

Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale

Avis du 19 Janvier 2022

Opportunité de la mise en place d'une seconde dose de rappel vaccinal

Le COSV a été saisi par le Ministère de la Santé au sujet de l'opportunité d'une seconde dose de rappel vaccinal (ou 4^{ème} dose de vaccination dans le cas d'un schéma de vaccination classique chez une personne non-immunodéprimée). Cette saisine intervient dans le contexte de l'émergence du variant Omicron, face auquel la vaccination semble perdre partiellement de son efficacité, ainsi que dans le contexte de la persistance du variant delta.

A court-terme, la mise en place d'une seconde dose de rappel vaccinal concernerait uniquement les personnes ayant reçu leur premier rappel aux mois de septembre et octobre, ce qui restreint de fait la cible aux personnes âgées, aux personnes vulnérables et aux personnels de santé. **Dans le contexte actuel de 5^{ème} vague épidémique, l'objectif à court-terme de la mise en place d'une seconde dose de rappel est celui de la réduction des formes sévères, des hospitalisations et des décès ; c'est d'ailleurs dans la poursuite de cet objectif que le COSV a recommandé une seconde dose de rappel systématique aux personnes sévèrement immunodéprimées dans son avis du 6 janvier. Il convient de noter que cet objectif se distingue de celui, au plus long-terme, de réduction de la transmission et des infections, qui concerne la population générale et ne fait pas l'objet de cette note.**

Cet avis fait le point sur les données actuelles relatives à l'efficacité du rappel contre le variant Omicron. Il vise également à faire un état des lieux des pays ayant d'ores et déjà recommandé une quatrième dose de vaccination, et enfin, à évaluer la faisabilité, l'intérêt et les inconvénients d'une telle mesure.

1. Données d'efficacité du rappel vaccinal face au variant Omicron

La mise en place d'une quatrième dose de vaccination doit avant tout reposer sur des éléments suggérant une éventuelle perte d'efficacité du (premier) rappel de vaccination face au variant Omicron.

A) Capacité neutralisante des sérums de sujets vaccinés : études de neutralisation

De nombreuses mutations au niveau du domaine de fixation au récepteur (notamment K417N, N440K, G446S, S477N, T478K et E484A), ainsi que des mutations (Y144F, Y145D), délétions (69-70 et 143-145) et insertion (ins214EPE) dans le domaine N-terminal de la protéine Spike sont susceptibles de diminuer fortement la capacité de neutralisation des anticorps post-infection et post-vaccinaux.

À ce jour, plusieurs études de neutralisation préliminaires¹ ont rapporté **une réduction de 20 à 40 fois de la capacité neutralisante des sérums** de sujets vaccinés avec deux doses de du vaccin BNT162b2 (Pfizer) par rapport aux variants antérieurs (voir tableau 1 en annexe). **Cette réduction est d'un facteur d'au minimum 10 en comparaison au le variant Delta.**

Cependant, le rappel compenserait au moins une partie de la baisse d'anticorps et d'efficacité clinique du vaccin face à Omicron. **La dose de rappel augmenterait en effet les capacités de neutralisation du variant Omicron par un facteur de 25³ à 100⁴ par rapport aux personnes ayant été seulement primo-vaccinées**, bien que la protection conférée par un rappel face au variant Omicron soit inférieure en comparaison au variant Delta.

De même, les immunités 'hybrides' (vaccin et infection) confèrent également de meilleures capacités de neutralisation⁶. Or, face à la très forte circulation virale actuelle, il est très probable que la part de la population disposant d'une immunité hybride soit en augmentation.

B) Immunité cellulaire et protection contre les formes sévères

Une étude sud-africaine⁷ suggère qu'en dépit d'une activité de neutralisation des anticorps à la baisse, l'immunité cellulaire (la réponse T anti-Omicron) ne serait pas affectée par les mutations du variant Omicron. Les patients ayant reçu une primo-vaccination complète ont encore 70 % de la réponse des lymphocytes T CD4 contre le nouveau variant et une protection complète contre les CD8, malgré les mutations. **Cela suggère que l'immunité cellulaire permet de maintenir une bonne protection face aux formes sévères de la maladie.**

¹ -Sheward D.J. et al, *Quantification of the neutralization resistance of the Omicron Variant of Concern*, pre-print, Institut Karolinska (Suède), accessible [ici](#)

- Wilhelm & Ciesek. *Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and Monoclonal Antibodies*, 8 décembre 2021, Accessible [ici](#)

-Cele S, Sigal A. et al, *SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection*, Africa Health Research Institute, Pre-print mis en ligne le 7 décembre, accessible [ici](#)

- Rössler A., Kimpel J. et al, *SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals*, Université Médicale d'Innsbruck, Accessible [ici](#)

- Chris Ka Pun Mok Carolyn A. Cohen et al, *Comparison of the Immunogenicity of BNT162b2 and CoronaVac Covid-19 vaccines in Hong Kong*, LKS Faculty of Medicine, HKUMed, CH Med, Respiriology, Accessible [ici](#)

³ Données du laboratoire Pfizer/ BionTech

⁴ Gili Regev Yochay, Israël Sheba Medical Center and Central Virology Laboratory

⁶ - Cele S, Sigal A. et al, *SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection*, Africa Health Research Institute, Pre-print mis en ligne le 7 décembre, accessible [ici](#)

- Rössler A., Kimpel J. et al, *SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals*, Université Médicale d'Innsbruck, Accessible [ici](#)

⁷ Keeton R., Riou C. et al, *SARS-CoV-2 spike T cell responses induced upon vaccination or infection remain robust against Omicron*, pre-print, accessible [ici](#)

C) Données d'efficacité en vie réelle

Protection contre l'infection

Des études en vie réelle ont démontré une relative efficacité du rappel vaccinal face au variant Omicron en ce qui concerne l'infection, bien que cette protection soit inférieure à celle conférée contre le variant Delta. Une étude en vie réelle sur 12 000 ménages danois⁸ a montré qu'un rappel permet de réduire le risque d'infection de 54% en comparaison à la primo-vaccination seule, et que le taux d'attaque secondaire SAR était de 31% et 21% dans les foyers avec le VOC Omicron et Delta, respectivement⁹. Au Royaume-Uni, une dose de rappel administrée au moins 140 jours après la primo-vaccination serait efficace à 75% contre les formes symptomatiques du covid-19, une semaine après l'injection.¹⁰ Un autre étude confirme ces résultats, et montre que l'efficacité de la protection contre les formes symptomatiques s'élèverait à 55-80%.¹¹ Au Canada, la protection contre l'infection conférée par un rappel avec un vaccin à ARNm face au variant Omicron a été mesurée à 37% [19%-50%] 7 jours ou plus après l'injection¹².

Protection contre les formes sévères

Une étude britannique suggère également que le rappel permet de maintenir une bonne protection contre les formes sévères: **trois doses de vaccination réduit le risque d'hospitalisation de 68% en comparaison aux non-vaccinés, et offre une protection de 88% [78%-93%] contre l'hospitalisation due à Omicron.**¹³

En France, les données d'hospitalisation, d'admission en soins critiques et de décès de la DREES suggèrent également que le rappel protégerait efficacement contre les formes sévères, bien que la protection soit inférieure contre le variant Omicron par rapport à celle contre le variant delta¹⁴ (voir sous-ensemble de graphiques 3).

⁸ Plesner Lyngse F., Thure Kirkeby C. et al, *SARS-CoV-2 Omicron Transmission in Danish Households*, December 22, 2021

⁹ Par ailleurs, cette étude montre que le variant Omicron possède une très forte capacité d'échappement chez les sujets vaccinés, et notamment chez les sujets ayant reçu une dose booster. Le différentiel de risque de contamination au variant Omicron en comparaison au variant Delta est globalement plus élevé chez les sujets ayant reçu une dose de rappel (facteur de 3.66) que chez les sujets uniquement primo-vaccinés (2.61) et les sujets non-vaccinés (1.17).

¹⁰ Health Security Agency, *Sars-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England*, Technical briefing, 10 décembre 2021, accessible ici

¹¹ Ferguson N., Ghani A., Cori A. et al, Report 49 : Growth, population distribution and immune escape of Omicron in England. Imperial College London. 16-12-2021.

