin-a-arm-comirnaty)

<sup>10</sup> 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-complète-contre-la-covid-19](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-complète-contre-la-covid-19)

<sup>11</sup> Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzel E, Kuint J, et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2. *Nat Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01575-4>

<sup>12</sup> 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\\_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-complète-contre-la-covid-19](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-complète-contre-la-covid-19)

mais non nul, de développer une forme grave de la maladie. En outre, bien que la baisse progressive de la protection constatée au cours des 6 mois suivant la primo-vaccination soit plus marquée chez les plus âgés, **certaines études rapportent qu'elle est constatée dans tous les groupes d'âge**<sup>13</sup>.

#### 4. Questions d'évaluation

Le PICOT (Patients, Intervention, Comparateur, *Outcomes* ou critères de jugement, *Time frame* ou schéma d'études) détaille les différents critères de sélection des publications pour chaque question d'évaluation.

##### Question 1 : Efficacité de la dose de rappel

Patients	Individus ayant reçu un schéma vaccinal anti-COVID-19 complet à deux doses, âgés de plus de 18 ans
Intervention	Dose de rappel avec vaccin contre la COVID-19 à ARNm (1 dose Pfizer, ½ dose Moderna)
Comparateur	Schéma complet sans dose de rappel avec deux doses
Critères de jugement	Décès COVID-19 Hospitalisation en soins intensifs pour COVID-19 Hospitalisations pour COVID-19 (y compris en soins intensifs) Taux de COVID-19 sévère Taux de tests COVID-19 positifs
Schéma d'études	Articles originaux avec des : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Études contrôlées randomisées ou,</li> <li>• Cas-témoins</li> </ul> Avec un suivi minimal d'un mois

##### Question 2 : Sécurité de la dose de rappel

Patients	Individus ayant reçu un schéma vaccinal anti-COVID-19 complet à deux doses, âgés de plus de 18 ans
Intervention	Dose de rappel avec vaccin contre la COVID-19 à ARNm (1 dose Pfizer, ½ dose Moderna)
Comparateur	Schéma complet sans dose de rappel avec deux doses
Critères de jugement	Taux d'évènements indésirable graves (EIG) y compris décès Taux d'évènements indésirables (EI)
Schéma d'études	Articles originaux avec des : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Études contrôlées randomisées ou,</li> <li>• Cas-témoins</li> </ul>

#### 5. Revue bibliographique

[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](https://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)

<sup>13</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place d'un rappel par le vaccin à ARNm COMIRNATY®. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3290614/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-d-un-rappel-par-le-vaccin-a-arm-comirnaty](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3290614/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-d-un-rappel-par-le-vaccin-a-arm-comirnaty)

Une recherche documentaire systématique des études cliniques évaluant l'efficacité et la sécurité de la dose de rappel (bases consultées : Covid-19 research, Medline et Embase a été réalisée, sans limitation de langue, sans limitation de date, jusqu'au 17 novembre 2021.

La stratégie de recherche est détaillée en Annexe 1.

Au total, 76 références ont été consultées sur titre et résumé. À l'issue de cette phase, 4 articles ont été examinés *in extenso* par deux évaluateurs. Ces 4 articles ont été inclus dans la présente évaluation rapide. Trois articles répondaient à la question d'évaluation de l'efficacité de la dose de rappel et un article sur sa sécurité.

Les principales caractéristiques des études sont rapportées dans les tableaux ci-dessous

**Tableau X. Articles évaluant l'efficacité de la dose de rappel du vaccin contre la COVID-19**

Auteur (Pays)	Design étude	N (intervention/control)	Base de données utilisées	Période de recrutement (en fonction de la deuxième dose)	Suivi et critères de jugement	Type d'appariement
BARDA <sup>14</sup> (Israël)	Rétrospectif (cas-témoins appariés)	Intervention : 728321 Control : 728321	Clalit Health Services (CHS)*	30 juillet 2020 – 23 septembre 2021 (avec minimum 5 mois après 2 <sup>ème</sup> dose)	60 jours de suivi Taux d'hospitalisation pour cas grave de COVID-19 Taux de COVID-19 sévère (selon les critères de l'US <i>National Institutes of Health</i> ) Décès lié à COVID-19 (Chacun de ces critères de jugement inclut le critère qui le précède)	Âge Sexe Communauté Antécédents de vaccination antigrippal dans les 5 dernières années Grossesse Facteurs de risque de développer une forme grave (selon le CDC) <sup>15</sup>
SACIUK <sup>16</sup> (Israël)	Rétrospectif (cas-témoins appariés)	Intervention : 81 244 Control : 141 347	Maccabi HealthCare Services**	Pour les contrôles : Janvier-Février 2021 Pour le groupe intervention : juillet – mi octobre 2021	70 jours de suivi Taux d'incidence déterminé par un test RT-PCR positif Calcul du taux d'efficacité du vaccin 1 – (taux d'incidence sujets 3 doses/taux d'incidence sujets 2 doses)	Âge Sexe Statut socio-économique Communauté

