

## Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale

Note du 21 Octobre 2021 – Campagne de rappel en population générale

Le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale s'est saisi de la question de l'extension du rappel en population générale dans le contexte de l'avis de l'EMA du 4 octobre 2021 portant autorisation de l'administration d'une troisième dose de vaccin Pfizer pour les plus de 18 ans.<sup>1</sup>

A ce jour, les recommandations françaises prônent un rappel de vaccin à ARNm 6 mois après la primovaccination pour les sujets de plus de 65 ans, les personnes avec des comorbidités et leur entourage ainsi que les personnels de santé<sup>2</sup>. Cette position a été motivée par le relatif déclin de la réponse immune et de l'efficacité vaccinale à l'égard des formes graves observés en vie réelle chez les personnes vulnérables, et par les risques inhérents à l'exposition des professionnels de santé. Cette décision est de plus justifiée par la recherche d'une protection optimale contre la transmission virale pour les professionnels de santé. Ce rappel devrait réduire le risque de formes sévères, comme suggéré par les résultats préliminaires en vie réelle<sup>3</sup> ; il représenterait une cible de 24 millions de personnes.

L'EMA vient d'autoriser l'utilisation du vaccin Pfizer à titre de rappel pour toutes les personnes âgées de plus de 18 ans plus de 6 mois après la primo-vaccination, en laissant à chaque pays la responsabilité des recommandations. Cette autorisation ouvre potentiellement la voie pour à campagne de rappel de vaccination en population générale. **Dans ce contexte, le COSV a jugé opportun de discuter les arguments en faveur et en défaveur d'un rappel vaccinal des populations de moins de 65 ans sans facteur de risque de Covid-19 sévère.**

### Rappel en population générale : Quel objectif poursuivre ?

Il convient de définir l'objectif d'un rappel en population générale avant de se prononcer sur l'opportunité d'une telle mesure. Or, plusieurs d'objectifs ont été identifiés :

- **Protection individuelle** : protéger la population vaccinée contre les formes sévères de l'infection
- **Immunité collective** : freiner la circulation virale en augmentant les titres d'anticorps et de la réponse cellulaire susceptibles de réduire les risques d'infection d'une part et de transmission d'autre part aux personnes non vaccinées ou immunodéprimées
- Protéger plus efficacement la population contre l'infection par un nouveau variant qui serait plus transmissible et/ou qui échapperait dans une certaine mesure à la réponse immunitaire

---

<sup>1</sup> Avis de l'EMA du 4 octobre 2021, « *Comirnaty and Spikevax : EMA recommendations on extra doses and boosters* » (accessible [ici](#))

<sup>2</sup> -Avis de la HAS du 23 août 2021 recommandant l'administration d'une dose de rappel pour les personnes les plus à risque de faire une forme sévère de la maladie (accessible [ici](#))

-Avis de la HAS du 6 octobre 2021 étendant le rappel à l'ensemble des professionnels qui prennent en charge et accompagnent ces personnes vulnérables (soignants, transports sanitaires et professionnels du secteur médico-social)

<sup>3</sup> Bar-On Y.M et al (2021), N Engl J Med. 2021 Oct 7;385(15):1393-1400.

## 1. Arguments en faveur d'un rappel en population générale :

1. *Diminution des taux d'anticorps anti-SARS-CoV2* après le pic de réponse immune post-vaccinale selon une pente biphasique avec une 1<sup>ere</sup> phase de décroissance rapide d'environ 50% tous les 2 mois suivie d'un plateau relatif conduisant à la persistance de ces anticorps plus de 6 mois après vaccin ARNm dans la population d'âge moyen. Ainsi, 6 mois après la deuxième dose, les anticorps IgG diminuent par un facteur de 18 et les anticorps neutralisants par un facteur de 4, en comparaison au niveau culminant (de 4 à 30 jours après la seconde dose).<sup>4</sup> Cette réduction se voit également après l'infection naturelle et ne reflète pas un échec vaccinal. Il faut également souligner qu'une réduction des anticorps anti-S et des anticorps neutralisants est associée à une réduction d'activité neutralisante d'environ 10-15% contre le variant Delta par rapport à la souche ancestrale et d'environ 50% par rapport aux variants Beta et Gamma.<sup>5</sup>

