
RECOMMANDER

LES BONNES PRATIQUES

**RECOMMANDATION
VACCINALE**

Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place d'un rappel par le vaccin à ARNm
COMIRNATY®

Validé par le Collège le 5 octobre 2021

Table des figures

Figure 1. Nombre de cas par semaine glissante du 01/09/2020 au 28/09/2021	17
Figure 2. Nombre d'hospitalisations par semaine glissante du 01/09/2020 au 28/09/2021	18
Figure 3. Nombre de décès par semaine glissante du 01/09/2020 au 28/09/2021	18
Figure 4. Nombres cumulés de personnes ayant reçu au moins une dose et de personnes avec vaccination complète contre la Covid-19 par jour de vaccination (données du 27 décembre 2020 au 27 septembre 2021)	19
Figure 5. Pourcentage de Couverture vaccinale (CV) pour un schéma complet (à partir de l'âge de 12 ans)	19
Figure 6. Evolution des variants du SARS-CoV-2 en France en 2021 (France métropolitaine, toutes indications de séquençage confondues) (Analyse de risque SpF/CNR du 08/09/21)	20
Figure 7. Nombre de signalements de cas groupés de Covid-19 nosocomiaux (patients/professionnels) par semaine du 1er cas entre février 2020 et août 2021 (N=3 901).	21
Figure 9. Evolution des échecs vaccinaux survenus chez les sujets primovaccinés âgés de 55 ans et plus	29
Figure 10. Moyennes géométriques des titres en anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 (neutralisation de 50%) dirigés contre la souche historique chez les sujets sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après l'administration de la 3ème dose	59

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des principales études observationnelles récentes évaluant l'efficacité en vie réelle des vaccins contre le variant delta (B.1.617.2)	34
Tableau 2. Synthèse des principales études observationnelles récentes évaluant l'efficacité en vie réelle des vaccins selon le délai depuis la primo-vaccination	36
Tableau 3. Synthèse des principales études observationnelles récentes comparant l'efficacité en vie réelle sur les infections, infections symptomatiques et hospitalisations des vaccins contre la Covid-19 selon la période avant et après la circulation prédominante du variant delta (>50 %) et selon vaccins (quand disponible)	40
Tableau 4. Synthèse des principales études observationnelles récentes comparant l'efficacité en vie réelle des vaccins contre la Covid-19 selon la classe d'âge	44
Tableau 5. Synthèse des principales études observationnelles récentes comparant l'efficacité en vie réelle des vaccins contre la Covid-19 selon la présence de comorbidités	46
Tableau 6. Synthèse des principales études observationnelles récentes étudiant l'efficacité en vie réelle des vaccins contre la Covid-19 selon l'exposition à risque	46
Tableau 7. Méthodologie de l'étude pivotale C4591001	54
Tableau 8. Ratio de la moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants à 1 mois après la 3ème dose sur celle à 1 mois après la 2ème dose	58
Tableau 9. Nombre de sujets ayant une multiplication par un facteur ≥ 4 des titres en anticorps neutralisants SARS-CoV-2 (neutralisation de 50%) dirigés contre la souche historique, 1 mois après la 3ème dose de vaccination, comparativement à 1 mois après la seconde dose	59
Tableau 10. Analyse exploratoire des Moyennes géométriques en anticorps (MGT) en fonction des souches virales	60
Tableau 11. Principales caractéristiques démographiques des sujets ayant reçu l'administration d'une 3ème dose de COMIRNATY.	62
Tableau 12. Moment de l'administration d'une 3ème dose de COMIRNATY	63
Tableau 13. Durée du suivi après l'administration d'une 3ème dose de COMIRNATY	63
Tableau 14. Événements indésirables locaux rapportés dans les 7 jours après l'administration d'une 3ème dose de COMIRNATY.	64
Tableau 15. Événements indésirables systémiques sollicités rapportés dans les 7 jours après l'administration d'une 3ème dose de COMIRNATY	65
Tableau 16. Événements indésirables reliés à la vaccination, rapportés entre l'administration de la 3ème dose jusqu'à 1 mois après la 3ème dose - Population de tolérance	67

Tableau 17. Taux de notification des myocardites par million de doses administrées de Comirnaty, données de pharmacovigilance israéliennes et américaines.....	75
Tableau 18. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus.....	78
Tableau 19 : Etudes prévues et/ou en cours de développement par le laboratoire Pfizer (septembre 2021).....	81
Tableau 20 : Engagement pris par le laboratoire dans le cadre de l'obtention de son AMM conditionnelle.....	81
Tableau 21 : Recommandations internationales relatives au rappel vaccinal COVID-19	85
Tableau 22 : Essais cliniques en cours, actifs, référencés sur clinicaltrials.gov (consulté le 28 septembre 2021).....	97

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre la Covid-19 Place d'un rappel par le vaccin à ARNm COMIRNATY®
Méthode de travail	RECOVAC
Objectif(s)	Définir la place d'un rappel par le vaccin BNT162b2 des laboratoires Pfizer/BioNTech dans la stratégie de vaccination contre l'infection à SARS-CoV-2
Cibles concernées	Professionnels de santé, décideurs publics
Demandeur	Direction générale de la Santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Karine PETITPREZ
Recherche documentaire	Marie GEORGET, Sylvie LASCOLS, Marina RENNESSON,
Auteurs	Thierry DEBORD, Annalisa MONTANTE, Karine PETITPREZ, Laura ZANETTI
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 5 octobre 2021
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – octobre 2021 – ISBN : 978-2-11-162678-2

Sommaire

Synthèse	7
Introduction	16
1. Contexte	17
1.1. Demande de recommandation	17
1.2. Pathologie prévenue	17
1.3. Données épidémiologiques françaises	17
1.3.1. Evolution de l'épidémie à SARS-CoV-2	17
1.3.2. Evolution de la couverture vaccinale	18
1.3.3. Surveillance des variants préoccupants : prédominance du variant Delta	20
1.3.4. Bilan des signalements de Covid-19 nosocomiaux via E-SIN du 17/02/2020 au 01/08/2021	21
2. Informations générales sur le vaccin Comirnaty	23
2.1. Dénomination du médicament	23
2.2. Composition qualitative et quantitative	23
2.3. Forme pharmaceutique	23
2.4. Informations cliniques	23
2.4.1. Indications thérapeutiques	23
2.4.2. Posologie et mode d'administration	23
2.4.3. Contre-indication	24
2.4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	24
2.5. Autorisation de mise sur le marché	26
2.6. Compareurs	26
3. Pertinence d'une injection de rappel dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19	27
3.1. Suivi de l'efficacité et de la persistance des titres d'anticorps neutralisants dans le temps dans les essais cliniques	27
3.2. Suivi des échecs vaccinaux et du statut vaccinal des nouveaux cas de Covid-19	28
3.2.1. En France	28
3.2.2. Au niveau international	30
3.3. Suivi de l'efficacité vaccinale dans le temps dans les études observationnelles en vie réelle	31
3.3.1. En France	31
3.3.2. Au niveau international	32
3.4. Impact de la primovaccination ou d'un rappel sur la charge virale	49
3.4.1. Caractéristiques propres au variant Delta	49
3.4.2. Impact de la primovaccination sur la charge virale du variant Delta : des résultats discordants	49
3.4.3. Impact de la primovaccination sur la cinétique virale du variant Delta : un raccourcissement de l'excrétion virale	50
3.4.4. Impact d'une injection de rappel sur la charge virale : données israéliennes encourageantes	51
3.5. Efficacité des schémas de vaccination hétérologues	51