<sup>14</sup> Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, *et al.* Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02249-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02249-2)

<sup>15</sup> Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 2021;384(15):1412-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>

<sup>16</sup> Saciuk Y, Kertes J, Shamir Stein N, Ekka Zohar A. Effectiveness of a third dose of BNT162b2 mRNA vaccine. *J Infect Dis* 2021. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab556>

BAR-ON <sup>17</sup> (Israël)	Rétrospectif (cas-témoins appariés)	Intervention : 10,6 millions personnes-jour Control : 5,2 millions de personnes-jour	Base de données du ministère de la Santé d'Israël	30 juillet – 31 août (avec minimum 5 mois après 2 <sup>ème</sup> dose pour le groupe contrôle)	Minimum 12 jours de suivi Taux d'incidence (confirmé par une RT-PCR positive) Taux de COVID-19 sévère	Âge (60-69, 70-79, >80 ans) Sexe Semaine de vaccination de la deuxième dose Groupe démographique
----------------------------------	-------------------------------------	---	---	--	---	---

\* Le CHS est le plus grand fournisseur et payeur de services de santé intégrés en Israël, compte plus de 4,7 millions de membres actifs. Le CHS a une base de données qui combine les dossiers médicaux hospitaliers et communautaires, de laboratoire et des informations d'imagerie, des dossiers pharmaceutiques, les coûts des soins de santé et des statistiques du ministère de l'Intérieur ainsi que des données sur l'état civil de tous leurs affiliés. Le taux de rotation des affiliés au sein de Clalit est inférieur à 1% par an, ce qui facilite l'étude des tendances démographiques au fil du temps.

\*\* Deuxième plus grand fournisseur et payeur de services de santé intégrés en Israël, compte 2,4 millions de membres actifs. Le MHCS possède également une base de données médicales qui permet la réalisation des études des données de vie réelle.

**Tableau X. Articles évaluant la sécurité de la dose de rappel du vaccin contre la COVID-19**

Auteur (Pays)	Design de l'étude	Base de données	N	Période de recrutement (en fonction de la deuxième dose)	Temps de suivi d'EI
HAUSE <sup>18</sup> (Etats-Unis)	Essai comparatif non randomisé prospectif	V-safe*	22 191	12 août 2021 – 19 septembre 2021	7 jours

EI : événements indésirables

\* Les chercheurs ont mis à disposition une application (appelée *V-safe*) qui permet aux individus ayant été vaccinés avec Comirnaty, Spikevax ou le vaccin Janssen de déclarer des événements indésirables sur la base du volontariat.

## 6. Analyse critique des articles retenus

### **BARDA<sup>19</sup>**

#### Méthodologie

Il s'agit d'une étude observationnelle de type cas-témoins de grande ampleur conduite en Israël dans le contexte du lancement de la campagne de rappel en juillet dernier sur la base des données *Clalit Health service* (première de quatre bases de données du système de santé israélien représentant 53 % de la population), du 30 juillet au 23 septembre 2021. Pour mémoire la campagne de rappel Israélienne a débuté chez les personnes âgées de

<sup>17</sup> 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;385(15):1393-400. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2114255>

<sup>18</sup> Hause AM, Baggs J, Gee J, Marquez P, Myers TR, Shimabukuro TT, *et al.* Safety monitoring of an additional dose of COVID-19 Vaccine - United States, august 12-september 19, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(39):1379-84. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7039e4>

<sup>19</sup> Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, *et al.* Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02249-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02249-2)

plus de 60 ans et s'est rapidement étendue aux plus de 50 ans puis ans plus de 40 ans, aux plus de 30 ans et, enfin aux plus de 12 ans.

L'étude a permis d'évaluer, au cours d'une période de suivi de 60 jours, l'efficacité d'une troisième dose du vaccin Comirnaty, contre les formes sévères de Covid 19 en conditions réelles d'utilisation. Pour ce faire, les individus ayant reçu une dose de rappel au moins 5 mois après la seconde dose ont été appariés à des individus témoins, n'ayant pas reçu de dose de rappel.

Après l'appariement, chacun des deux groupes a inclus 728 321 personnes avec un âge médian de 52 ans.

Le critère de jugement principal de l'étude était l'hospitalisation, la survenue d'un décès ou d'une forme grave de Covid-19 (selon les critères de l'US *National Institutes of Health*).

Une analyse en sous-groupe a également permis d'évaluer l'efficacité en vie réelle d'une dose de rappel par tranche d'âge (16-39 ans, 40-69 ans et 70 ans et plus).

Des analyses de Kaplan Meyer ont été utilisées pour construire les courbes d'incidence cumulée des cas (selon la définition des critères de jugement).

#### Principales limites :

L'étude présente des limites soulignées par les auteurs. Ainsi, la fréquence des tests n'a pas été identique dans les deux groupes, ce qui introduit un biais dans l'analyse de l'efficacité évaluée sur la survenue de formes symptomatiques de la maladie. Toutefois, des ajustements ont été réalisés afin de réduire au maximum le risque de facteurs de confusion. En outre, cette étude se concentre sur la survenue de forme sévère de la maladie, ce qui diminue le risque de biais liés à des différences entre les individus deux groupes.