## 2. Déclin partiel de l'efficacité vaccinale contre l'infection et la transmission :

La plupart des études montrent un déclin partiel de l'efficacité vaccinale contre l'infection, qui varierait entre 40 et 80%, selon les vaccins.<sup>6</sup> A noter que dans une étude récente

---

<sup>4</sup> Levin, EG. Et al (Octobre 2021), *Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 months*, The New England Journal of Medicine.

<sup>5</sup> -Pegu et al (2021), Science, 373(6561), 1372-1377

-Suthar, M.S. et al (2020), Cell Reports Medicine, 1(3), 100040

-Khoury D.S et al (2021), Nat Med 27, 1205-1211

-Gaebler, C. et al. (2021), Nature 591, 639-644

-Dan, J. M. et al. (2021), Science 371, eabf4063

-Choe, PG et al. (Mars 2021), Emerg Infect Dis. 2021;27(3):928-931

-Doria-Rose, N. et al (2021), NEJM, 384(23), 2259-2261

-Communiqué de presse de Pfizer, "Pfizer and BionTech confirm high efficacy and no serious safety concerns through up to 6 months following second dose in updated topline analysis of landmark covid-19 vaccine study", accessible [ici](#)

-Wu, K. et al (2021), *Preliminary analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster*. Cold Spring Harbor Laboratory [Epub ahead of print]

-Luo, G et al (2021), *Modeling and Predicting Antibody Durability for mRNA-1273 Vaccine for SARS-CoV-2 Variants*. Cold Spring harbor Laboratory

-Sheikh et al. (2021), The Lancet, 397(10293), 2461-2462

-Bernal, J.L et al (2021), *Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant*. Cold Spring Harbor Laboratory.

-Stowe et al (2021), *Effectiveness of Covid-19 vaccines against admission with the Delta (B.1.617.2) variant*, PHE preprint (accessible [ici](#))

-Planas, D et al (2021), Nature, 596, 276-280(2021)

-Wall et al. (2021), The Lancet, V.397, No 10292, 2021, pp.2331-3

-Liu, C. et al (2021), Cell, 184(16), 4220-4236.e13

-Riley et al. (2021), *REACT-1 round 12 report: resurgence of SARS-CoV-2 infections in England associated with increased frequency of the Delta variant*. Cold Spring Harbor Laboratory.

-Liu, C. et al. (2021), Nature, 596(7871), 273-275

<sup>6</sup> - Andrew, N. et al. (2021) *Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK*. Cold Spring Harbor Laboratory [Preprint]

-Tang, P et al, (août 2021) *BNT162b2 and mRNA-1273 Covid-19 vaccine effectiveness against the Delta variant in Qatar*. 11 August 2021. Cold Spring Harbor Laboratory [Preprint]

-Puranik A. et al. (Août 2021) *Comparison of two highly effective mRNA vaccines for Covid-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence*. Cold Spring Harbor Laboratory [Preprint]

conduite au Qatar<sup>7</sup>, l'efficacité vaccinale contre l'infection décline très fortement au-delà de 5 mois et jusqu'à 7 mois après la deuxième dose : elle passerait de 77,5% [76,1 ; 78,6] dans la troisième semaine à 20%, mais avec des intervalles de confiance très larges.