¹² Buchan S.A., Kwong J.C. et al, *Effectiveness of Covid-19 vaccines against Omicron or Delta infection*, pre-print

¹³ UKHSA, *Covid vaccine surveillance report*, 6 janvier 2022, accessible [ici](#)

¹⁴ DREES, *La protection vaccinale demeure élevée contre les formes graves d'infection au variant Omicron, même si elle est inférieure à celle contre le variant Delta, Appariement entre les bases SI-VIC, SI-DEP et VAC-SI*, 14 janvier 2022

D) Durée de protection du rappel vaccinal face à Omicron

Royaume-Uni

L'étude de la UKHSA (United Kingdom Health Security Agency) semble suggérer que la protection conférée par un rappel contre les formes symptomatiques diminue après 10 semaines. Pour un schéma à trois doses de vaccin BNT162b2, la protection atteint 70% (2 à 4 semaines après l'injection de la dose booster) et diminue à 45% dix semaines après la 3ème injection. Pour ceux qui ont reçu deux doses de vaccin BNT162b2 avant une 3ème dose de vaccin mRNA-1273, l'efficacité culmine à 70-75% pendant 9 semaines avant de diminuer. Pour ceux qui ont reçu deux doses de vaccin AstraZeneca, la protection est réduite que ce soit avec un "booster" BNT162b2 (de 60 à 35%) ou un "booster" mRNA-1273 (de 60 à 45%)¹⁵. Les résultats sont présentés sous forme de graphiques en annexe.

En ce qui concerne l'hospitalisation, les premières données indiquent que la protection conférée par le rappel chez les personnes âgées de plus de 65 ans se maintient à 94% de 2 à 9 semaines après et 89% plus de 10 semaines après¹⁶. A noter que cette analyse est fondée sur un test-negative case control study design, inclut des tests du 27 novembre au 24 décembre 2021, et comprend 170 000 cas de Delta et 200 000 cas d'Omicron.

Afrique du Sud

Les données d'Afrique du Sud corroborent les résultats britanniques : selon une étude réalisée sur 220 000 professionnels de santé, l'efficacité vaccinale contre l'hospitalisation est de 63% [31% - 81%] entre 0 et 13 jours après l'injection, augmenterait à 84% [67% - 92%] de 14 à 27 jours, puis atteindrait un plateau à 85% [54% - 95%] de 1 à 2 mois après l'injection.¹⁷

France

En France, les données de la DREES (voir sous-ensemble de graphiques 2) montrent que les hospitalisations, admissions en soins critiques et décès n'ont à ce jour pas augmenté de manière significative en ce qui concerne les personnes ayant reçu un rappel (données jusqu'au premier janvier). Toutefois, on observe sur la dernière semaine de décembre une légère augmentation des hospitalisations en ce qui concerne les personnes âgées de 80 ans ou plus. Il convient de surveiller si cette tendance se poursuit au cours des prochaines semaines.

Il convient par ailleurs de noter que les bases de données françaises ne permettent pas d'isoler les personnes immunodéprimées des statistiques d'hospitalisation, d'admission en soins critiques et de décès. Ce biais implique une surestimation des formes sévères chez les vaccinés.

¹⁵ Les effectifs de l'étude sont trop faibles pour permettre d'estimer l'efficacité du vaccin de rappel chez les personnes ayant reçu un schéma initial par le vaccin mRNA-1273.

¹⁶ UKHSA, SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical briefing: Update on hospitalization and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21-NOV-01
Tweet de Freja Kirsebom

¹⁷ Gray G.E., Bekker L., *Vaccine effectiveness against hospital admission in South African health care workers who received a homologous booster of Ad26.COVID during an Omicron Covid19 wave: Preliminary results of the Sisonke 2 study*, 2022

E) Données préliminaires d'efficacité de la quatrième dose - Israël

Israël a lancé en décembre un essai clinique (hôpital Sheba) entendant mesurer la sûreté et l'efficacité d'une quatrième dose de vaccin BNT162b2. Cette étude doit toucher 6000 personnes et s'étendre sur 6 mois. **Mardi 4 janvier 2022, les premiers résultats de cette étude ont été dévoilés : les anticorps des 150 soignants et 120 volontaires ayant pris part à l'étude ont été multipliés par 5 une semaine après les injections.**

Cependant, l'hôpital Sheba a constaté que de nombreuses personnes infectées par Omicron ont reçu la quatrième dose. Cela laisse penser que si « le vaccin fonctionne et offre une protection contre les complications graves », il ne serait toutefois « pas assez bon » en ce qui concerne la protection contre l'infection par le variant Omicron, a indiqué le Pr Regev-Yochay, coauteure de l'étude.

2. Rôle du variant omicron dans la protection contre les futures infections : Mémoire cellulaire post-infection et immunité croisée

Le bénéfice immunitaire d'une infection par Omicron est un élément essentiel à prendre en compte afin de déterminer le nombre de doses nécessaire à la population. Selon une étude canadienne portant sur 9000 échantillons de dons de sang¹⁸, une infection au variant Omicron pourrait procurer un « dividende immunitaire » offrant une nouvelle protection contre les infections futures, grâce à la mémoire de la protection immunitaire et à un répertoire immunitaire élargit. **Dans le contexte actuel de très forte circulation du variant Omicron, la population pourrait avoir développé une protection suffisante pour lutter contre les futurs variants, ce qui atténuerait la nécessité d'une seconde dose de rappel vaccinal en population générale.**

Dans le contexte de la relative persistance du variant Delta, la question de l'immunité croisée des variants Delta et Omicron est également cruciale. Or, une étude réalisée sur 33 personnes vaccinées et non-vaccinées a montré que la contamination par le variant Omicron renforce l'immunité contre le variant Delta, ce qui entraîne une diminution de la capacité de Delta à réinfecter ces personnes¹⁹.

3. Sévérité du variant Omicron en comparaison au variant Delta – données de vie réelle

A) Royaume-Uni

-Une étude de l'UKSHA et l'Université de Cambridge²⁰ montre que le risque d'arrivée aux urgences ou d'hospitalisation avec Omicron est d'environ **la moitié** de celui associé au variant Delta. Le risque d'admission en soins intensifs avec Omicron est d'environ **un tiers** VS celui de Delta.

¹⁸ Canadian blood service report

¹⁹ Sigal, Africa Health Research Institute, pre-print

²⁰ UKSHA, SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical briefing, 31 décembre 2021, accessible [ici](#)

-Les analyses préliminaires d'une étude de l'Imperial College London²¹ suggèrent un risque d'hospitalisation réduit pour Omicron par rapport aux autres variants. Les estimations montrent que les cas d'Omicron ont en moyenne un risque réduit de **15%** d'hospitalisation par rapport au variant Delta, et un risque réduit de **40 à 45%** d'hospitalisation d'une nuit ou plus. Les cas de réinfection Omicron sont associés à une réduction du risque d'hospitalisation de **50 à 60%** en comparaison à leurs première(s) infection(s).

B) Canada

Une étude de Public Health Ontario a comparé 6000 cas d'infection causées par le variant Omicron aux infections causées par le variant Delta. Il a été estimé que le risque d'hospitalisation ou de mort dû au variant Omicron est inférieur de **54%** à celui du variant delta.

C) Etats-Unis

Le risque d'être admis à l'hôpital ou en soins intensifs durant l'émergence du variant Omicron est réduit **de moitié** par rapport au même risque durant l'émergence de Delta²².