4.	Données cliniques et observées en vie réelle relatives à un rappel par le vaccin Comirnaty	53
4.1.	Essais cliniques réalisés dans le cadre de l'évaluation d'une dose de rappel par le vaccin Comirnaty	53
4.2.	Données d'immunogénicité relatives à un rappel par le vaccin Comirnaty	58
4.3.	Données d'efficacité en vie réelle relatives à un rappel par le vaccin Comirnaty	61
4.4.	Données de tolérance relatives à un rappel par le vaccin Comirnaty	62
4.4.1.	Données cliniques de tolérance d'un rappel par Comirnaty	62
4.4.1.1.	Manifestations locales sollicitées sur 7 jours après chaque injection	63
4.4.1.2.	Evénements systémiques sollicités sur 7 jours après chaque injection	64
4.4.1.3.	Evénements indésirables non sollicités	67
4.4.1.4.	Evénements indésirables immédiats, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital	68
4.4.1.5.	Focus sur les événements indésirables remarquables considérés comme d'intérêt particulier par la HAS	68
4.4.2.	Données de tolérance d'un rappel par Comirnaty observées en vie réelle	68
4.4.3.	Données complémentaires sur la tolérance de la primovaccination par Comirnaty	70
4.4.3.1.	Données post-utilisation	70
4.4.3.2.	Effets indésirables (extrait du RCP)	77
5.	Données manquantes	80
6.	Etudes et développement en cours	81
6.1.	Etudes en cours ou à venir	81
6.2.	Développement en cours ou à venir	82
7.	Données récentes d'acceptabilité de la vaccination contre la Covid-19 et d'un rappel en particulier	83
8.	Recommandations internationales	84
9.	Recommandations vaccinales	87
10.	Estimation du nombre de personnes concernées par ces recommandations	94
	ANNEXES	95
	Références bibliographiques	101
	Abréviations et acronymes	107

Synthèse

La HAS a pour mission de participer à l'élaboration de la politique de vaccination et d'émettre des recommandations vaccinales, y compris en urgence à la demande du ministre chargé de la santé (article L.161-37 du CSS). Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a émis régulièrement depuis fin 2020 des recommandations et avis sur la stratégie vaccinale contre la Covid-19.

Compte-tenu du contexte épidémiologique actuel marqué par une quatrième vague de l'épidémie de Covid-19 liée à la circulation sur l'ensemble du territoire national du variant Delta, le ministère de la santé a annoncé la mise en place d'une campagne de rappel de vaccination pour certaines populations à risque à partir de mi-septembre 2021. Les populations ciblées par cette campagne sont les résidents des Ehpad et des unités de soins de longue durée (USLD), les personnes de plus de 80 ans vivant à leur domicile, les personnes qui présentent un très haut risque de forme grave selon la liste établie par le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale¹ et les personnes immunodéprimées (qui ont déjà reçu 3 doses et qui en recevront une quatrième). Pour anticiper les prochaines échéances de la campagne de rappel de vaccination, le Directeur général de la santé a interrogé la HAS le 18 août 2021 sur l'opportunité d'étendre à d'autres populations la campagne de rappel prévue à l'automne.

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

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

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

Cette recommandation aborde le cas de l'administration d'une dose de **rappel au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination**, qui est à distinguer de l'administration d'une dose supplémentaire administrée plus précocement, notamment dans des populations sévèrement immunodéprimées et déjà

¹ Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Vaccination en très haute priorité des personnes à très haut risque. Liste de pathologies rares justifiant une vaccination en très haute priorité contre la COVID-19. Paris: COSV; 2021.

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_maladies_rares_cosv_fmr-2.pdf

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

³ Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner

⁴ European Medicines Agency. Comirnaty concentrate for dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf; European Medicines Agency. Comirnaty. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified). Amsterdam: EMA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/comirnaty#opinion-section>

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

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

préalablement recommandée par la HAS⁷. La démarche préventive globale de ces populations particulières sera abordée dans des recommandations ultérieures.

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

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

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

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

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

- La situation sanitaire française actuelle, marquée par une **amélioration de l'ensemble des indicateurs épidémiologiques dans les régions métropolitaines** (la situation reste cependant très préoccupante en Guyane), mais qui est caractérisée par une circulation quasi-exclusive du variant Delta, dont les données disponibles indiquent clairement sa transmissibilité accrue et une augmentation du taux de reproduction de base (R_0) par rapport aux souches virales de référence et aux autres VOC. Ce variant semble également associé à une augmentation du risque d'hospitalisation, voire de formes sévères.
- Les études les plus récentes confirment une **baisse au cours du temps de l'efficacité vaccinale** observée en vie réelle **contre les infections liées au variant Delta** (de 30 à 70%) avec toutefois une efficacité contre les formes **graves** qui reste à un niveau élevé (supérieur à 80-90%) durant la période où le variant Delta est devenu prédominant, et ce quel que soit le vaccin administré. Bien que cette baisse progressive de la protection au cours des 6 mois suivant la primo-vaccination soit essentiellement observée chez les plus âgés, certaines études rapportent qu'elle est constatée dans tous les groupes d'âge (plus de 18 ans). En l'état des données disponibles, il est probable que cette baisse de la protection relève de **la conjonction d'une moindre efficacité des vaccins vis-à-vis du variant Delta et de la diminution progressive de l'efficacité vaccinale à distance du schéma avec 2 doses de vaccin**.
- **L'existence depuis le début de l'épidémie en France, d'infections nosocomiales⁸ pour lesquelles la part des professionnels de santé parmi les cas signalés est non négligeable (39%),** et semble avoir été impactée par la première phase de la campagne de vaccination incluant les soignants (avec la réserve des limites observationnelles d'un système d'alerte - e-SIN -, qui n'est pas un outil épidémiologique).
- **Les données israéliennes d'efficacité observée en vie réelle⁹ concernant une dose de rappel du vaccin Comirnaty**, approuvée le 30 juillet quant à l'administration tout d'abord **chez les personnes de 60 ans ou plus complètement vaccinées au moins cinq mois auparavant** (plus de 2,8 millions de doses de rappel ont été effectuées à la date du 13 septembre), montrent un impact assez rapide en termes de diminution du taux de reproduction, de diminution des cas d'infections confirmés et des cas sévères chez les sujets de plus de 60 ans. D'autres données israéliennes¹⁰ portant sur 1 137 804 **personnes âgées de 60 ans et plus éligibles** à une dose de rappel suivies entre le 30 juillet et le 31 août 2021, montrent que 12 jours ou plus après une injection de rappel du vaccin Comirnaty, le taux d'infection confirmée était plus faible dans le groupe de rappel que dans le groupe sans rappel (primovaccinées au moins cinq mois auparavant) d'un facteur de 11,3 (IC à 95% [10,4-12,3]) ; le taux de maladie grave était inférieur d'un facteur de 19,5 (IC à 95% [12,5-29,5]).
- **Les données israéliennes de tolérance observées en vie réelle**, quant à l'administration d'une dose de rappel (étendue depuis le 13 août aux plus de 50 ans puis aux plus de 30 ans 1 semaine plus tard et à partir du 29 août aux sujets de plus de 16 ans) quoiqu'encore limitées en termes de recul et de nombres de doses injectées semblent montrer au 17 septembre un profil de tolérance global de la dose de rappel généralement comparable à celui observé après l'administration de la seconde dose de vaccin. Ainsi, parmi les événements indésirables rapportés après la 3ème dose, sur plus de 2,8 millions de doses de rappel