L'efficacité vaccinale contre la transmission est diminuée vis à vis du variant Delta qui est légèrement moins sensible aux anticorps neutralisants que le variant Alpha, et dont le nombre de reproduction est plus élevé. Les données britanniques montrent que la réduction du risque de transmission autour d'un cas serait passé de 82% vis-à-vis du variant Alpha à 65% vis-à-vis du Delta.<sup>8</sup>

3. *Déclin de l'efficacité vaccinale contre une hospitalisation chez des sujets vaccinés ?* : Selon une étude du réseau MAYO Clinic<sup>9</sup>, l'efficacité vaccinale contre l'hospitalisation décroît fortement (à 42% pour Pfizer). Cependant, dans d'autres études<sup>10</sup> conduites en France, au Royaume Uni, au Qatar, en Israël et aux Etats-Unis, l'efficacité vaccinale contre *les formes graves et l'hospitalisation* semble se maintenir entre 80-95% dans les 6 mois après la primovaccination, selon le type de vaccin utilisé<sup>6-7</sup>.
4. *Efficacité immunologique du rappel* : Un essai clinique de Phase II évaluant l'effet d'une dose de rappel de vaccin ARNm Pfizer 6 mois après la série de primo-vaccination<sup>11</sup> a montré une augmentation d'environ un facteur 10 des titres d'anticorps à la fois chez les sujets jeunes et âgés et contre les souches « historiques » et le variant Beta. Cela suggère qu'une dose de rappel par le vaccin historique pourrait protéger contre des variants d'échappement immun de type Beta. Les données concernant le vaccin Moderna<sup>12</sup> vont dans le même sens. Après un rappel à ½ dose de vaccin, on observe l'ascension des titres d'anticorps après 2 semaines à des taux supérieurs à ceux observés lors du pic de réponse après primo-vaccination, et ceci également contre les variants beta et Gamma.<sup>13</sup> Ces données sont en cours d'examen par l'EMA.

---

<sup>7</sup> Chemaitelly et al (Octobre 2021), *Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar*, The New England Journal of Medicine

<sup>8</sup> Eyre, D.W. et al (2021), *The impact of SARS-CoV-19 vaccination on Alpha and Delta variant transmission*. Cold Spring Harbor Laboratory [pre-print]

<sup>9</sup> Puranik A. et al. (Août 2021) *Comparison of two highly effective mRNA vaccines for Covid-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence*. Cold Spring Harbor Laboratory

<sup>10</sup> -Bajema KL, (2021.), MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:1294–1299

- Andrew, N. et al. *Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK, 2021*. Cold Spring Harbor Laboratory [pre-print]

-Chemaitelly H, et al (2021), *Waning of BNT 162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar*. New England journal of Medicine

-Tang, P et al. *BNT162b2 and mRNA-1273 Covid-19 vaccine effectiveness against the Delta variant in Qatar*. 11 August 2021. Cold Spring Harbor Laboratory.

-Grannis SJ et al, M June–August 2021. MWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:1291–1293.

<sup>11</sup> -Données non encore publiées fournies par VRBPAC

- Falsey, A.R. et al (2021), *SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3*. New England Journal of Medicine.

<sup>12</sup> -Choi, A. et al (2021), *Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine booster in healthy adults*, Nature Medicine [Epub ahead of print]

-Communiqué de presse de Moderna (accessible [ici](#))

<sup>13</sup> Wu, K et al (2021), *Preliminary Analysis of Safety and immunogenicity of a SARS-CoV-2 variant vaccine booster*. Cold Spring Harbor Laboratory. [pre-print]

En théorie, un rappel augmentant d'un facteur 10 le titre d'anticorps sériques anti-S devrait pouvoir augmenter la concentration de ces anticorps dans les muqueuses respiratoires et limiter plus efficacement l'infection et la transmission. Cependant, aucune donnée de ce type n'est disponible à ce jour.

Enfin, des données récentes<sup>14</sup> suggèrent qu'un rappel par un vaccin hétérologue pourrait être plus immunogène qu'avec un vaccin homologue, mais ces données doivent être consolidées.