L'analyse réalisée par les auteurs pour évaluer le risque par tranches d'âges est limitée du fait de leur proposition d'amalgamer dans un seul groupe les individus de 40 à 69 ans alors que l'effectif de l'étude aurait permis de proposer des analyses plus fines pour les 40 à 49 ans, 50 à 59 ans et 60 à 69 ans et de rapporter ainsi les risques pour chacune de ces catégories.

Une autre limite de l'étude est liée à la rareté des cas survenus chez les personnes les plus jeunes (moins de 40 ans) qui ne permet pas de conclure formellement dans cette population.

#### Principaux résultats

**La différence de risque de survenue d'hospitalisation entre les deux groupes était significative, en faveur du groupe ayant reçu la dose de rappel, dans les sous-groupes des plus de 70 ans et des 40-69 ans,** respectivement évaluée à 533 pour 100 000 avec un IC 95% [390,1 - 675,3 pour 100 000] et à 96,7 pour 100 000 avec un IC 95% [60,1 - 148,7 pour 100 000]. En revanche la différence de risque n'était pas significative dans les groupes de moins de 40 ans (vraisemblablement du fait de la rareté de survenue des cas).

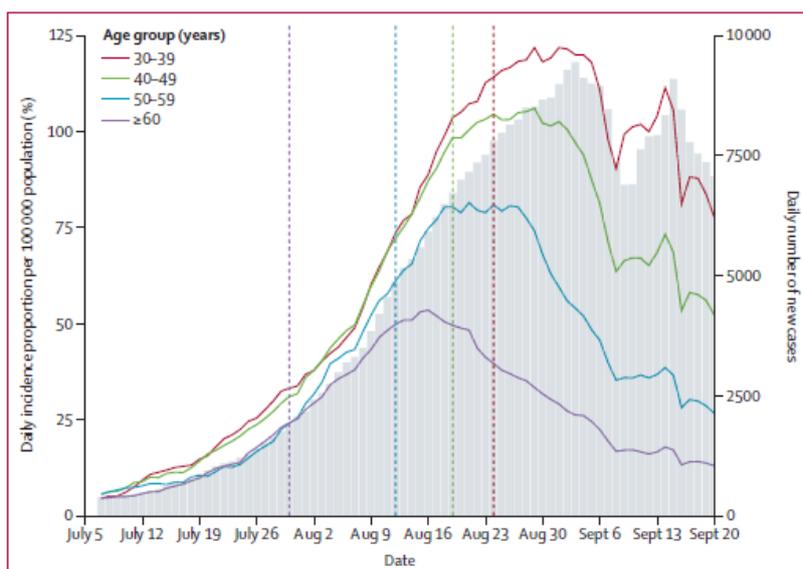
**La différence était également significative pour les plus de 70 ans et les 40-69 ans pour la survenue d'une forme sévère de la maladie,** respectivement évaluée à 411,7 pour 100 000 avec un IC 95% [285,9 – 548,7 pour 100 000] et 54,4 pour 100 000 avec un IC 95% [28,0 - 87,6 pour 100 000].

La différence était enfin significative pour la survenue de forme symptomatiques, toujours en faveur du groupe ayant reçu une dose de rappel.

	Total number in analysis (both study groups combined)	Vaccinated with two doses		Vaccinated with three doses		1- risk ratio (95% CI)	Risk difference per 100 000 individuals (95% CI)
		Events	Risk per 100 000 individuals	Events	Risk per 100 000 individuals		
<b>Admissions to hospital</b>							
Sex							
Male	458 552	140	321.6	21	25.2	92% (85 to 97)	296.4 (177.2 to 443.2)
Female	483 548	91	132.1	8	5.0	96% (93 to 99)	127.1 (87.2 to 175.9)
Age group, years							
16-39	288 072	6	7.0	1	2.1	70% (-70 to 100)	4.9 (-2.1 to 12.3)
40-69	448 366	73	104.9	10	8.1	92% (83 to 97)	96.7 (60.1 to 148.7)
≥70	162 958	140	574.3	16	41.3	93% (87 to 97)	533.0 (390.1 to 675.3)
Number of coexisting conditions							
0	462 690	14	13.4	2	1.5	89% (60 to 100)	11.9 (4.3 to 22.3)
1-2	336 850	61	111.5	7	9.7	91% (80 to 98)	101.9 (61.9 to 145.9)
≥3	142 560	156	689.7	20	56.3	92% (87 to 96)	633.4 (456.4 to 847.7)
<b>Severe disease</b>							
Sex							
Male	458 652	103	233.0	13	24.8	89% (73 to 98)	208.2 (109.7 to 343.9)
Female	483 614	54	93.2	4	2.8	97% (93 to 99)	90.4 (57.4 to 137.8)
Age group, years							
16-39	288 086	2	2.5	0	0.0	NA	2.5 (0.7 to 7.5)
40-69	448 410	38	57.9	5	3.5	94% (85 to 99)	54.4 (28.0 to 87.6)
≥70	163 054	108	447.5	10	35.8	92% (83 to 98)	411.7 (285.9 to 548.7)
Number of coexisting conditions							
0	462 706	5	3.1	0	0.0	NA	3.1 (0.7 to 6.0)
1-2	336 902	39	82.0	2	3.2	96% (85 to 100)	78.8 (39.3 to 126.8)
≥3	142 658	113	503.5	15	51.6	90% (80 to 96)	451.9 (322.3 to 605.2)