⁸ Données transmises par SPF

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

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

administrées¹¹, 1 328 cas étaient non graves et 19 cas étaient graves dont un seul cas de myocardite rapporté chez un homme jeune¹².

- Des données complémentaires **sur la cinétique virale du variant Delta chez des personnes primovaccinées**^{13 14} indiquant :
 - une excrétion virale plus courte (sur une durée de 3 jours) comparativement aux personnes non vaccinées ;
 - une probabilité d'isoler du virus infectieux significativement plus faible chez les vaccinés (68,6% des cas) que chez les non vaccinés (84,9% des cas), suggérant une moindre contagiosité des vaccinés ;
 - des données discordantes quant à une différence au pic de charge virale chez des patients infectés par le variant Delta après leur primovaccination complète comparativement à celle des personnes non vaccinées (et si la charge virale chez les vaccinés apparaît plus basse au pic, la différence s'estompe quand on s'éloigne de la primo vaccination).
- Malgré les données limitées d'une étude rétrospective israélienne¹⁵ portant sur 11 889 cas d'infections (avec seulement 245 infections survenues chez des personnes ayant reçu une dose de rappel en Israël), l'administration d'une dose de rappel est associée à une diminution statistiquement significative de la charge virale en comparaison à celle des personnes primovaccinées qui n'avaient pas reçu leur dose de rappel (n=1 910), suggérant ainsi que l'administration d'un rappel diminuerait la charge virale et de fait, probablement la contagiosité des personnes développant une infection par le SARS-CoV-2 (variant Delta).
- **La confirmation de l'efficacité et de la tolérance de certains schémas hétérologues en primovaccination**, notamment ceux dans lesquelles les vaccins ARNm sont utilisés pour la 2e dose.
- Les données d'immunogénicité publiées pour le rappel avec une demi-dose de Spikevax¹⁶, induisant des titres en anticorps neutralisants plus élevés contre la souche historique, et des titres comparables contre les variants Bêta et Gamma comparativement aux titres observés après primovaccination.
- Les recommandations internationales de différentes agences nationales (NHS, FDA malgré l'avis contraire de l'ACIP, Italian Medicines Agency- AIFA, Danish Health Authority) préconisant une dose de rappel chez les professionnels de santé.

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

- L'EMA a délivrée une **variation à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle** quant à « l'administration d'une dose de rappel (3ème dose) de Comirnaty, injectée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la seconde dose, chez les personnes âgées de 18 ans et plus ». L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalles réguliers jusqu'à la fin de l'étude pivotale et de l'analyse de ses résultats.
- **La tendance à la baisse progressive de l'efficacité du vaccin Comirnaty sur les formes symptomatiques** (baisse d'environ 6% en moyenne tous les 2 mois) rapportée dans l'étude de Thomas et al¹⁷ quant au suivi

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

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

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

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

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

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

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

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

de l'essai de phase 3 initial portant sur plus de 40 000 participants. Cette étude suggère que l'efficacité du vaccin Comirnaty persiste pendant au moins 6 mois (mais les données sur la persistance des titres d'anticorps neutralisants ne sont disponibles qu'à 2 mois après la primovaccination et pas à 6 mois).

- **Les données d'immunobridging¹⁸** d'une dose de rappel par le vaccin Comirnaty qui, administré à une dose de 30 µg environ 6 mois (entre 4,8 et 8 mois) après un schéma avec 2 doses de vaccin, chez des sujets âgés de 18 à 55 ans sans antécédent d'infection, induit une réponse humorale (anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2) un mois après la 3ème injection, non inférieure à celle observée chez ces mêmes sujets un mois après leur 2nde dose. La dose de rappel induit **une augmentation des titres en anticorps neutralisants y compris contre les variants Bêta ou Delta**, même si pour ceux-ci les titres étaient inférieurs à ceux neutralisant la souche historique, que ce soit chez les sujets âgés de 18-55 ans (n=11) ou de 65-85 ans (n=12).
- Aucune donnée n'est disponible dans la sous-étude de phase 3 sur l'efficacité de cette dose de rappel sur les formes graves et la mortalité (du fait de l'effectif de la population analysée), ni sur l'infection ou la transmission virale.
- **Les données de tolérance obtenues dans la sous-étude de phase 3** chez 306 adultes âgés de 18 ans à 55 ans ayant reçu une dose de rappel, et suivis sur une période médiane de 2,6 mois (délai compris entre 4,8 et 8 mois), montrant un profil de tolérance du vaccin Comirnaty globalement satisfaisant, généralement similaire à celui observé après l'administration de la 2nde dose :
 - La plupart des événements (EI) rapportés, consistaient en des manifestations locales (douleur au point d'injection) ou des symptômes généraux (fatigue, céphalées, frissons, douleurs musculaires et articulaires, fièvre) et étaient généralement d'intensité légère à modérée ;
 - Parmi les EI présentant un intérêt particulier, un cas de lymphadénopathie généralisée a été rapporté (résolutive en 5 jours) ;
 - Aucun choc anaphylactique ou réaction de type anaphylactique n'a été rapporté.
 - Aucun cas de paralysie faciale ou de myo/péricardite n'a été signalé.
- **Les données françaises de pharmacovigilance à date¹⁹** relatives à la primovaccination par Comirnaty en post-utilisation, montrent différents signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance, et 2 signaux confirmés, l'un pour l'hypertension artérielle et l'autre pour **les myocardites/péricardites survenus principalement chez des adolescents et de jeunes adultes**, plus souvent chez les hommes que chez les femmes, plus souvent après la 2ème dose du vaccin Comirnaty, et généralement dans les 8 jours après la vaccination toute dose confondue (chez les 12-18 ans, avec plutôt 12,8 jours après la 1ère dose et 4,2 jours après la 2nde dose). Les données de pharmacovigilance ne permettent pas totalement d'écarter un lien de causalité entre le vaccin Comirnaty et la myocardite. Les myocardites font désormais partie intégrante des effets indésirables listés dans le RCP du vaccin Comirnaty. Les données françaises et internationales indiquent que les myocardites sont, pour la grande majorité, résolutes et non sévères. **Les péricardites** constituent également un signal confirmé au niveau européen et font désormais partie intégrante des effets indésirables listés dans le RCP du vaccin Comirnaty. Les cas français ne permettent pas d'écarter un rôle potentiel du vaccin dans la survenue de cet effet indésirable.
- **L'analyse de l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) mise à jour à la fin du mois d'août²⁰** pour la population âgée de 16 à 29 ans, confirme que les bénéfices d'une primovaccination par Comirnaty l'emportent sur les risques dans toutes les tranches d'âge et pour les 2 sexes, même si ce rapport est meilleur pour la population plus âgée et pour les femmes.