5. *Efficacité clinique du rappel contre la maladie en population réelle.* L'indication du rappel des sujets âgés de plus de 60 ans en Israël a permis la réduction des infections sévères d'un facteur 20 et de la mortalité d'un facteur 13 dans le mois suivant le rappel. L'extension de cette indication à tous les adultes de plus de 18 ans a permis de réduire le taux d'infections confirmées d'un facteur 10.<sup>15</sup> Il faut noter qu'à ce jour, l'efficacité clinique en rappel n'est pas connue.
6. *Bonne tolérance du rappel de vaccin ARNm, démontrée à la fois dans les essais cliniques de phase 2 et en vie réelle.*
7. *Bénéfice collectif du rappel :* En vaccinant les personnes âgées de 18 à 65 ans et en bonne santé, on recherche à réduire l'infection et le risque de transmission aux personnes vulnérables non vaccinées. Les données israéliennes récentes confirment que l'extension du rappel à la population générale de moins de 60 ans est associée temporellement à une réduction quasi-totale de la circulation virale.

## 2. Arguments en défaveur d'un rappel en population générale :

1. *Nature de la réponse immunitaire post-vaccinale et effet anamnestic:* Le déclin des anticorps anti-S observé chez les sujets immunocompétents pleinement vaccinés après le pic de réponse vaccinale correspond à l'évolution normale et attendue après toute immunisation<sup>16</sup>. Il marque la disparition progressive des cellules productrices d'anticorps à courte durée de vie. Ce déclin est compensé par l'expansion progressive d'une forte mémoire immunitaire impliquant à la fois les lymphocytes B mémoire, les plasmocytes à longue durée de vie et les lymphocytes T mémoire. Ces cellules mémoire anti-S sont présentes en nombre élevé dès 3 mois post-vaccination anti-Covid19, et la persistance à 6 mois est associée à la protection individuelle contre les formes graves de Covid19<sup>17</sup>. Ces réponses mémoire permettent l'effet anamnestic qui constitue la base du fonctionnement de tous les vaccins : plusieurs mois ou années après la primo-vaccination, les cellules mémoire réactivées au contact de l'agent infectieux produisent plus rapidement (en une semaine environ) des taux très élevés d'anticorps (supérieurs à ceux observés en primo-vaccination), assurant ainsi l'efficacité protectrice contre l'infection ou la maladie.

---

<sup>14</sup> Atmar et al (2021), *Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations*. Cold Spring Harbor Laboratory [Preliminary report]

<sup>15</sup> Bar-On Y.M et al (Septembre 2021) *N Engl J Med*. 2021 Oct 7;385(15):1393-1400

<sup>16</sup> Pegu et al (2021), *Science*, 373(6561), 1372-1377

<sup>17</sup> Dan et al (2021), *Science*, 371(6529)

Cette mémoire immunitaire persiste en l'absence de tout rappel chez les sujets de moins de 65 ans, et ce quel que soit le type de vaccin (18-20). Ainsi, dans le cas de la Covid19, dont la période d'incubation est de 4 à 8 jours, l'effet anamnétique doit permettre l'ascension rapide de titres protecteurs d'anticorps anti-S à partir de la mémoire immunitaire conférée par les vaccins chez le sujet immunocompétent de moins de 65 ans.

2. *Absence de déclin de l'efficacité vaccinale contre les formes sévères et la mortalité* chez les sujets immunocompétents sans facteurs de risques, celle-ci restant stable entre 90 et 98% de 4 à 7 mois après la primovaccination selon les études.<sup>18</sup> En France, deux études EPI-PHARE, l'une conduite sur des sujets de 50 à 74 ans et l'autre conduite sur des sujets de plus de 75 ans démontre la persistance de l'efficacité vaccinale contre les formes sévères. En ce qui concerne les 50-74 ans, l'étude d'EPI-PHARE<sup>19</sup> démontre que les vaccins à ARNm permettent une réduction du risque d'hospitalisation de 92%, et une réduction du risque de décès lors d'une hospitalisation pour COVID-19 de 86% à partir du 14<sup>ème</sup> jour après l'injection de la seconde dose ; et que cette protection persiste après un délai de 4 à 5 mois. Les données d'EPI-PHARE concernent essentiellement la vague Alpha mais recouvrent également la période du 1<sup>er</sup> au 20 juillet où le variant Delta est passé de 36 à 85%, suggérant ainsi la persistance de l'efficacité vaccinale contre les hospitalisations dues au variant Delta. Ces dernières données nécessitent néanmoins d'être consolidées. *L'estimation dans le contexte du taux d'incidence actuel est que seulement une personne âgée de 18 à 65 ans, sans comorbidité et vaccinée entre chaque jour en France en soins intensifs pour covid-19.*<sup>20</sup> *Le gain de protection individuelle serait d'éviter cette hospitalisation en soins intensifs avec un rappel de vaccination de la population générale d'ici mai 2022. Le bénéfice à court-terme semble donc très faible. Ces nombres dépendent néanmoins de l'incidence en population et de sa dynamique.*