Estimates were obtained using the Kaplan-Meier estimator starting from day 7 after receipt of the third dose in those who received it. Data are listed as NA when one or both

En outre, les courbes d'incidence quotidiennes ont permis de montrer que **l'incidence de survenue de forme grave ou d'hospitalisation mais aussi des infections (cf. graphique ci-dessous) a chuté dans toutes les classes d'âge à partir de 7 jours après l'administration de la dose de rappel.**



**Figure 1. Incidence des infections par SARS-CoV-2 par tranche d'âge (en moyenne glissante sur 7 jours) et dates d'initiation de la dose de rappel pour chaque tranche d'âge**

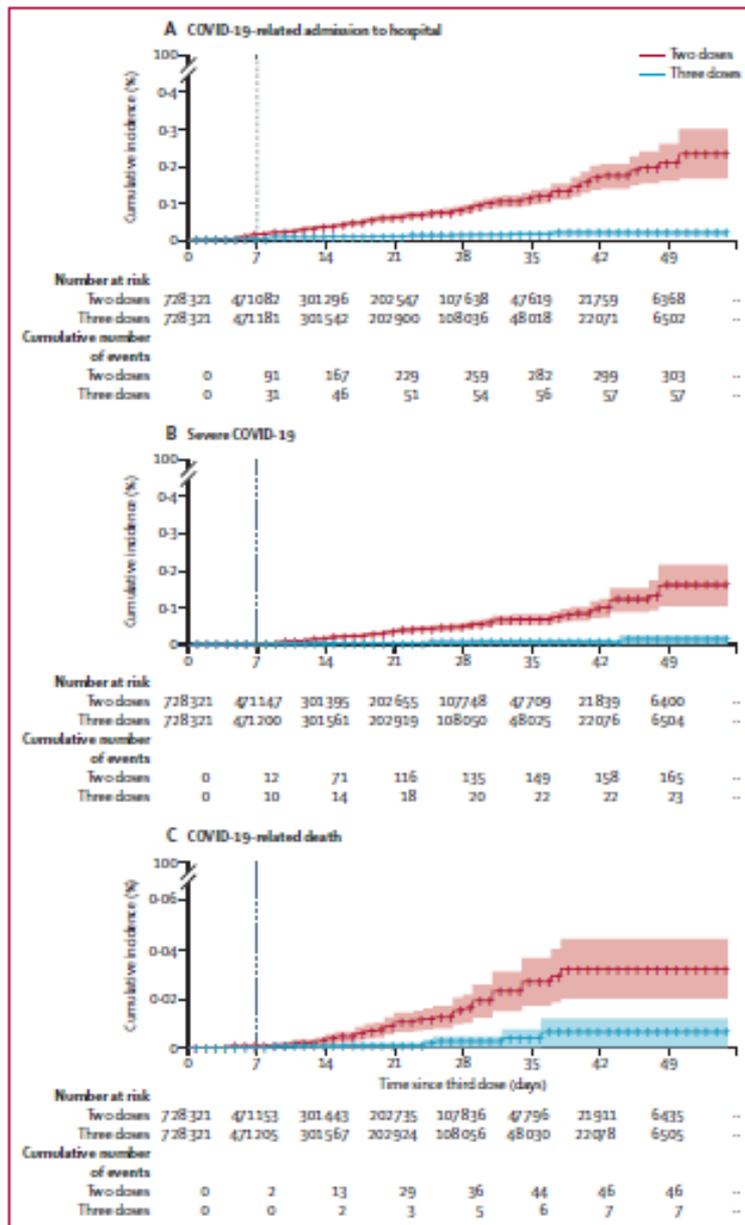


Figure 1: Cumulative incidence curves comparing COVID-19-related admission to hospital (A), severe disease (B), and death (C) in individuals who received two versus three doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. The dashed vertical line indicates day 7, on which the main analysis period begins.

**Figure 1 : Incidence cumulée des admissions à l'hôpital dues à la Covid 19 (A), de survenue de formes sévères (B), et de survenue de décès (C) chez les individus ayant reçu deux doses (courbe rouge) versus ceux ayant bénéficié d'un rappel par Comirnaty (courbe bleue)**

---

Cette étude apporte donc des arguments solides en faveur d'un élargissement de la campagne de rappel aux personnes âgées de 40 ans et plus.