D) France

Les données de vie réelle suggèrent que le variant Omicron est moins sévère que le variant Delta, bien que la plus forte transmissibilité provoque tout de même un accroissement du nombre de patients hospitalisés.²³

Selon SPF²⁴, « En France, les données du réseau OSCOUR® montrent un taux d'hospitalisation après passage aux urgences pour suspicion de COVID-19 en baisse depuis deux semaines (36% en S52 vs 50% en S50) alors que le taux d'hospitalisation après passage toutes causes est resté stable. Elles suggèrent ainsi une moindre gravité des cas ayant eu recours aux urgences pour suspicion de COVID-19 sur les deux dernières semaines (au cours desquelles le variant Omicron est devenu majoritaire).. »

En complément, pour décrire les caractéristiques des premiers cas détectés d'infection par Omicron, Santé publique France et les Agences régionales de santé ont investigué 338 cas confirmés. La majorité était symptomatique (89% ; 283/317), mais de façon bénigne, ce qui peut être lié à l'âge des cas (médiane de 32 ans) et à la faible proportion d'entre eux qui présentaient des facteurs de risque (34/260, soit 13%). Par ailleurs, 95% n'avaient pas reçu de rappel. Seuls cinq cas ont été hospitalisés

²¹ Imperial College London, *Some reduction in hospitalization for Omicron v Delta in England: early analysis*. 22 décembre 2021. Accessible [ici](#)

²² Wang L., Xu R. et al, *Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron*, 2 Janvier 2022, preprint accessible [ici](#)

²³ DREES, *La protection vaccinale demeure élevée contre les formes graves d'infection au variant Omicron, même si elle est inférieure à celle contre le variant Delta, Appariement entre les bases SI-VIC, SI-DEP et VAC-SI*, 14 janvier 2022

²⁴ SPF, *Point épidémiologique COVID-19 du 6 janvier 2021 : Très forte progression de la circulation du SARS-CoV-2 liée à la diffusion très rapide du variant Omicron*, 7 janvier 2022, accessible [ici](#)

(5/225 ; soit 2%), dont aucun en réanimation. Parmi eux, trois n'étaient pas vaccinés (dont un rapportant une précédente infection), et un était primo-vacciné avec une dose de rappel.

4. Etat des lieux des pays ayant recommandé une quatrième dose de vaccination

Des discussions autour de la 4^{ème} dose de vaccination sont en cours dans divers pays européens. En **Allemagne**, le ministre de la santé a annoncé, le 22 décembre, qu'une 4^{ème} dose de vaccin pourrait être nécessaire à terme. Au **Royaume-Uni**, le JCVI étudie la possibilité d'une 4^{ème} dose pour les personnes âgées et vulnérables, bien qu'il estime que des données supplémentaires sur le sujet étaient nécessaires.

D'autres pays du monde ont d'ores et déjà passé le pas de la 4^{ème} dose :

A) Israël

-Israël a débuté l'administration d'une quatrième dose d'abord chez les personnes âgées institutionnalisées (21/12/2021), avant d'étendre sa recommandation aux personnes de plus de 60 ans et aux professionnels de santé ayant reçu leur troisième dose il y a plus de 4 mois, le 31/12/2021. A ce jour, plus de 100 000 Israéliens se sont enregistrés pour obtenir une quatrième dose. Un élargissement à la population générale est envisagé.

-La 4eme dose a été mise en place malgré les positions divergentes des institutions :

- Le Comité d'experts sur la pandémie (groupe consultatif du gouvernement) a recommandé au gouvernement d'organiser une campagne de 4^{ème} dose, sur fond d'inquiétudes croissantes à cause de la propagation du variant Omicron.

-Le Comité consultatif sur la sécurité des vaccins s'est quant à lui déclaré opposé à une nouvelle dose de rappel

-Une autorisation formelle est encore attendue dans les jours qui viennent de la part de la haute autorité de santé

-Par ailleurs, le directeur général du Ministère de la Santé, le Pr Nachman Ash, n'a pas encore approuvé cette campagne, et examine pour l'heure les données britanniques indiquant des effets moins graves provoqués par le variant Omicron que par la souche Delta.

- **le gouvernement israélien n'a fondé sa décision sur aucune étude scientifique.** Selon Zvika Granot, immunologue israélien à l'Université hébraïque de Jérusalem, « l'initiative de commencer une campagne de quatrième dose n'est basée sur aucun essai clinique. Il n'y a aucune garantie que cela soit sans danger ». Hervé Bercovier, professeur de microbiologie à l'Université hébraïque de Jérusalem a expliqué cette décision : « Le problème est que les gens âgés ont reçu leur booster dose au mois d'août, il y a 4 ou 5 mois et que l'on ne sait pas pendant combien de temps elle sera efficace contre le nouveau variant Omicron. Le dilemme sera le suivant : soit une nouvelle formule du vaccin est disponible, soit la quatrième dose sera utilisée ».

B) Chili

Le Chili administrera à partir de février une quatrième dose de vaccin contre le coronavirus, en commençant par les catégories à risque (personnels de santé, personnes âgées et personnes atteintes de maladies chroniques) avant d'étendre la mesure au reste de la population, a annoncé le président

Sebastian Piñera le 23 décembre. Le ministre de la Santé, Enrique Paris, a justifié cette décision en affirmant que des études locales « montrent réellement qu'il y a une baisse du taux d'anticorps » qui combattent le virus six mois après la dernière dose.

C) Hongrie

La Hongrie a officialisé le 13 janvier 2022 son intention de proposer une quatrième dose de vaccination à ses concitoyens. Elle sera accessible aux personnes qui en font la demande, après consultation d'un médecin, a indiqué le chef de cabinet du Premier Ministre.

D) Danemark

Le Danemark a annoncé le 12 janvier proposer une quatrième dose aux personnes les plus vulnérables.

E) Espagne

L'Espagne a annoncé le 13 janvier la mise en place d'une quatrième dose pour certains publics vulnérables.

5. Faisabilité logistique de la mise en place d'une seconde dose de rappel

Une seconde dose de rappel pour la totalité des personnes ayant reçu leur première dose de rappel il y a 4 mois concernerait environ 1.2 millions de personnes en Janvier et 1.9 millions en février. Si le délai entre la première et la seconde dose de rappel est de 3 mois seulement, une seconde dose de rappel concernerait environ 3.1 millions de personnes en Janvier et 4.2 en février. **Ainsi, la mise en place d'une seconde dose de rappel ne poserait dans l'immédiat pas de problème de faisabilité, dans la mesure où le nombre de doses additionnelles à injecter pourrait être absorbé par le système de vaccination.**

Nombre de rappels effectués depuis le début de la campagne vaccinale (chiffres non cumulatifs)

	30 août - 3 octobre	4 octobre - 31 Octobre	1er novembre - 28 novembre
TOTAL	1 210 000	1 890 000	4 250 000
Plus de 80	640 000	730 000	770 000
65 ans 79 ans	410 000	810 000	2 110 000
50-64 ans	40 000	150 000	730 000
18-49 ans	20 000	80 000	470 000
12-17 ans	500	1000	2000
Janssen	100 000	120 000	170 000
DONT Plus de 65 ans en Ehpad	280 000	120 000	80 000
DONT Professionnels de santé	60 000	150 000	4500

6. Discussion et recommandations

Si les données dont nous disposons actuellement montrent que la protection contre les formes symptomatiques diminue 10 semaines après le rappel vaccinal (avec le vaccin BNT162b2)²⁵, il n'en va pas de même en ce qui concerne la protection contre les formes graves, qui fait l'objet de cette note. **Pour l'instant, aucun élément d'information consistant ne suggère que la protection contre la survenue de formes graves conférée par un rappel vaccinal diminue dans le temps.** Les premières données montrent que ladite protection se maintient : au Royaume-Uni, les analyses de l'UKHSA sur les personnes âgées de 65 ans et plus montrent qu'elle est de 94% entre 2 et 9 semaines après l'injection de rappel, et de 89% plus de 10 semaines après. Les données d'Afrique du Sud²⁶ corroborent ces résultats : elles indiquent une protection contre l'hospitalisation de 85% [54% - 95%] de 1 à 2 mois après l'injection.

En France, les données actuelles d'hospitalisation fournies par la DREES indiquent que la population ayant reçu son rappel en septembre et octobre ne représente qu'un contingent faible des personnes étant hospitalisées ou en réanimation. Le risque pour les personnes ayant reçu un rappel vaccinal (toutes classes d'âge confondues) d'être hospitalisées est de 3,6 fois inférieur au même risque pour les personnes non-vaccinées, et de 1,5 fois inférieur en comparaison aux personnes n'ayant reçu que deux doses de vaccination (voir sous-ensemble de graphiques 2).

Recommandations :

1. Face à l'ensemble de ces éléments, le COSV considère que les données disponibles n'appellent pas actuellement à la mise en place d'un second rappel vaccinal, bien que la question soit rendue légitime par le contexte actuel de forte circulation virale. A l'exception des personnes sévèrement immunodéprimées, pour qui le COSV a d'ores et déjà recommandé l'injection systématique d'une seconde dose de rappel vaccinal, une seconde dose de rappel vaccinal n'apporterait en effet pas de bénéfice individuel significatif. De plus, l'intérêt collectif de la mise en place d'un second rappel, qui pour l'instant s'adresserait à une cible restreinte à environ 3 millions de personnes, apparaît tout autant limité à court-terme. Par ailleurs, le COSV souhaite noter que la mise en place d'un second rappel pourrait générer un effet contre-productif quant à la poursuite de la campagne vaccinale en cours. En effet, une telle mesure pourrait être interprétée comme un signal d'inefficacité de la vaccination par l'opinion et ainsi induire un risque de désengagement à l'égard d'une vaccination perçue comme trop fréquente.