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

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

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

- **L'analyse de l'ACIP concernant la balance bénéfice/risque pour la dose de rappel** pour les sujets âgés de 18 ans et plus²¹, **qui est plus favorable pour les sujets âgés de 65 ans et plus comparativement aux sujets plus jeunes**. Chez les jeunes, elle varie en fonction de l'âge, du sexe, du niveau de circulation du virus, de l'efficacité vaccinale de la primovaccination et après la dose de rappel et du risque de myocardites. Les bénéfices augmentent lorsque l'efficacité vaccinale de la primovaccination contre le risque d'infection et d'hospitalisation est moins élevé. En revanche, si le niveau de circulation du virus baisse, le rapport entre le nombre d'hospitalisations évitées et le nombre de myocardites secondaires à la vaccination est moins favorable, en particulier pour les hommes âgés de 18 à 29 ans et en cas de risque élevé de myocardites. Cependant, le risque de myocardites après une dose de rappel n'est pas encore connu.

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

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

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

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

La HAS note par ailleurs, bien que le nombre de doses injectées soit encore limité, que les données de tolérance observées en vie réelle suite à l'injection d'une dose de rappel chez les jeunes adultes sont rassurantes concernant notamment la survenue de myocardites, de péricardites et de myo-péricardites. La situation sanitaire actuelle, dont les indicateurs s'améliorent, et les données encore limitées sur les conséquences d'un déclin de l'efficacité vaccinale au cours du temps chez les adultes jeunes, sans comorbidité, ne permettent pas à ce stade de modifier les recommandations de la HAS quant à la pertinence d'un rappel en population générale. La HAS souligne toutefois que l'administration d'une dose de rappel deviendra probablement nécessaire au cours des mois qui viennent. La HAS sera donc amenée à revoir ses recommandations dès que des données nouvelles le justifieront.

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

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

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

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

²³ Avis relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/avis_n2021.0061.ac.seesp_du_23_aout_2021_du_college_de_la_has_sur_la_campagne_de_rappel_vaccinal_contre_la_covid_19.pdf

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Introduction

La HAS a pour mission de participer à l'élaboration de la politique de vaccination et d'émettre des recommandations vaccinales, y compris en urgence à la demande du ministre chargé de la santé (article L.161-37 du CSS). Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a émis régulièrement depuis fin 2020 des recommandations et avis sur la stratégie vaccinale contre la Covid-19.

Compte-tenu du contexte épidémiologique actuel marqué par une quatrième vague de l'épidémie de Covid-19 liée à la circulation sur l'ensemble du territoire national du variant Delta, le ministère de la santé a annoncé la mise en place d'une campagne de rappel de vaccination pour certaines populations à risque à partir du 1^{er} septembre 2021. Les populations ciblées par cette campagne sont les résidents des Ehpad et des unités de soins de longue durée (USLD), les personnes de plus de 80 ans vivant à leur domicile, les personnes qui présentent un très haut risque de forme grave selon la liste établie par le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale (1), et les personnes immunodéprimées (qui ont déjà reçu 3 doses et qui en recevront une quatrième).

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

Dans son avis du 23 août 2021 (2), la HAS a recommandé l'administration d'une dose de rappel pour les personnes de 65 ans et plus, ainsi que pour toutes les personnes présentant des comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès liés à la Covid-19 dont la liste a été défini par la HAS en mars 2021 (3), sous réserve de la validation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) de la dose de rappel avec notamment le vaccin COMIRNATY®.

Le vaccin COMIRNATY® (laboratoires Pfizer/BioNTech) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 21 décembre 2020 (4, 5) « pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus », avec une extension de son indication aux adolescents de 12 à 15 ans le 31 mai 2021 (6).

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

Cette recommandation aborde le cas de l'administration d'une dose **de rappel au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination**, qui est à distinguer de l'administration d'une dose supplémentaire administrée plus précocement, notamment dans des populations sévèrement immunodéprimées et déjà préalablement recommandée par la HAS²⁸. La démarche préventive globale de ces populations particulières sera abordée dans des recommandations ultérieures.

²⁸ Haute Autorité de Santé. Casirivimab/imdevimab RONAPREVE. Solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée. Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM. Avis du 3 août 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281625/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab-prophylaxie-post-exposition-de-l-infection-a-sars-cov-2

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

1. Contexte

1.1. Demande de recommandation

Le vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech, COMIRNATY, est un vaccin à ARN messager (ARNm) codant pour la protéine Spike (ou protéine S) entière du SARS-CoV-2. Il a été le premier vaccin à obtenir une AMM conditionnelle en Europe, le 21 décembre 2020 (4, 5), pour l'immunisation active de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus, puis le 31 mai 2021 chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans (6).

Le 2 septembre 2021, une variation a été déposée auprès de l'EMA afin d'ajouter l'administration d'une dose de rappel de COMIRNATY environ 6 mois après la deuxième dose chez les personnes âgées de 16 ans et plus. Dans ce contexte, le laboratoire Pfizer/BioNTech a sollicité une modification de la stratégie vaccinale de COMIRNATY, afin d'introduire une dose de rappel en population générale pour la vaccination contre la Covid-19.

1.2. Pathologie prévenue

L'infection par le SARS-CoV-2 s'exprime de façon très diverse avec des formes asymptomatiques, des formes modérées plus ou moins symptomatiques avec des signes généraux et des atteintes pulmonaires, et des formes graves, marquées par une détresse respiratoire, une pneumopathie, une défaillance multiple d'organes... conduisant à des hospitalisations et des séjours en réanimation et des décès.