*Il faut ajouter que :*

---

<sup>18</sup> Polack et al. (December 2021), NEJM. 383(27), 2603-2615.

<sup>19</sup> Jabagi et al (octobre 2021), *Estimation de l'impact de la vaccination sur le risqué de forms graves Covid-19 chez les personnes des 50 à 74 ans en France et à partir des données du Système National des Données de Santé*, EPI-PHARE (GIS ANSM – CNAM)

<sup>20</sup> 14% des personnes admises en réanimation pour covid-19 n'ont pas de comorbidité (Données du premier juillet au 21 septembre, Point épidémiologique de Santé Publique France, 23 septembre 2021). Environ 56% des personnes en réanimation ont 18-65 ans (Santé Publique France, bilan hebdomadaire octobre 2021). Il est possible d'en déduire grossièrement que 7,8% des personnes en réanimation sont des personnes entre 18-65 ans sans comorbidité. En considérant que le taux de vaccination complète est de 80% et le taux de protection d'une vaccination est de 90%, et selon l'hypothèse d'un risque d'exposition égale entre les vaccinés et les non-vaccinés, on peut déduire que parmi ces 7,8% de personnes, 35% sont vaccinées. Sur la base de ces chiffres, on peut estimer de façon approximative que le nombre de personnes actuellement en réanimation entre 18 et 65 et sans comorbidités est de l'ordre de 18. En flux, 51 personnes au global entrent actuellement en réanimation quotidiennement ; sur la base des mêmes hypothèses, moins de 1 personne admise était âgée de 18-65 ans, n'avait pas de comorbidité et avait eu une primo-vaccination. Si tous les 18-65 ans avaient un rappel de vaccination, le gain serait ainsi d'une personne par jour.

- les études ayant montré la décroissance de l'efficacité vaccinale contre l'infection symptomatique et l'hospitalisation *en population générale de moins de 65 ans* sont fortement limitées<sup>21</sup> concernant les données à long terme.
- l'évaluation du bénéfice du rappel contre le risque d'infection sévère post-vaccinale ne cible que les populations de sujets âgés et immunodéprimés, pour lesquelles un rappel est déjà indiqué dans la plupart des pays à haut revenu.<sup>22</sup>

3- *Limites des données d'efficacité vaccinale du rappel* : Les seules données d'EV contre la transmission proviennent actuellement de l'association temporelle entre rappel et déclin de la circulation virale en Israël. De plus, l'efficacité vaccinale n'est pas encore prouvée au plan clinique contre les variants d'échappement immun type Beta (bien que les anticorps post-rappel semblent neutraliser beta aussi bien que la souche ancestrale). Enfin, l'efficacité du rappel contre les formes graves sur les sujets de moins de 60 ans n'a pour l'heure été démontrée que pour le vaccin Pfizer ; nous sommes actuellement dans l'attente des données du vaccin Moderna.

4- *Tolérance de l'injection de Rappel* : Si l'ensemble des données de tolérance est rassurant, il convient de prendre en compte l'alerte en cours relative à la fréquence des myocardites et péricardites après la deuxième dose de vaccin ARNm chez les sujets de moins de 30 ans, qui a récemment conduit les pays scandinaves à suspendre ce vaccin dans cette population; bien que de tels effets secondaires soient extrêmement rares.