2. Le COSV note toutefois qu'il convient de maintenir une surveillance attentive de l'évolution de la courbe des hospitalisations des personnes âgées de 80 ans ou plus ayant reçu leur premier rappel vaccinal. Si la légère hausse du nombre d'hospitalisations, débutée en décembre (voir sous-ensemble

²⁵ UKHSA, *Covid vaccine surveillance report*, 6 janvier 2022, accessible [ici](#)

²⁶ Gray G.E., Bekker L., *Vaccine effectiveness against hospital admission in South African health care workers who received a homologous booster of Ad26.COVID during an Omicron Covid19 wave: Preliminary results of the Sisonke 2 study*, 2022

de graphiques 2), venait à se poursuivre au cours des prochaines semaines, le COSV pourrait recommander l'administration systématique d'un second rappel vaccinal pour ces personnes. A l'heure actuelle, ce signal ne semble toutefois pas suffisant pour émettre une telle recommandation.

3. Le COSV souhaite réitérer qu'il est indispensable de mettre en place toutes les mesures permettant aux personnes âgées et fragiles de recevoir leur (premier) rappel vaccinal le plus rapidement possible, ce dernier ayant démontré son efficacité face au variant Omicron. Il convient également de poursuivre les efforts de primo-vaccination. En effet, sur le plan épidémiologique, la bonne conduite des campagnes de primo-vaccination et de rappel vaccinal apporterait des effets supérieurs à la mise en place d'une seconde dose de rappel. A date, 64,5% de la population éligible a reçu son rappel vaccinal. Le taux de rappel est de 76,8% pour les 60-75 ans et de 73,4% pour les 75 ans et plus.

4. Le COSV pourra faire évoluer sa position en fonction de la parution de nouvelles données scientifiques. Le COSV souligne l'importance de mettre en place une surveillance attentive des indicateurs d'hospitalisation. En particulier, certaines données supplémentaires pourraient être utiles afin d'optimiser la prise de décision :

1) Données sur les titres d'anticorps et le niveau de protection des personnes ayant reçu leur rappel vaccinal en septembre.

2) Nécessité d'obtenir davantage de données en vie réelle en ce qui concerne la protection contre les formes sévères et les décès, en fonction du statut vaccinal, de l'âge, de l'intervalle entre date de rappel et survenue de l'infection, et du variant responsable de l'infection. Idéalement, la connaissance de l'existence de comorbidités serait également utile.

[Annexes :](#)

Tableau 1 : Etudes de neutralisation: résultats préliminaires

Auteurs / Référence de l'étude	Caractéristiques des sérum / Vaccins utilisés / variant de comparaison	Résultats principaux
Sheward D.J. et al, <i>Quantification of the neutralization resistance of the Omicron Variant of Concern</i> , pre-print, Institut Karolinska (Suède), accessible ici	<ul style="list-style-type: none"> -Utilisation d'un pseudovirus -Mesure de la neutralisation d'Omicron par-rapport à la souche originelle -Deux groupes de participants : 17 personnes de santé ayant été précédemment infectées, et 17 donneurs de sang anonymes dont le statut vaccinal n'a pu être déterminé. 	<ul style="list-style-type: none"> -Presque tous les sérum ont maintenu une activité de neutralisation contre le variant Omicron -Perte de neutralisation contre Omicron par rapport à la souche originelle exceptionnellement variable, allant d'un facteur 1 à un facteur 23 selon les échantillons (quartiles : 2.5, 5.5 et 11). -Perte d'un facteur d'en moyenne 6.5 chez les donneurs de sang et 4.5 chez les personnes précédemment infectées
Wilhelm & Ciesek. <i>Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and Monoclonal Antibodies</i> , 8 décembre 2021, Accessible ici	<ul style="list-style-type: none"> -Utilisation de la souche véritable et non d'un pseudovirus -BNT162b2, mRNA-1273 -Comparaison au Delta 	<ul style="list-style-type: none"> -Forte réduction du pouvoir des anticorps, mais pas d'échappement immunitaire total. -Réduction d'un facteur de 37 l'activité de séroneutralisation face à Omicron en comparaison à Delta -La Protection demeure bien plus forte avec que sans le rappel, mais elle est toutefois relativement basse.
Cele S, Sigal A. et al, <i>SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection</i> , Africa Health Research Institute, Pre-print mis en ligne le 7 décembre, accessible ici	<ul style="list-style-type: none"> -Vaccin: BNT162b -Utilisation de la souche véritable -Echantillons de sang issus de 12 personnes, toutes vaccinées, la moitié ayant déjà été infectée antérieurement -Mesures: Si Omicron échappe à la neutralisation des anticorps générés par le vaccin BNT162b, et si le virus nécessite toujours une liaison au récepteur ACE2 pour infecter les cellules. -Données non corrigées pour les valeurs inférieures 	<ul style="list-style-type: none"> -Deux doses du vaccin Pfizer ont une efficacité de seulement 22,5% contre les infections symptomatiques avec le variant Omicron, mais permettraient d'être bien protégé contre les formes sévères -Baisse d'un facteur de 41.4 du niveau d'anticorps neutralisants chez les personnes doublement vaccinées en Pfizer, par rapport à la souche originelle du coronavirus chez les personnes doublement vaccinées avec Pfizer. -Les personnes ayant été infectées par le passé puis vaccinées ultérieurement avec Pfizer conservent une bonne protection contre une forme sévère de la maladie due à une infection à Omicron. (échappement moindre chez les participants avec d'avantage de FRNT50 du fait d'une infection passée) - le virus nécessite toujours une liaison au récepteur ACE2 pour infecter les cellules.

	à la dilution la plus faible utilisée	
Nemet I, Regev-Yochay, G, et al, <i>Third BNT162b2 Vaccination Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Infection</i> , NJEM, 7 janvier 2022	-Comparaison à la souche d'origine, à Beta et à Delta -Examen du sérum des personnels de santé du centre médical -Comparaison du sang de 20 personnes ayant reçu 2 doses de vaccin il y a 5 à 6 mois avec celui de 20 personnes ayant reçu en prime un rappel il y a un mois	-Les personnes étant seulement primo-vaccinées n'ont plus de capacité de neutralisation du variant Omicron à 6 mois. -3 doses du vaccin BNT162b2 protègent efficacement contre une infection par Omicron. La dose de rappel augmente les capacités de neutralisation du variant Omicron par un facteur de 100 par rapport aux personnes ayant seulement une primo-vaccination. Cependant, cela reste inférieur d'un facteur de 4 aux capacités de neutralisation de Delta après un rappel.
Rössler A., Kimpel J. et al, <i>SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals</i> , Université Médicale d'Innsbruck, Accessible ici	-Souche véritable -Sérum d'individus convalescents ou vaccinés -Comparaison du nouveau variant B.1.1.529 avec 3 autres variants : B.1.1.7, B.1.351, B.1617.2	-Le variant Omicron échappe à la neutralisation par les sérums de personnes doublement vaccinés et ceux de sujets convalescents. -Tous les sérums des individus qui ont été infectés puis vaccinés deux fois par le vaccin BNT162b2, ou qui ont été vaccinés et ensuite infectés, ont réussi à neutraliser Omicron, mais à un degré moindre que ce qu'on observe avec le variant Delta.
Chris Ka Pun Mok Carolyn A. Cohen et al, <i>Comparison of the Immunogenicity of BNT162b2 and CoronaVac Covid-19 vaccines in Hong Kong</i> , LKS Faculty of Medicine, HKUMed, CH Med, Respiriology, Accessible ici	-Souche véritable -Sérum collecté chez 10 donneurs de sang doublement vaccinés avec le vaccin Pfizer -Test réalisé un mois après la deuxième dose de vaccin -Mesure des anticorps neutralisants face à Omicron en comparaison avec la souche d'origine.	-Omicron réduit la faculté de neutralisation du vaccin BNT162b2 d'un facteur 32 , 1 mois après la deuxième dose. -Cependant, les vaccins demeurent efficaces en termes de protection contre les formes graves et la mort.
Greaney A.J. et al, <i>An antibody-escape calculator for mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain</i> , Preprint	-calculateur d'échappement qui utilise des données expérimentales pour 33 anticorps monoclonaux pour estimer les effets antigéniques de combinaisons arbitraires	Le score de liaison calculé pour le variant Omicron est plus faible que pour tous les autres variants, ce qui indique un échappement aux anticorps très important. Les mutations à 484, 446 et 417 sont les plus importants conducteurs de ce changement antigénique.