1.3. Données épidémiologiques françaises

1.3.1. Evolution de l'épidémie à SARS-CoV-2

L'évolution du nombre de cas par semaine glissante depuis septembre 2020 jusqu'à septembre 2021 (Figure 1), du nombre d'hospitalisations (Figure 2) et du nombre de décès (Figure 3) par tranche d'âge, permet d'apprécier l'impact de la vaccination progressive des plus âgés d'abord jusqu'aux plus jeunes, au regard de la succession des variants circulants du SARS-CoV-2 devenant majoritaire (souche historique, variant Alpha fin février puis variant Delta dès début juillet 2021) (données transmises par SPF).

Figure 1. Nombre de cas par semaine glissante du 01/09/2020 au 28/09/2021

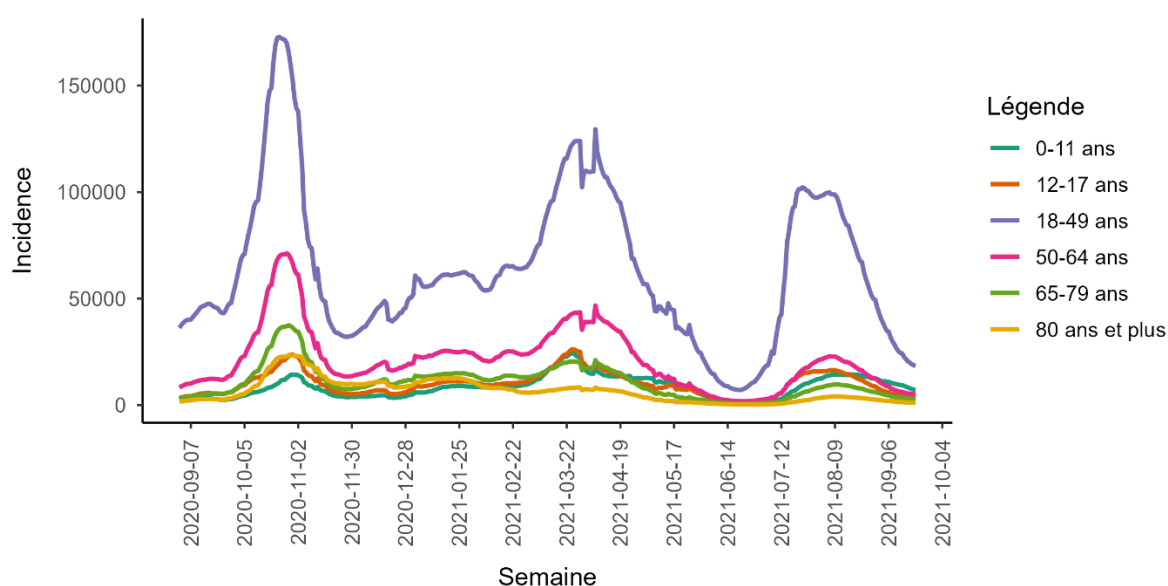


Figure 2. Nombre d'hospitalisations par semaine glissante du 01/09/2020 au 28/09/2021

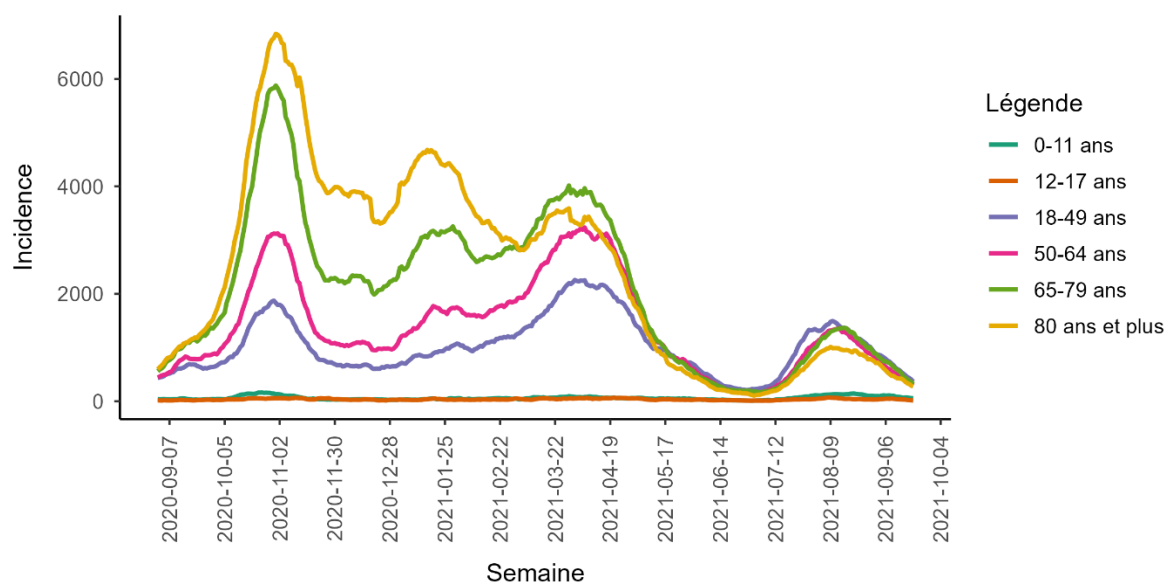
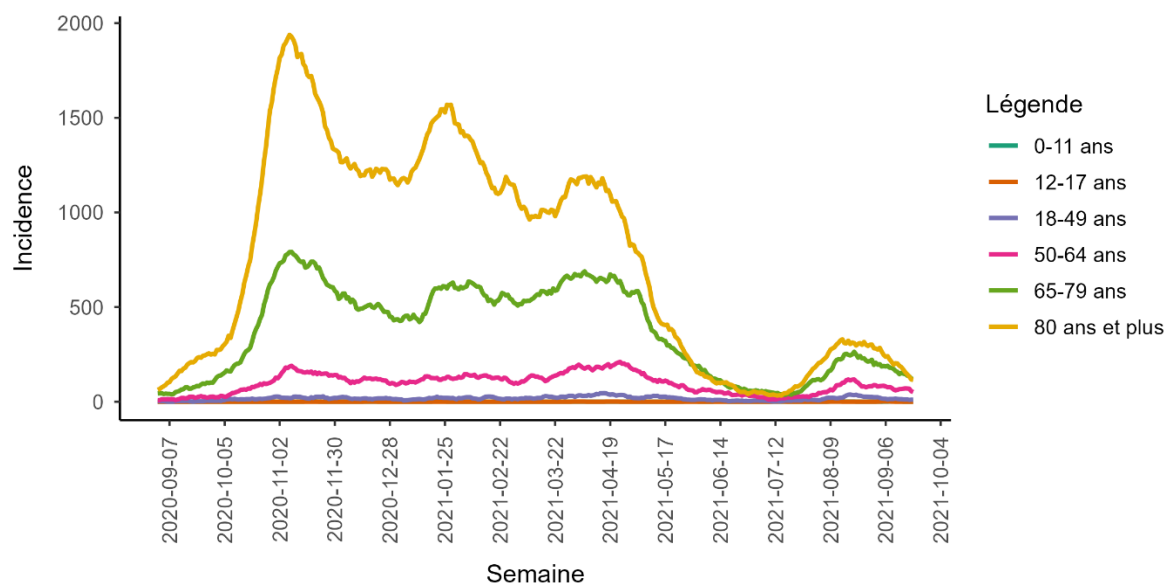