---

## SACIUK<sup>20</sup>

### Méthodologie

Il s'agit d'une étude cas-témoins, rétrospective, conduite sur la base de données *Maccabi HealthCare Services*, deuxième de quatre bases de données du système de santé israélien du fait de sa représentativité. Les cas (n= 81 244) ont reçu une dose de rappel du vaccin Comirnaty entre juillet et mi-octobre 2021. Les témoins (n= 141 347) seulement deux doses entre janvier et février 2021. Les cas et les témoins ont été appariés par : l'âge, le sexe, le statut socio-économique et l'appartenance à une communauté. Les individus ont été suivis pendant 70 jours afin de recueillir la survenue d'infection déterminé par un test RT-PCR positif et calculer le taux d'incidence et **le taux d'efficacité du vaccin [1 – (taux d'incidence sujets 3 doses/taux d'incidence sujets 2 doses)]**.

### Principales limites :

Les tests RT-PCR n'ont pas été réalisés de façon systématique mais sur la base du volontariat. Les auteurs ne précisent les raisons pour lesquels les individus demandaient à se faire tester (présence de symptômes, déclaration en tant que personnes-contact, test de confort pour voyage ou autre).

### Principaux résultats

Le taux brut d'efficacité vaccinale après la dose de rappel était de 92,9% avec un IC 95% [92,6-93,2%] et le taux brut d'efficacité vaccinale ajusté était de 89,1% avec un IC 95% [87,5-90,5%].

Stratifié sur l'âge, le taux brut d'efficacité vaccinale de la dose de rappel était 1,9% plus élevé chez les individus de moins de 60 ans en comparaison aux individus de 60 ans et plus.

---

Les résultats de cette étude montrent que la dose de rappel confère un niveau élevé de protection contre la survenue d'infection par le SARS-Cov2.

---

## BAR-ON<sup>21</sup>

### Méthodologie

Il s'agit d'une étude cas-témoins, rétrospective, menée en Israël. Les données pour la période du 30 juillet au 31 août 2021 ont été extraites de la base de données du ministère israélien de la Santé concernant 1 137 804 personnes âgées de 60 ans ou plus et ayant été complètement vaccinées (c'est-à-dire ayant reçu deux doses de Comirnaty) au moins 5 mois plus tôt. Dans l'analyse primaire, les auteurs ont comparé le taux de Covid-19 confirmé par PCR et le taux de maladie grave entre ceux qui avaient reçu une dose de rappel au moins 12 jours plus tôt (groupe de rappel) et ceux qui n'avaient pas reçu de dose de rappel (groupe témoin). L'appartenance à ces groupes était dynamique, puisque les participants qui étaient initialement inclus dans le groupe « témoin » l'ont quitté après réception de la dose de rappel et ont ainsi été inclus dans le groupe « de rappel » 12 jours après avoir le vaccin, à condition qu'ils n'aient pas confirmé l'infection pendant la période intermédiaire.

### Principales limites :

---

<sup>20</sup> Saciuk Y, Kertes J, Shamir Stein N, Ekka Zohar A. Effectiveness of a third dose of BNT162b2 mRNA vaccine. J Infect Dis 2021. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab556>

<sup>21</sup> 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;385(15):1393-400. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2114255>

Tous les individus inclus étaient âgés de plus de 60 ans. Les personnes vaccinées avec une dose de rappel pouvaient avoir un comportement différent, avoir pris plus de précautions (respect de gestes barrières) en attendant d'être protégés par le développement d'anticorps.

### Principaux résultats

La dose de rappel du vaccin Comirnaty a réduit les taux d'infection de SARS-Cov2 confirmée par RT-PCR et de maladie grave de Covid-19 dans une large population israélienne de participants âgés de 60 ans ou plus. Les personnes du groupe témoin avaient 11,3 fois plus de risque que ceux du groupe « rappel » d'être infectés par SARS-COV-2 (RR 11,3 IC95% [10,4–12,3]). Le taux de maladie grave était presque 20 fois plus important dans le groupe témoin comparé au groupe « rappel » (RR 19,5 [12,9–29,5]).

---

Cette étude montre une réduction des taux d'infections et de survenue de formes sévères chez les individus de plus de 60 ans ayant reçu une dose de rappel comparés aux individus n'ayant pas bénéficié de dose de rappel.

---

## HAUSE<sup>22</sup>

### Méthodologie

Il s'agit d'un essai américain comparatif non randomisé prospectif recueillant des données de sécurité (déclaration des événements indésirables légers, modérés ou sévères) par le biais d'une application mobile, appelée *V-safe*, après vaccination avec Comirnaty, Spikevax ou Janssen. Les individus ayant été vaccinés pouvaient déclarer les événements indésirables au niveau local ou systémiques survenus durant les sept premiers jours après chaque dose. Les doses de rappel utilisés étaient également celles de Comirnaty, Spikevax ou Janssen.