<p>accessible ici</p>	<p>de mutations du SARS-CoV-2 RBD. L'idée clé est d'agréger les données pour les anticorps individuels afin de définir à la fois quels sites RBD sont importants sur le plan antigénique et quelles combinaisons de mutations ont des effets redondants ou additifs sur la liaison des anticorps.</p>	
<p>Zhang L. et al, <i>the significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 variant Omicron</i>, Emerging Microbes and infections, accessible ici</p>	<p>-Utilisation d'un pseudovirus -La sensibilité de 28 échantillons de sérum de patients convalescents COVID-19 infectés par la souche originale du SRAS-CoV-2 a été testée contre Omicron pseudotypé ainsi que les autres virus préoccupants (COV, Alpha, Beta, Gamma, Delta) et les virus d'intérêt (VOI, Lambda, Mu).</p>	<p>-La DE50 moyenne de neutralisation des sérums contre Omicron a diminué d'un facteur de 8,4 par rapport à la souche de référence D614G (10.6 1 mois après infection et 5.1 3 mois après infection), alors que l'activité de neutralisation des autres virus pseudotypés VOC et VOI n'a diminué que d'un facteur d'environ 1,2 à 4,5. Cela suggère que le variant Omicron peut conduire à une évasion plus significative de la protection immunitaire provoquée par une infection précédente par le SRAS-CoV-2 et peut-être même par les vaccins COVID-19 existants.</p>
<p>Laboratoire Pfizer/ Biontech</p>	<p>-Pseudotype -20 sérums de personnes doublement vaccinées avec Pfizer -19 sérums de personnes ayant eu en prime un rappel avec Pfizer</p>	<p>-Baisse de la faculté de neutralisation contre Omicron d'un facteur de 25.8 pour les personnes doublement vaccinées avec le vaccin BNT162b2, 21 jours après la seconde dose -Baisse d'un facteur de seulement 2.6 pour les personnes ayant reçu un rappel avec le vaccin BNT162b2, 1 mois après la troisième dose = un rappel permettrait d'augmenter les niveaux d'anticorps neutralisants contre Omicron d'un facteur de 25.8.</p>

Tableau 2 : Etudes d'efficacité vaccinale en vie réelle

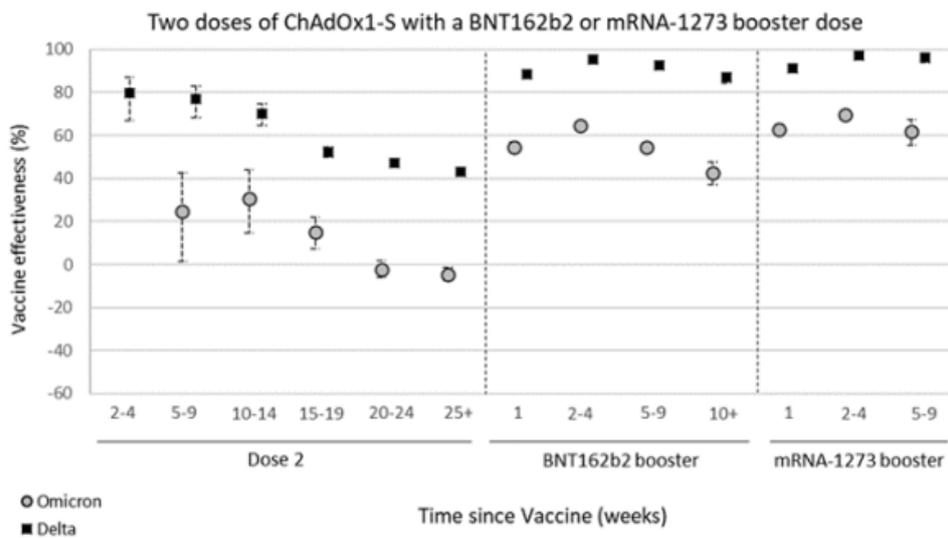
Auteurs / Référence de l'étude	Caractéristiques de l'étude	Résultats principaux
<p>Royaume-Uni: Health Security Agency, <i>Sars-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England</i>, Technical briefing, 10 décembre 2021, accessible ici</p>	<p>-Test-negative case control design -Comparaison des taux de vaccination chez les cas PCR positifs avec les taux de vaccination chez ceux dont le test PCR est négatif -Tests effectués sur des individus qui ont rapporté des symptômes, entre le 27 novembre et le 6 décembre -N= 581 cas d'Omicron contre 56 439 cas de Delta -Pfizer et Astra Zeneca analysés ; pas assez de données pour analyser l'efficacité de mRNA-1273 et de Janssen -Mesure de l'efficacité des vaccins contre les infections symptomatiques, en comparant Omicron avec Delta (nécessité d'attendre encore quelques semaines pour les données d'efficacité contre les formes sévères)</p>	<p>-Les vaccins sont significativement moins efficaces contre le nouveau variant en comparaison à Delta. Chute dramatique pour le vaccin Astra-Zeneca, et chute significative pour Pfizer. -Efficacité contre les formes symptomatiques d'infection : 90% à 1-2 mois et 34% à 4 mois après deux doses de Pfizer. -Mais une dose de rappel administrée au moins 140 jours après la primo-vaccination est efficace à 75% contre les formes symptomatiques du Covid-19, 2 semaine après l'injection. (71% pour les primo-vaccinés en Astra Zeneca et 76% pour les primo-vaccinés en Pfizer).</p>
<p>Afrique du sud Collie S., Champion J. et al, <i>Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa</i>, NJEM, 7 janvier 2022</p>	<p>-Test-negative design -analyse de 130 000 test PCR pour la période de comparaison et 80 000 pour la période Omicron -Données de 'Discovery Health'; information sur les résultats de test PCR, les historiques médicaux des patients, l'IMC...</p>	<p>Deux doses de vaccin Pfizer efficaces à 70% [62% - 76%] contre l'hospitalisation pendant la période d'émergence d'Omicron, contre 93% [90% - 94%] pendant la période de référence</p>
<p>Afrique du sud: Gray G.E., Bekker L., <i>Vaccine effectiveness against hospital admission in South African health care workers who received a homologous booster of Ad26.COVID during an Omicron Covid19 wave: Preliminary results of the Sisonke 2 study</i> Accessible ici</p>	<p>-Test-negative design -Efficacité vaccinale contre les admissions à l'hôpital -Echantillon de 220 000 professionnels de santé -8 novembre – 17 décembre 2021 -2 doses de vaccins Johnson et Johnson et une dose de rappel du même vaccin, administrée de 6 à 9 mois après la primo-vaccination -Efficacité vaccinale mesurée en comparaison aux individus non vaccinés</p>	<p>-L'efficacité vaccinale contre l'hospitalisation augmente au cours du temps après la dose de rappel : de 63% [31 – 81%] 0 à 13 jours après à 84% [67 – 92] 14 à 27 jours après et 85% [54 – 95] 1 à deux mois après l'injection.</p>
<p>Canada: Buchan S.A., Kwong J.C. et al, <i>Effectiveness of Covid-19 vaccines against Omicron or Delta infection</i>, pre-print</p>	<p>-Test negative case control design</p>	

Sous-ensemble de graphiques 1 : Protection conférée par un rappel contre les formes symptomatiques²⁷