Figure 3. Nombre de décès par semaine glissante du 01/09/2020 au 28/09/2021



Les plus de 65 ans sont clairement les plus impactés en termes de mortalité et d'hospitalisation, même si la couverture vaccinale chez ces plus âgés contribue largement à les diminuer.

1.3.2. Evolution de la couverture vaccinale

La montée en charge de l'administration des doses de vaccin depuis le début de la vaccination en France a été progressive et continue (Figure 4).

Figure 4. Nombres cumulés de personnes ayant reçu au moins une dose et de personnes avec vaccination complète contre la Covid-19 par jour de vaccination (données du 27 décembre 2020 au 27 septembre 2021)

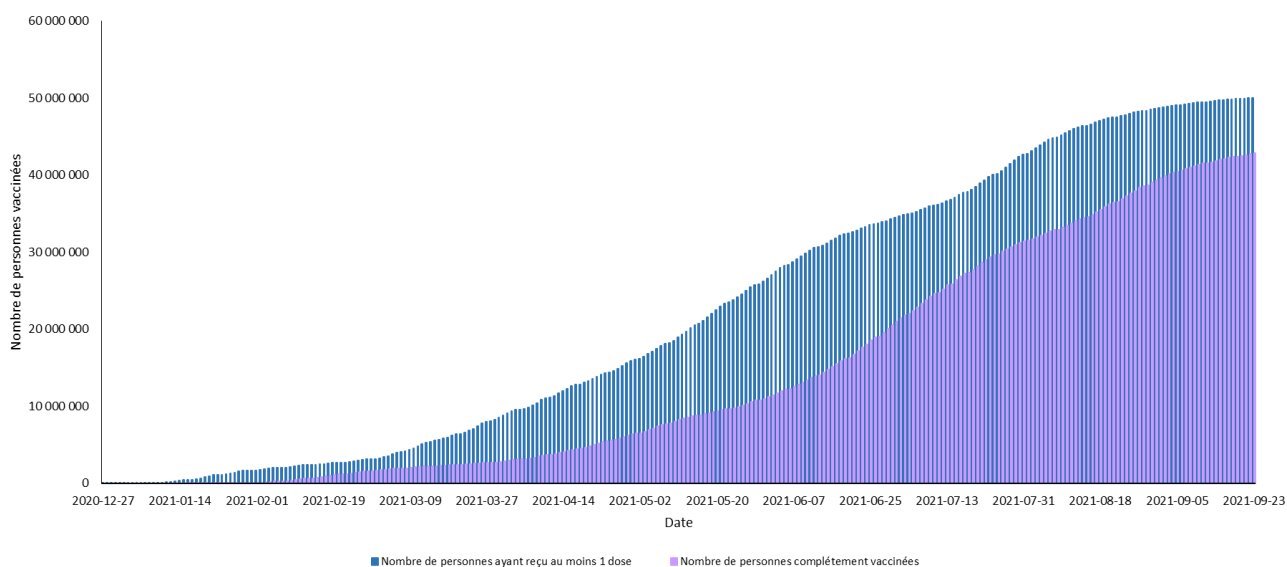
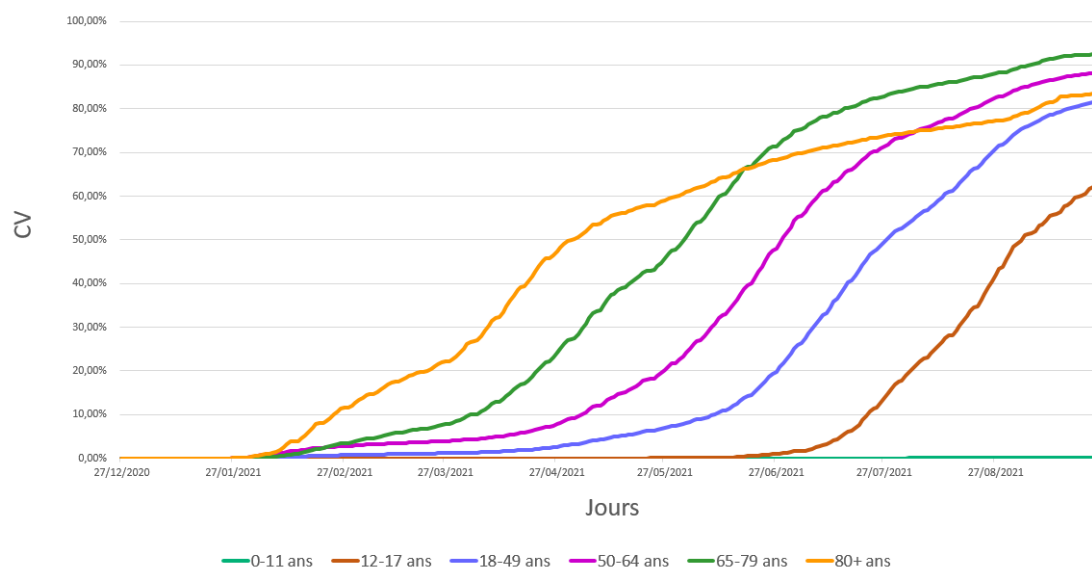


Figure 5. Pourcentage de Couverture vaccinale (CV) pour un schéma complet (à partir de l'âge de 12 ans)



Au 26/09/21, les couvertures vaccinales pour un schéma complet étaient respectivement :

- de 63,6% chez les 12-17 ans,
- de 81,9% chez les 18-49 ans,
- de 88,4% chez les 50-64 ans,
- de 92,6% chez les 65-79 ans
- de 83,5% chez les 80 ans et plus.