### Principales limites

L'étude présente quatre principales limites soulignées par les auteurs. L'auto-déclaration était réalisée sur la base du volontariat et de ce fait, les participants ne sont pas représentatifs de la population vaccinée aux Etats-Unis. Durant une période de l'étude, l'indication d'une dose de rappel n'était recommandée que pour les personnes immunodéprimées, mais les données concernant l'immunocompétence ou l'immunosuppression n'étaient pas recueillies par *V-safe*, ce qui est une limite majeure de l'étude. Pour cela des analyses spécifiques à la population en bonne santé n'ont pas pu être réalisées. La causalité des effets indésirables déclarés ne peut pas être établie avec l'application *V-safe*. Enfin, les données concernant la dose de rappel avec Janssen étaient très limitées.

De plus, les auteurs ne précisent pas d'informations sur la dose de Moderna, ils ne décrivent pas s'il s'agissait d'une dose complète (100µg) ou d'une demi-dose (50µg) comme validé par l'EMA.

### Principaux résultats

Parmi les 22 191 sujets ayant fourni leurs informations dans l'application proposée, 306 individus de 18 à 55 ans ont déclaré des événements indésirables après la dose de rappel (avec Pfizer, Moderna ou Janssen).

De manière générale (tous types de dose confondus), après la dose de rappel, les réactions au niveau local (i.e. douleur, rougeur, suppuration) étaient légèrement plus fréquentes qu'après la deuxième dose des vaccins Comirnaty ou Spikevax ou la dose du vaccin Janssen (respectivement 5 323; 84,7% and 5 249; 83,5%; p = 0.03).

---

<sup>22</sup> Hause AM, Baggs J, Gee J, Marquez P, Myers TR, Shimabukuro TT, *et al.* Safety monitoring of an additional dose of COVID-19 Vaccine - United States, august 12-september 19, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70(39):1379-84. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7039e4>

**Les réactions systémiques** (i.e. douleur abdominale, myalgie, diarrhée, fatigue, fièvre, maux de tête, nausées, réaction cutanée, vomissements, etc.) **étaient moins fréquentes après la dose de rappel** qu'après la deuxième dose (4 963; 79,0% et 5 105; 81,3%;  $p < 0.001$ ).

Le tableau X présente les résultats détaillés de l'étude de Hause *et al.* selon le type de vaccin du schéma initial et la dose de rappel reçue.

**Tableau X. Principaux résultats de sécurité après dose de rappel rapportés par HAUSE et al.** en fonction du vaccin utilisé pour la primo-vaccination

Reaction	Moderna, % <sup>†</sup> (n = 10,477)			Pfizer-BioNTech, % <sup>†</sup> (n = 11,284)			Janssen, % <sup>†,§</sup> (n = 174)			Total (N = 22,191)
	Dose 3 Moderna (n = 10,453; 98.6%)	Dose 3 Pfizer-BioNTech (n = 144; 1.4%)	Dose 3 Janssen (n = 4; 0.04%)	Dose 3 Pfizer-BioNTech (n = 11,209; 98.2%)	Dose 3 Moderna (n = 197; 1.7%)	Dose 3 Janssen (n = 6; 0.1%)	Dose 2 Janssen (n = 48; 27.0%)	Dose 2 Moderna (n = 64; 36.0%)	Dose 2 Pfizer-BioNTech (n = 66; 37.1%)	
<b>Days since primary series, median (IQR)</b>	182 (164–198)	183 (161–204)	173 (141–182)	183 (157–209)	186 (161–217)	123 (113–182)	84 (16–136)	156 (140–164)	150 (136–167)	<b>182 (160–202)</b>
<b>Any injection site reaction</b>	<b>80.9</b>	<b>64.6</b>	<b>75.0</b>	<b>69.4</b>	<b>81.7</b>	<b>83.3</b>	<b>25.0</b>	<b>70.3</b>	<b>80.3</b>	<b>74.9</b>
Itching	20.0	11.8	0	8.4	10.2	16.7	10.4	6.3	7.6	<b>13.9</b>
Pain	75.9	60.4	75.0	66.6	80.2	83.3	20.8	68.8	74.2	<b>71.0</b>
Redness	25.2	8.3	0	9.8	20.8	16.7	6.3	7.8	12.1	<b>17.1</b>
Swelling	33.6	17.4	0	16.8	30.5	16.7	6.3	12.5	18.2	<b>24.8</b>
<b>Any systemic reaction</b>	<b>75.2</b>	<b>59.7</b>	<b>50.0</b>	<b>65.1</b>	<b>76.1</b>	<b>100</b>	<b>31.3</b>	<b>68.8</b>	<b>63.6</b>	<b>69.9</b>
Abdominal pain	8.4	3.5	0	6.4	8.1	16.7	4.2	3.1	6.1	<b>7.3</b>
Myalgia	49.8	29.2	0	36.3	49.2	50.0	20.8	45.3	33.3	<b>42.7</b>
Chills	31.3	8.3	50.0	17.5	33.5	50.0	8.3	23.4	10.6	<b>24.1</b>

**Abbreviation:** IQR = interquartile range.

\* Percentage of registrants who completed at least one v-safe health check-in survey on days 0–7 after vaccination.