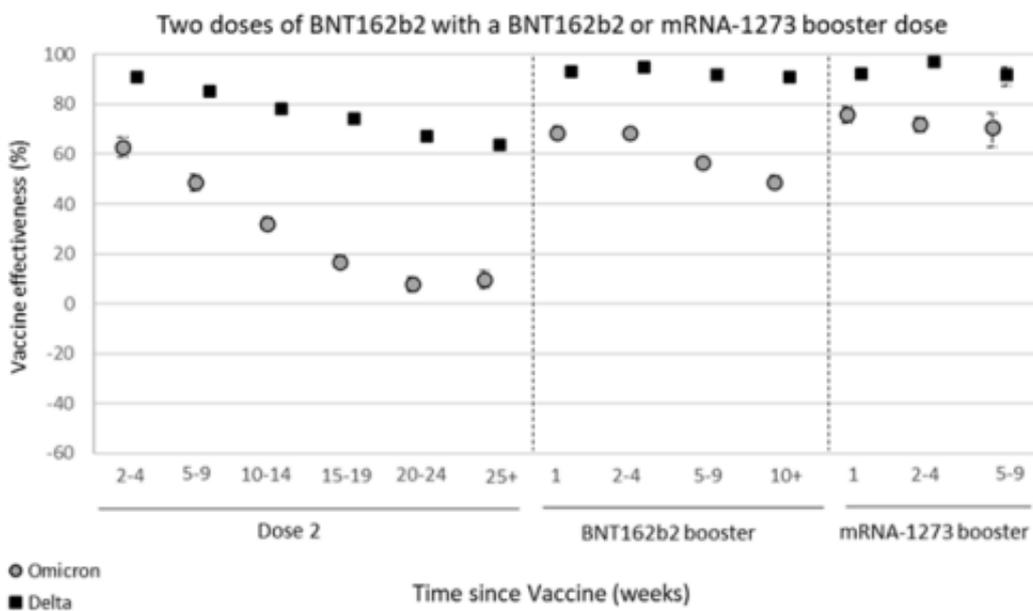
Figure 6. Vaccine effectiveness against symptomatic diseases by period after dose 1 and dose 2 for Delta (black squares) and Omicron (grey circles) for a) recipients of 2 doses of AstraZeneca(ChAdOx1-S) vaccine as the primary course and Pfizer (BNT162b2) or Moderna (mRNA-1273) as a booster; b) recipients of 2 doses of Pfizer vaccine as the primary course and Pfizer or Moderna as a booster, and c) 2 doses of Moderna as a primary course (insufficient data for boosters after a Moderna primary course)

Supplementary data are not available for this figure.

a)



b)



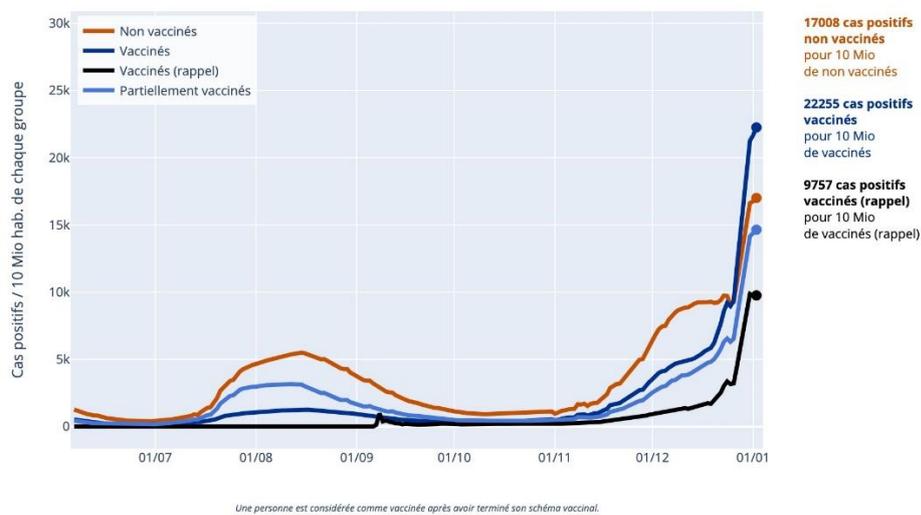
²⁷ UKHSA, Covid vaccine surveillance report, 6 janvier 2022, accessible [ici](#)

Sous-ensemble de graphiques 2 : Efficacité de la vaccination : Cas positifs, admissions à l'hôpital et décès par classe d'âge²⁸

Population générale

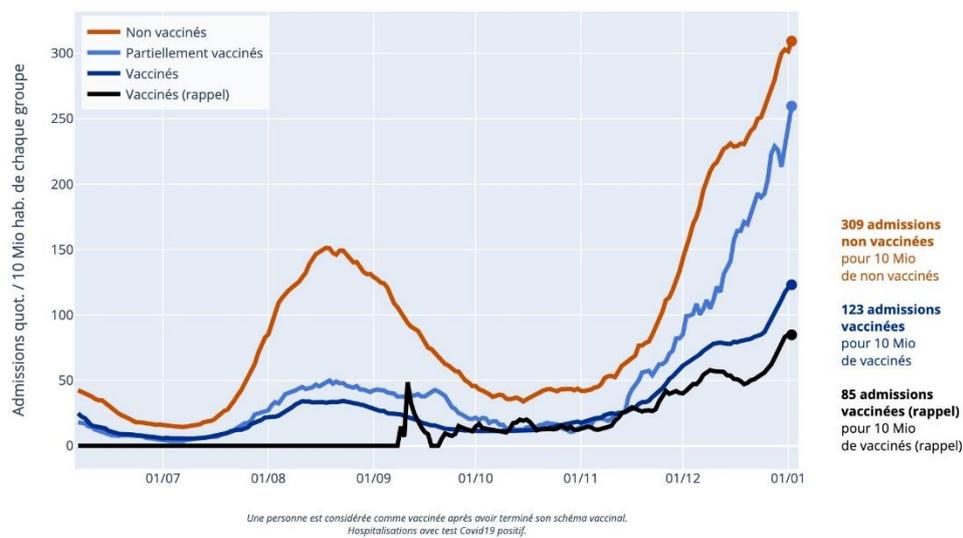
Cas positifs Covid

selon le statut vaccinal, pour 10 Mio hab. de chaque groupe - 02 janvier 2022 - Données DREES - @GuillaumeRozier - covidtracker.fr



Admissions à l'hôpital pour Covid

selon le statut vaccinal, pour 10 Mio hab. de chaque groupe - 02 janvier 2022
Données DREES - @GuillaumeRozier - covidtracker.fr



²⁸ Graphiques de VaxImpact de CovidTracker (Guillaume Rozier), réalisés sur la base des données de la DREES Accessibles [ici](#)

Décès Covid à l'hôpital

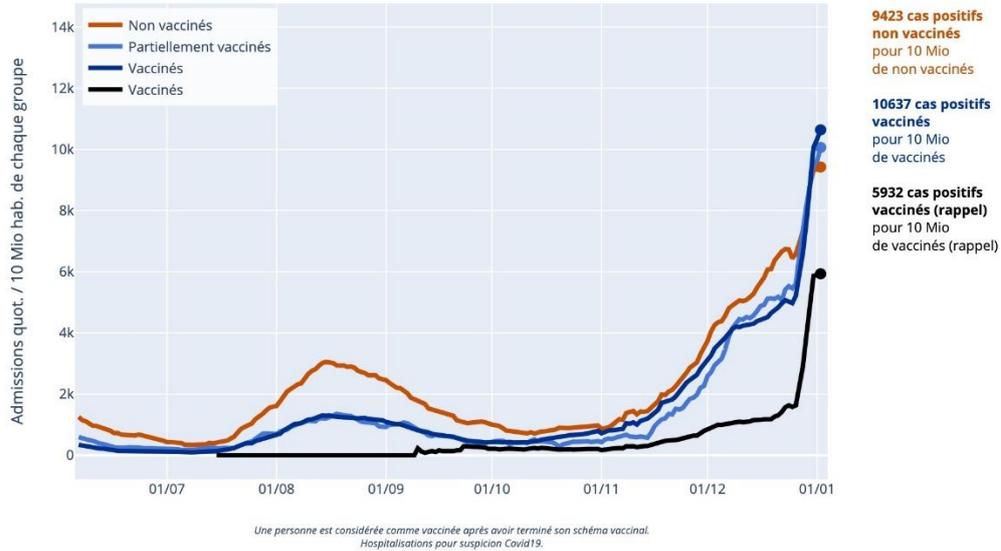
selon le statut vaccinal, pour 10 Mio hab. de chaque groupe - 02 janvier 2022
Données DREES - @GuillaumeRozier - covidtracker.fr