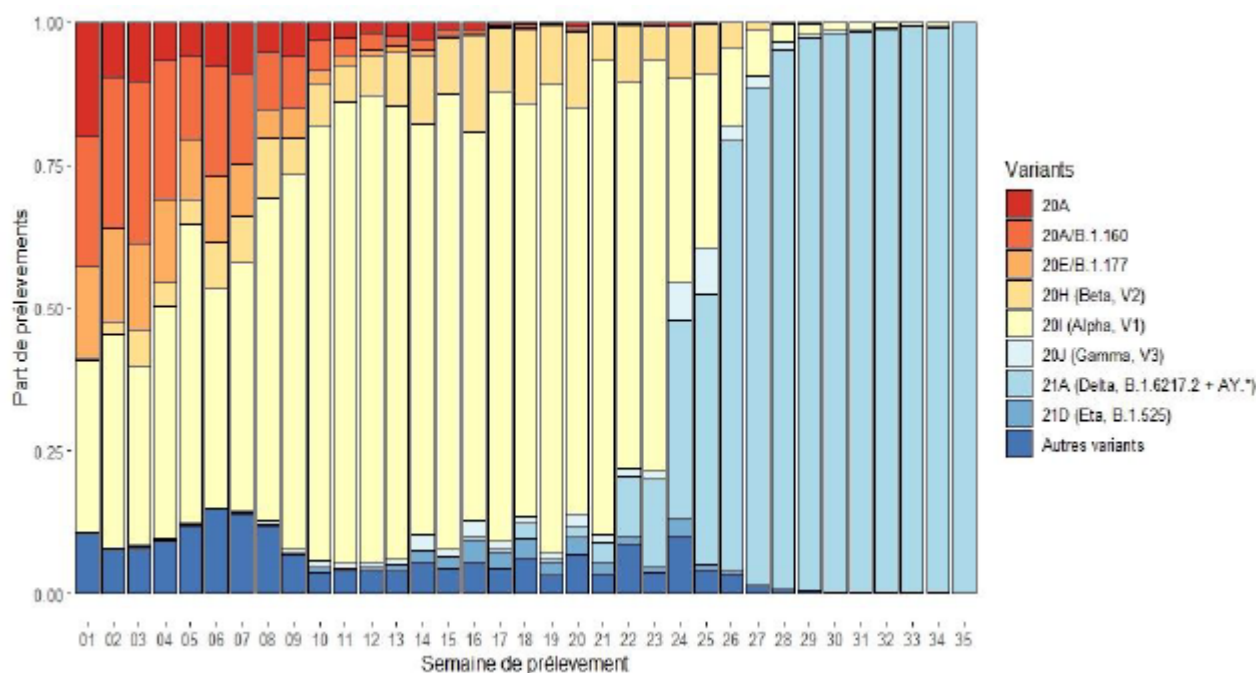
Si la couverture vaccinale complète des 65-79 ans paraît satisfaisante, la primovaccination reste encore à améliorer dans la classe d'âge des plus de 80 ans chez qui la couverture vaccinale complète est encore insuffisante malgré leur grande vulnérabilité face à la maladie.

1.3.3. Surveillance des variants préoccupants : prédominance du variant Delta

Alors qu'en début d'année 2021 cohabitaient sur le territoire plusieurs variants préoccupants (VOC) du SARS-CoV-2, le variant Alpha, devenu progressivement majoritaire, a été très rapidement supplanté par le variant Delta (à partir des semaines 25-26) (cf. Figure ci-après).

A noter que face à la diversité des variants émergents du SARS-CoV-2, la stratégie initiale de criblage ciblant les variants préoccupants VOC 20I/501Y.V1 (Alpha), VOC 20H/501Y.V2 (Beta) et 20J/501Y.V3 (Gamma) a évolué depuis le 31/05/21 au profit d'une nouvelle stratégie de criblage à la recherche de mutations d'intérêt. Les mutations E484K, E484Q et L452R ont été sélectionnées car elles sont potentiellement liées à un échappement immunitaire et/ou à une augmentation de transmissibilité, et sont retrouvées dans la majorité des VOC à ce jour.

Figure 6. Evolution des variants du SARS-CoV-2 en France en 2021 (France métropolitaine, toutes indications de séquençage confondues) (Analyse de risque SpF/CNR du 08/09/21)



Sur la base des données de séquençage, la situation actuelle en France est caractérisée par une circulation quasi-exclusive du variant Delta. En France métropolitaine, la prévalence retrouvée dans les enquêtes Flash hebdomadaires est supérieure à 99% depuis le 10/08/2021. Les autres variants actuellement détectés (Alpha et Gamma principalement) demeurent à des niveaux très faibles de prévalence (<1%). Le variant Delta évolue génétiquement et plusieurs de ses mutations sont sous surveillance (Q613H, G446V, E484Q). Il est probable qu'un ou plusieurs de ses sous-lignages prennent le dessus à l'avenir mais l'impact de ces mutations additionnelles et de ces sous-lignages sur les caractéristiques de Delta restent à évaluer (7).

Le variant Mu (21H, B.1.621/B.1.621.1) qui a été initialement détecté en Colombie début 2021, est sporadiquement détecté en France et dans d'autres pays européens mais ne semble pas présenter d'avantage compétitif dans les pays où Delta prédomine. Mu est toujours détecté dans certains pays en Amérique du Sud, et n'a pas encore été complètement remplacé par le variant Delta. A ce jour, il n'existe pas de données épidémiologiques démontrant des caractéristiques préoccupantes pour Mu mais il fait l'objet d'une surveillance attentive en raison de son profil de mutations et des données expérimentales préliminaires britanniques, italiennes et japonaises suggérant des propriétés d'échappement immunitaire proches de celles du VOC Beta (7). Le Delta demeure largement majoritaire au niveau mondial et aucun autre variant ne semble prendre de l'ampleur dans le contexte actuel. Toutefois il est impossible de déterminer avec certitude si cette situation va se maintenir durablement. Il est de fait nécessaire de maintenir une surveillance renforcée des variants minoritaires et des mutations additionnelles acquises par le variant Delta, afin de détecter tout changement

phénotypique qui pourrait aggraver encore son impact en santé publique. En France, cette surveillance s'appuie sur une forte activité de séquençage, actuellement en mesure de détecter tout signal précoce d'augmentation de la circulation d'un nouveau variant. Il est donc essentiel de maintenir une capacité de séquençage suffisante pour détecter les signaux faibles, et permettre une bonne représentativité géographique sur le territoire (7).

1.3.4. Bilan des signalements de Covid-19 nosocomiaux via E-SIN du 17/02/2020 au 01/08/2021

Le signalement externe des Infection Associées aux Soins (IAS)/Nosocomiales, mis en place par décret en 2001, est un dispositif permettant de détecter les situations à risque infectieux graves ou récurrentes imposant la mise en place rapide de mesures de contrôle.