<sup>†</sup> Primary vaccination series.

<sup>§</sup> Includes persons who received a primary Janssen single-dose and one additional dose of vaccine from the listed manufacturers.

---

Les déclarations volontaires sur l'application V-safe n'ont trouvé aucune tendance inattendue d'effets indésirables après une dose de rappel de vaccin contre la COVID-19.

---

## 7. Conclusions

Considérant :

- **Les données épidémiologiques préoccupantes** en France : en semaine 44 de l'année 2021<sup>23</sup>, la circulation du SARS-CoV-2 s'est accélérée sur le territoire métropolitain, avec une forte progression du R-effectif (1,33 versus 1,16 en semaine 43) et du taux d'incidence corrigé pour l'effet du 1<sup>er</sup> novembre férié. En hausse dans toutes les régions, le taux d'incidence corrigé dépassait 100 cas pour 100 000 habitants dans 21 départements.
- **Les données issues des études récentes, en particulier :**
  - Les données de vraie vie israéliennes issues d'une étude nord-américaine<sup>24</sup> démontrant que la **dose de rappel confère d'excellents niveaux de protection contre l'infection par SARS-Cov2, y compris chez les patients âgés de moins de 60 ;**
  - Celles issues d'une étude observationnelle israélienne de grande envergure et publiées dans le *Lancet*<sup>25</sup> **apportant de solides arguments en faveur d'une dose de rappel chez les plus de 40 ans** (diminution du risque de survenue d'infection, de forme sévère, d'hospitalisation et de décès chez les patients de 40 ans et plus ayant bénéficié d'une dose de rappel, comparativement aux personnes n'ayant pas bénéficié d'un rappel et diminution de l'incidence importante de la survenue de forme grave, d'hospitalisation et de décès, pour toutes les classes d'âge à partir de 7 jours après l'administration de la dose de rappel) ;
  - Les données issues d'une étude nord-américaine<sup>26</sup> confirmant la **bonne tolérance d'une dose de rappel en vie réelle avec le vaccin Comirnaty et Spikevax chez les plus jeunes ;**
- **Les données issues des essais cliniques ayant permis à l'EMA d'autoriser l'extension de l'AMM à la dose de rappel en dose complète pour Comirnaty et en demi-dose pour Spikevax**
- **Les données de tolérance en vie réelle concernant l'administration d'une dose de rappel en Israël présentées lors du « Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting » le 14 octobre 2021 (Ministère de la santé israélien)<sup>27</sup>**
- **Les décisions récentes d'élargissement de la population éligible à une dose de rappel aux personnes âgées de plus de 40 ans, prises dans plusieurs pays (Royaume Uni, Malte)**

La HAS étend **ses précédentes recommandations relatives à la population éligible à une dose de rappel<sup>28</sup> à l'ensemble des personnes âgées de 40 ans et plus, dès lors que 6 mois se sont écoulés après la deuxième dose.**

---

<sup>23</sup> Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 11 novembre 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-11-novembre-2021>

<sup>24</sup> Saciuk Y, Kertes J, Shamir Stein N, Ekka Zohar A. Effectiveness of a third dose of BNT162b2 mRNA vaccine. *J Infect Dis* 2021. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab556>

<sup>25</sup> Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, *et al.* Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02249-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02249-2)

<sup>26</sup> Hause AM, Baggs J, Gee J, Marquez P, Myers TR, Shimabukuro TT, *et al.* Safety monitoring of an additional dose of COVID-19 Vaccine - United States, august 12-september 19, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(39):1379-84. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7039e4>

<sup>27</sup> Ministry of Health. Booster protection across ages - data from Israel. Jerusalem: MoH; 2021.

<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-october-14-15-2021-meeting-announcement#event-information>

<sup>28</sup> Dans son avis du 23 août 2021, 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. Dans le cadre de l'obtention de l'extension d'indication du vaccin Comirnaty, la HAS a recommandé d'étendre l'administration d'un rappel aux professionnels du secteur

**La HAS souligne que les contre-indications connues et validés pour une vaccination contre la COVID-19 doivent être également respectées pour la dose de rappel.**

**La rareté des cas de forme grave de la maladie ou de décès chez les primo-vaccinés les plus jeunes (<40 ans) ne permet pas de conclure formellement sur la réduction du risque individuel dans cette population, chez qui l'administration d'un schéma vaccinal complet a également été la plus tardive (avec diminution encore limitée de l'immunité). Pour cette population la HAS n'est pas en mesure de se prononcer à ce jour sur la pertinence d'un élargissement de la recommandation de la dose de rappel.**

Afin de statuer sur la pertinence d'une dose de rappel dans cette population, la HAS souhaiterait pouvoir s'appuyer sur les résultats d'un modèle populationnel, conduit avec l'appui de l'institut Pasteur, afin de prévoir l'influence d'une dose de rappel sur la survenue de cas graves ou décès dans l'ensemble de la population française. Ce modèle se basera notamment sur des hypothèses relatives à l'impact sur la transmission et sur la cinétique de décroissance de l'immunité dans les différents groupes d'âge. Cet avis sera donc revu en conséquence dans les prochaines semaines.