Plus de 80 ans

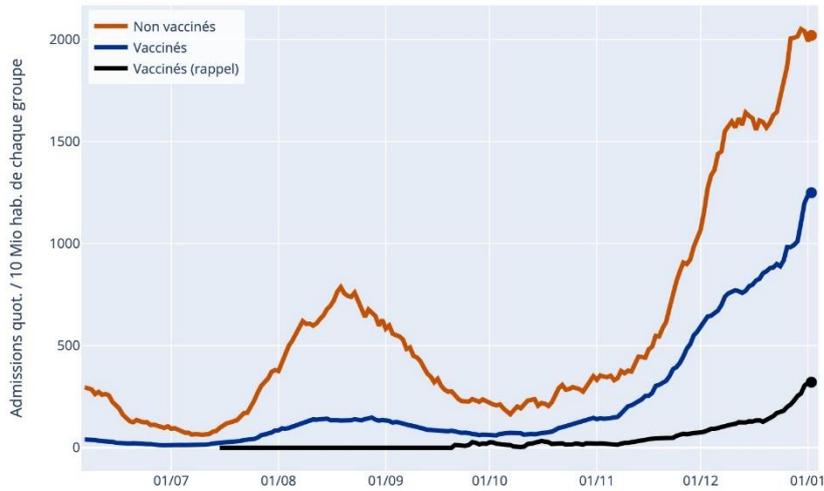
Cas positifs Covid [plus 80 ans]

selon le statut vaccinal, pour 10 Mio hab. de chaque groupe - 02 janvier 2022
Données DREES - @GuillaumeRozier - covidtracker.fr



Admissions à l'hôpital pour Covid [plus 80 ans]

selon le statut vaccinal, pour 10 Mio hab. de chaque groupe - 02 janvier 2022
Données DREES - @GuillaumeRozier - covidtracker.fr



2019 admissions non vaccinées pour 10 Mio de non vaccinés

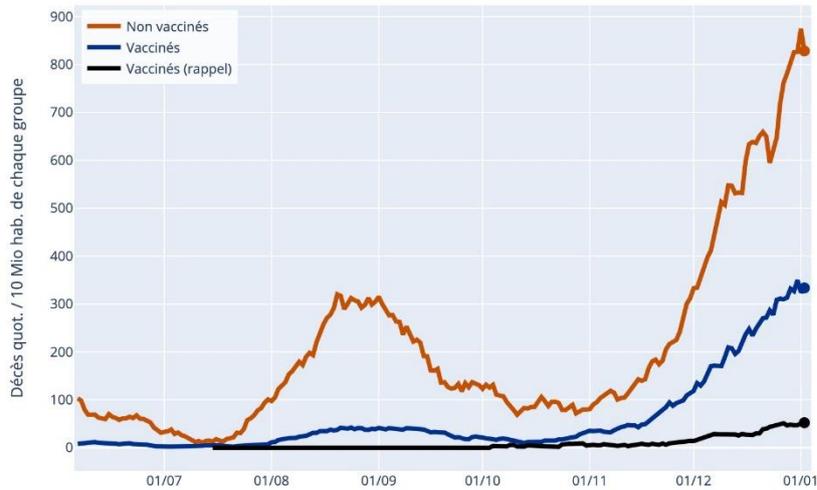
1249 admissions vaccinées pour 10 Mio de vaccinés

321 admissions vaccinées (rappel) pour 10 Mio de vaccinés (rappel)

Une personne est considérée comme vaccinée après avoir terminé son schéma vaccinal.
Hospitalisations avec test Covid19 positif.

Décès à l'hôpital pour Covid [plus 80 ans]

selon le statut vaccinal, pour 10 Mio hab. de chaque groupe - 02 janvier 2022
Données DREES - @GuillaumeRozier - covidtracker.fr



828 décès non vaccinés pour 10 Mio de non vaccinés

333 décès vaccinés pour 10 Mio de vaccinés

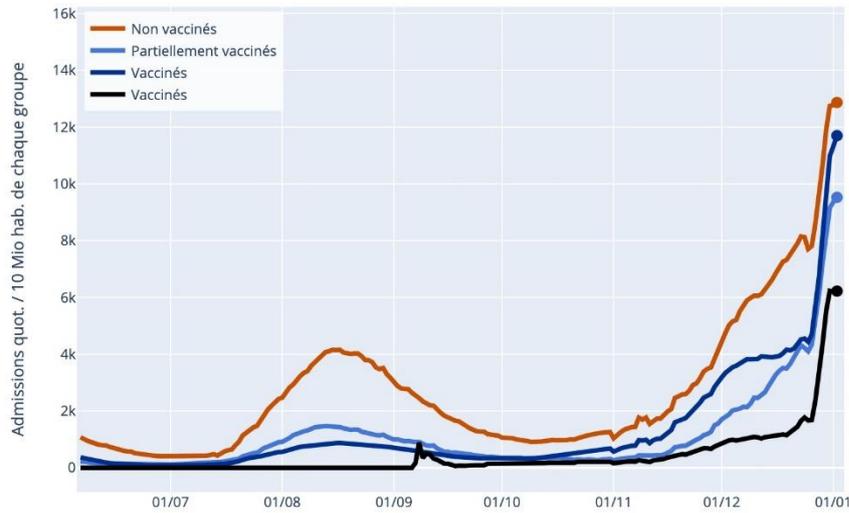
52 décès vaccinés (rappel) pour 10 Mio de vaccinés (rappel)

Une personne est considérée comme vaccinée après avoir terminé son schéma vaccinal.
Hospitalisations Covid19 avec test Covid positif.

Personnes âgées de 60 à 79 ans

Cas positifs Covid [60 à 79 ans]

selon le statut vaccinal, pour 10 Mio hab. de chaque groupe - 02 janvier 2022
Données DREES - @GuillaumeRozier - covidtracker.fr



12867 cas positifs non vaccinés pour 10 Mio de non vaccinés

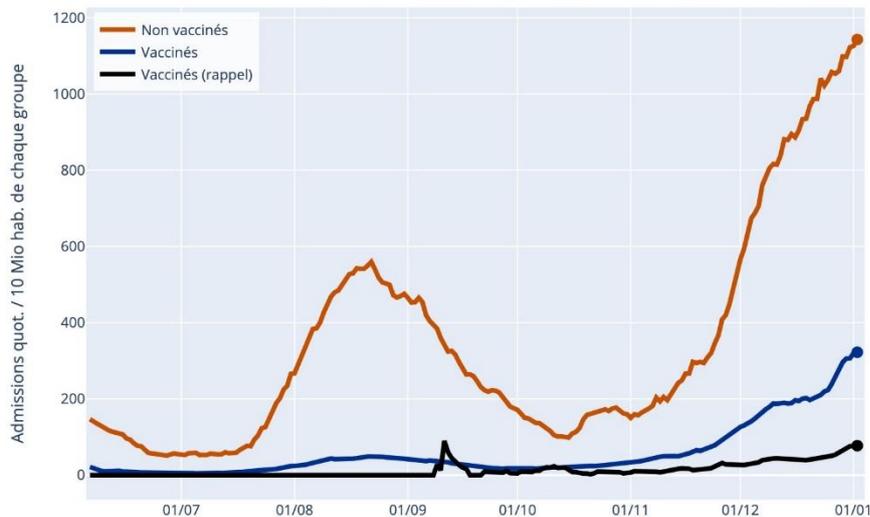
11699 cas positifs vaccinés pour 10 Mio de vaccinés

6223 cas positifs vaccinés (rappel) pour 10 Mio de vaccinés (rappel)

Une personne est considérée comme vaccinée après avoir terminé son schéma vaccinal.
Hospitalisations pour suspicion Covid19.

Admissions à l'hôpital pour Covid [60 à 79 ans]

selon le statut vaccinal, pour 10 Mio hab. de chaque groupe - 02 janvier 2022
Données DREES - @GuillaumeRozier - covidtracker.fr



1143 admissions non vaccinées pour 10 Mio de non vaccinés

322 admissions vaccinées pour 10 Mio de vaccinés

77 admissions vaccinées (rappel) pour 10 Mio de vaccinés (rappel)

Une personne est considérée comme vaccinée après avoir terminé son schéma vaccinal.
Hospitalisations avec test Covid19 positif.