5- *Absence d'urgence du rappel en population générale* : Un rappel en population générale ne semble pour l'heure pas urgent, du fait du décalage temporel entre les dates de primo-vaccination des populations fragiles et de celles de la population de moins de 65 ans (hors professionnels de santé), actuellement à moins de 6 mois post-vaccin. De même, le contexte épidémique national actuel est stable, avec un R effectif passé de 2,1 fin juillet à 0,8 début octobre, tandis que le pic d'incidence, autour de 230/100 000 mi-août est descendu en dessous de 50 depuis le 1er octobre. Les variants à forte transmissibilité tels qu'Alpha et Delta restent sensibles aux vaccins dirigés contre la souche ancestrale, malgré une perte de réactivité immune et d'efficacité vaccinale contre les formes sévères d'environ 10%.

Il faut souligner que l'amplification des taux d'anticorps anti-S par le rappel ayant surtout pour bénéfice de limiter l'infectiosité et la transmission du virus, le bénéfice collectif potentiel de ces rappels résiderait dans un contexte de vague épidémique, ce qui n'est pas le cas actuellement. Cependant si les projections des modèles épidémiologiques sont rassurantes pour les mois à venir<sup>23</sup>, la situation reste incertaine et dépend de la valeur de

---

<sup>21</sup> Dean N.E. et al (2021), NEJM 385(15), 1431-1433

<sup>22</sup> Hippisley-Cox, J et al (2021), BMJ, 374(2244)

<sup>23</sup> Andronico et al. (4 octobre 2021) *Evaluation de l'impact du COVID-19 en France métropolitaine durant l'automne-hiver 2021-2022 en prenant en compte l'effet du climat, de la vaccination, et des mesures de contrôle* (Accessible [ici](#))

R0 associé au variant Delta et de la protection apportée par la vaccination contre l'infection et les formes graves de la maladie.

De plus, la persistance des anticorps après rappel n'est pas connue. Il en est de même pour les effets immunitaires potentiels de rappels récurrents. Il pourrait ainsi être préférable de réserver ces rappels au début d'une nouvelle vague épidémique.

A noter que par ailleurs, on ne sait pas jusqu'à quel point la vaccination des 18-65 ans sans comorbidités réduirait le risque d'infection grave des personnes vulnérables. Cela dépend du taux de couverture de rappel obtenu. A priori, si tous les primo vaccinés reçoivent un rappel, la couverture sera de 80% en mai 2022.

#### Recommandations :

**Dans le contexte épidémiologique actuel et en l'état actuel des connaissances sur l'efficacité immunologique et vaccinale des rappels, le COSV ne soutient pas une stratégie immédiate d'un rappel vaccinal anti-covid-19 chez les sujets de moins de 65 ans sans facteurs de risque, en considérant qu'à court-terme, le bénéfice individuel et le bénéfice collectif apparaissent très faibles.** Cette recommandation s'appuie notamment sur la note du comité scientifique du 12 octobre.

Le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale se réserve la possibilité de procéder à la modification de sa position en la matière, en fonction de l'évolution épidémiologique et de la parution de nouvelles données scientifiques sur le sujet. Par ailleurs, le COSV juge nécessaire de maintenir une surveillance épidémiologique attentive du niveau et du type de circulation virale, de l'évolution des titres d'anticorps, de l'adéquation des réponses immunes aux variants, **du déclin éventuel de l'efficacité vaccinale contre les formes sévères de Covid19 en population générale chez les sujets âgés de moins de 65 ans, et ce par tranche d'âge et d'ancienneté de vaccination.** Cette décision doit être associée à une adaptabilité rapide de la stratégie vaccinale à la situation épidémiologique française.

La priorité reste à ce jour de vacciner les non-vaccinés, et de faire une dose de rappel aux personnes éligibles qui ne l'ont pas encore reçue.