Pour rappel, la HAS recommande de respecter **un délai minimal de 6 mois** entre la primovaccination complète et l'administration d'une dose de rappel et réitère ses précédentes recommandations relatives au choix des vaccins à utiliser pour l'administration de la dose de rappel. Ainsi, un vaccin à ARNm doit être utilisé pour le rappel quels que soient les vaccins administrés en primovaccination<sup>29</sup>, à pleine dose pour Comirnaty (Pfizer /BioNTech) et demi-dose pour Spikevax (MODERNA), qui ne sera administré qu'aux sujets âgés de plus de 30 ans.

En outre, la HAS précise que la dose supplémentaire de vaccin à ARNm précédemment recommandée suite à l'administration d'une dose du vaccin Janssen<sup>30</sup>, n'est pas à considérer comme une dose de rappel mais comme une dose additionnelle visant à compléter le schéma vaccinal initial. Ainsi, lorsque le vaccin Spikevax (MODERNA) est utilisé pour cette dose supplémentaire, il doit être administré en dose pleine.

Enfin, la HAS tient à souligner que, dans un contexte d'augmentation de la circulation du SARS-CoV-2, notamment chez les plus âgés, **il est primordial de poursuivre les efforts de vaccination des personnes non encore vaccinées ainsi que l'administration du rappel aux groupes éligibles.**

Il reste également nécessaire d'associer la vaccination au maintien de **l'adhésion aux gestes barrières** à un haut niveau, compte tenu de l'intérêt de ces mesures pour contenir l'épidémie de COVID-19 (et les infections aux autres virus hivernaux) afin de préserver le système de soins.

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

Fait le 18 novembre 2021.

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

## ANNEXE 1

### Stratégie de recherche bibliographique

---

de la santé, du secteur médico-social (y compris à l'ensemble des professionnels du transport sanitaire) ainsi que chez les personnes de l'entourage des immunodéprimés (stratégie de cocooning) uniquement chez les adultes âgés de plus de 18 ans.

<sup>29</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin à ARNm SPIKEVAX. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3297315/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arnm-spikevax](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297315/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arnm-spikevax)

<sup>30</sup> 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](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) : « 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 ».

ti(SARS-COV-2) OR ti(SARSCov2) OR ti(Covid-19) OR ti(Covid19) OR ti(2019-nCov) OR ti(Covid) OR  
EMB.EXACT("coronavirus disease 2019") OR EMB.EXACT("Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2")  
OR MESH.EXACT("SARS-CoV-2") OR MESH.EXACT("COVID-19")

AND

ti,ab,if(mRNA) OR ti,if(RNA) OR ti,if(Spikevax) OR ti,if(Cominarty) OR ti,if(Pfizer) OR Ti,if(Moderna) OR  
ti,if("mRNA-1273") OR ti,if("RNA-1273") OR ti,if("Pfizer/BioNTech") OR ti,if("BNT162b2") OR EMB.EXACT("RNA  
vaccine")

AND

ti,if(boost\*) OR ti,if(third dose) OR ti,if(third shot) OR ti,if(additional)

AND

((EMB.EXACT("clinical effectiveness") OR TI,if,ab(effectiveness) OR ti,if,ab(efficacy) OR  
MESH.EXACT("Treatment Outcome") OR ti(efficiency))

OR

(MJMESH.EXACT("Drug Tolerance") OR MJMESH.EXACT("Immune Tolerance") OR MJEMB.EXACT("drug  
tolerability") OR MJEMB.EXACT("drug tolerance") OR EMB.EXACT("drug tolerability") OR ti,if(allergic PRE/0  
reaction\*) OR ti,if(anaphylaxis) OR ti(safety) OR ti(tolerance) OR ti(tolerability) OR ti,if(adverse PRE/0 effect\*)  
OR ti,if(adverse PRE/0 reaction\*) OR ti,if(adverse PRE/0 event\*) OR ti,if(side PR/0 effect\*) OR  
MJEMB.EXACT("RNA vaccine -- side effect") OR MJEMB.EXACT("RNA vaccine -- adverse drug reaction") OR  
MJEMB.EXACT("RNA vaccine -- unexpected outcome of drug treatment") OR MJEMB.EXACT("SARS-CoV-2  
vaccine -- side effect") OR MJEMB.EXACT("SARS-CoV-2 vaccine -- unexpected outcome of drug treatment")  
OR MJEMB.EXACT("SARS-CoV-2 vaccine -- adverse drug reaction") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("adverse  
event") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("adverse drug reaction") OR MJMESH.EXACT("COVID-19 Vaccines --  
adverse effects") OR MESH.EXACT("Adverse Drug Reaction Reporting Systems") OR  
MJMESH.EXACT.EXPLODE("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR ti,if(Myocarditis) OR  
ti,if(Pericarditis) OR ti,if(Lymphadenopathy) OR ti,if(Hypersensitivity)))