Décès à l'hôpital pour Covid [60 à 79 ans]

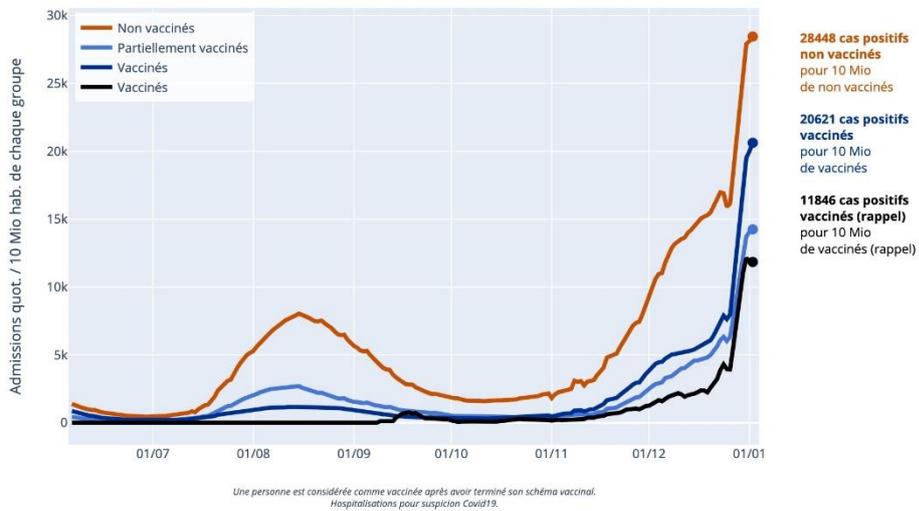
selon le statut vaccinal, pour 10 Mio hab. de chaque groupe - 02 janvier 2022
Données DREES - @GuillaumeRozier - covidtracker.fr



Personnes âgées de 40 à 59 ans

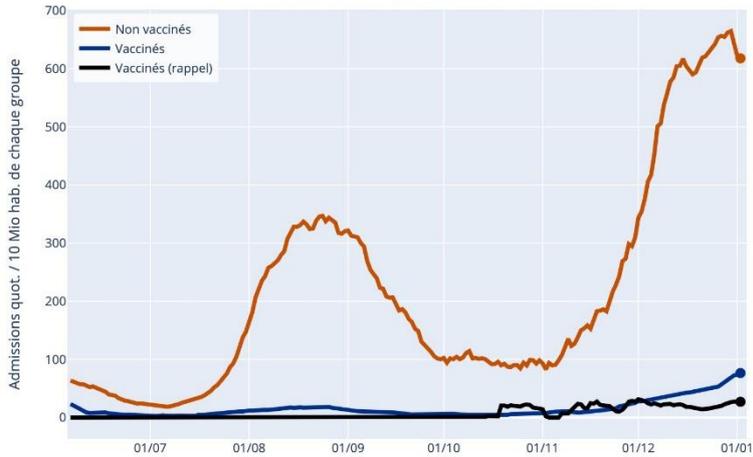
Cas positifs Covid [40 à 59 ans]

selon le statut vaccinal, pour 10 Mio hab. de chaque groupe - 02 janvier 2022
Données DREES - @GuillaumeRozier - covidtracker.fr



Admissions à l'hôpital pour Covid [40 à 59 ans]

selon le statut vaccinal, pour 10 Mio hab. de chaque groupe - 02 janvier 2022
Données DREES - @GuillaumeRozier - covidtracker.fr



618 admissions non vaccinés pour 10 Mio de non vaccinés

77 admissions vaccinés pour 10 Mio de vaccinés

27 admissions vaccinés (rappel) pour 10 Mio de vaccinés (rappel)

*Une personne est considérée comme vaccinée après avoir terminé son schéma vaccinal.
Hospitalisations avec test Covid19 positif.*

Décès à l'hôpital pour Covid [40 à 59 ans]

selon le statut vaccinal, pour 10 Mio hab. de chaque groupe - 02 janvier 2022
Données DREES - @GuillaumeRozier - covidtracker.fr



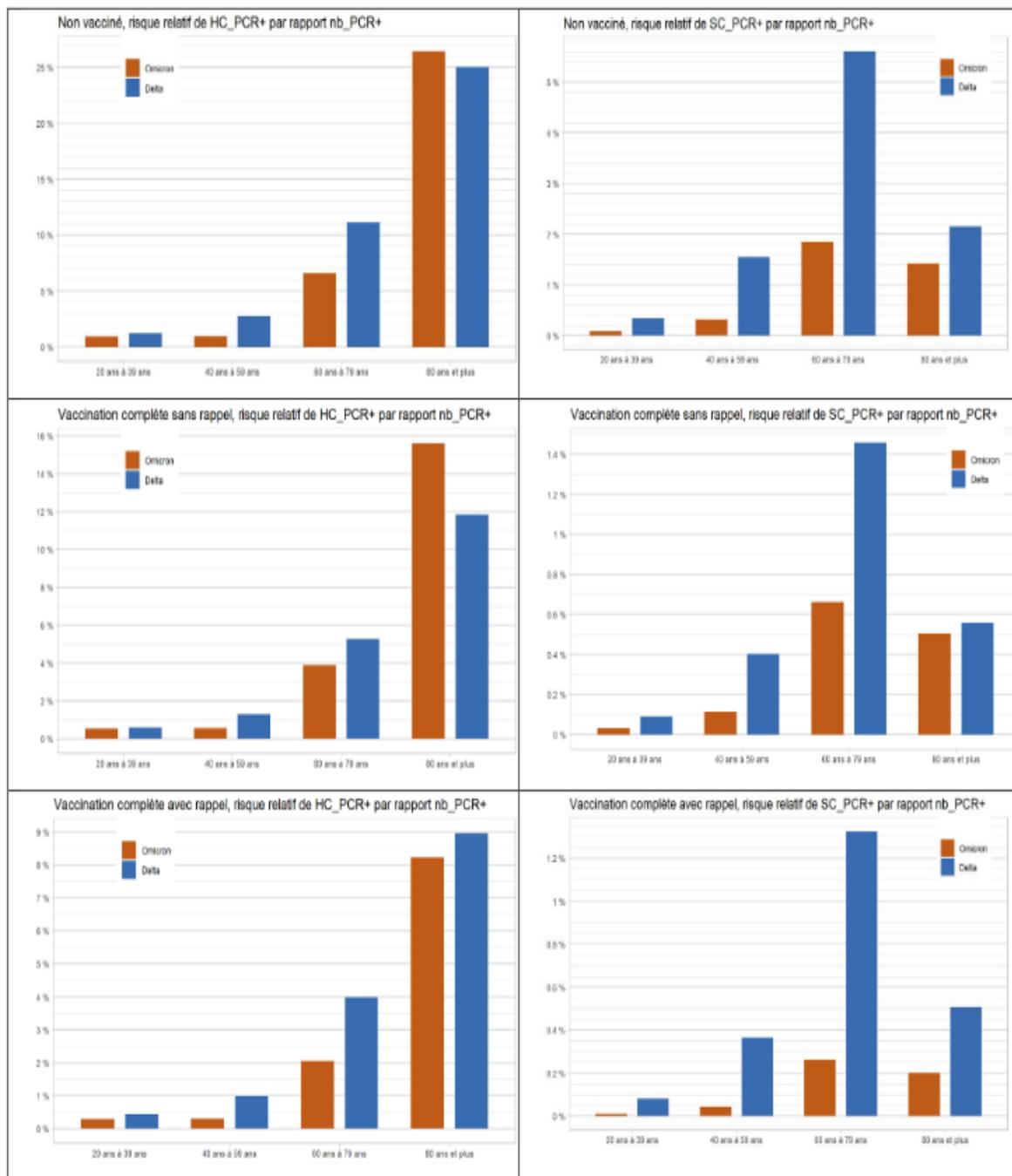
35 décès non vaccinés pour 10 Mio de non vaccinés

4 décès vaccinés pour 10 Mio de vaccinés

1 décès vaccinés (rappel) pour 10 Mio de vaccinés (rappel)

*Une personne est considérée comme vaccinée après avoir terminé son schéma vaccinal.
Hospitalisations Covid19 avec test Covid positif.*

Sous-ensemble de graphiques 3²⁹ : Risque conditionnel à un test positif d'entrée en hospitalisation, selon l'âge et le proxy Omicron ou delta ; hospitalisation conventionnelle à gauche et soins critiques à droite



²⁹ DREES, La protection vaccinale demeure élevée contre les formes graves d'infection au variant Omicron, même si elle est inférieure à celle contre le variant Delta, Appariement entre les bases SI-VIC, SI-DEP et VAC-SI, 14 janvier 2022