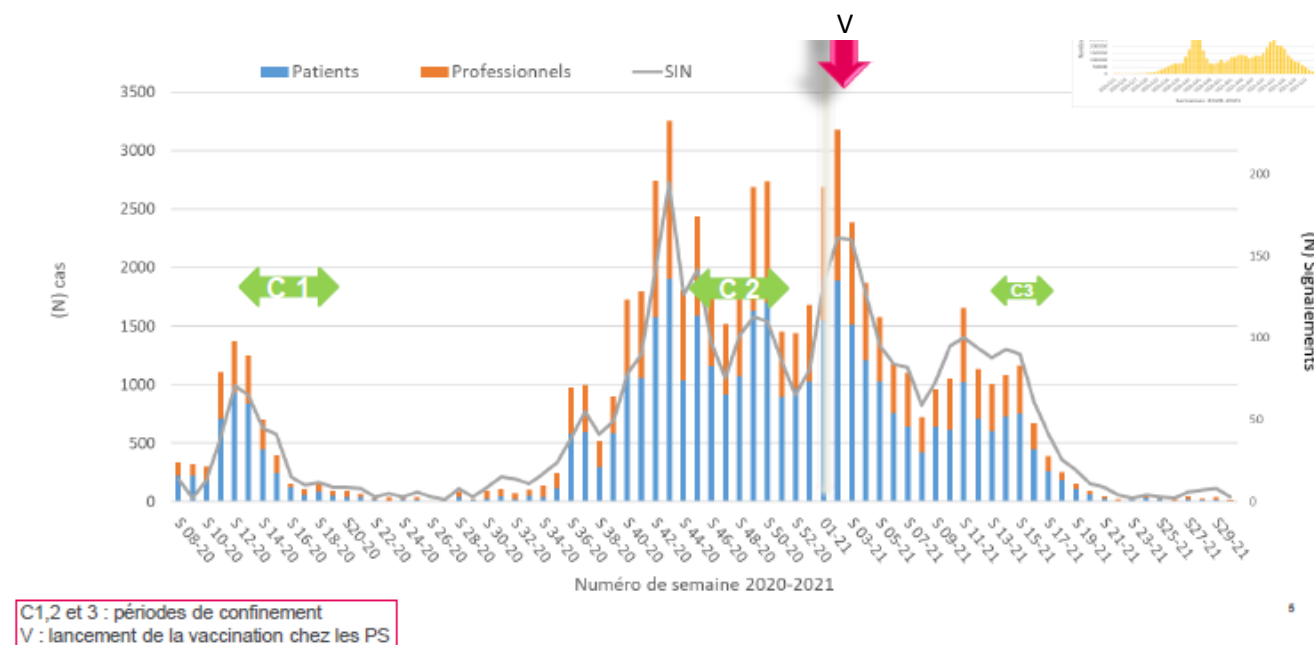
En ce qui concerne les signalements de Covid-19, le caractère nosocomial a été classé en fonction du délai de survenue/admission : certain (>J14), probable (J7-J14) et possible (J3-J7) par les établissements de santé (à l'appréciation des « signaleurs » au début puis selon les définitions ECDC). Un cas groupé était considéré dès que plus de 2 cas étaient liés.

Au total, selon les données transmises par Santé publique France (SPF), 5 298 signalements (SIN) de cas de Covid-19 nosocomiaux ont été émis par 1 120 établissements de santé. Ils impliquaient 66 252 cas répartis en 40 840 patients, soit 62% (dont 322 décès liés), 25 400 professionnels (soit 39%) et 12 visiteurs.

Au total, 3 901 signalements (74 %) correspondaient à des cas groupés, parmi eux :

- 1 468 à caractère nosocomial certain (37,6%)
- 1 551 à caractère nosocomial probable (39,7%)
- 881 à caractère nosocomial possible (22,6%)

Figure 7. Nombre de signalements de cas groupés de Covid-19 nosocomiaux (patients/professionnels) par semaine du 1er cas entre février 2020 et août 2021 (N=3 901).



De manière intéressante le signalement des infections nosocomiales de cas groupés de Covid-19 semble diminuer de façon continue depuis l'introduction de la vaccination chez les soignants prioritaires en tant qu'acteurs du système de santé, jusqu'à août 2021. Avec toute la réserve sur les limites du dispositif d'alerte e-SIN sur les infections nosocomiales, on observe que cette évolution ne se superpose pas exactement à la courbe du nombre de cas en population générale observée sur la même période (qui marque un pic épidémique en mars/avril et une reprise fin juillet notamment chez les 18-49 ans), ce qui pourrait suggérer un impact de la vaccination des soignants sur ces infections nosocomiales.

L'origine déclarée du foyer nosocomial au sein des cas groupés sur la même période, était des patients dans 58,5% des cas et des professionnels dans 32,9% (N=2 726).

Au total, 42% des cas groupés de Covid-19 nosocomiaux sont survenus en service de Médecine dont près d'1/4 (23%) était des services de gériatrie, et 36% en services de soins de suite et de réadaptation (SSR), de soins de longue durée (SLD) ou de secteur d'hébergement de personnes âgées dépendantes (Ehpad).

Parmi les hypothèses de transmission émises sont principalement avancées les circonstances suivantes : cas non identifié à l'admission (22,5%), le non-respect strict des gestes barrières (19,4%), les pauses/transmissions (9,8%), les visiteurs/la famille (9,2%), les soins (8,8%), la chambre double (8%), patient déambulant (6,9%), contact non identifié (5,4%), difficultés d'application des bonnes pratiques (4,5%), sphère privée (3,8%).

La répartition régionale des épisodes signalés diffère selon les périodes. En première période, les régions les plus impactées en communautaire (Grand Est) ont signalé peu de cas, probablement par défaut de temps. Ensuite la répartition régionale des signalements reproduit celle de l'épidémiologie communautaire. Il faut cependant souligner que ces signalements sont faits via un dispositif d'alerte et non de suivi épidémiologique.

Ainsi, les professionnels de santé ont représenté une part non négligeable des signaux nosocomiaux (39%).

La transmission patient-soignant a probablement été plus importante au début de l'épidémie. Il y a eu de nombreux épisodes décrits de transmission entre soignants.

La contamination des patients en établissement de santé est une réalité même si la définition de nosocomialité est discutable.

2. Informations générales sur le vaccin Comirnaty

Les informations de ce chapitre sont reprises du RCP révisé pour la variation d'AMM du vaccin Comirnaty relative à la dose de rappel (3^{ème} dose) (8).

2.1. Dénomination du médicament

Comirnaty dispersion à diluer pour solution injectable
Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19

2.2. Composition qualitative et quantitative

Le médicament est fourni dans un flacon multidose et doit être dilué avant utilisation.

Un flacon (0,45 mL) contient 6 doses de 0,3 mL après dilution (voir rubriques 4.2 et 6.6).

1 dose (0,3 mL) contient 30 microgrammes de vaccin à ARNm contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

L'ARN messager (ARNm) simple brin à coiffe en 5' est produit à l'aide d'une transcription in vitro sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

2.3. Forme pharmaceutique

Dispersion à diluer pour solution injectable (stérile).

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

2.4. Informations cliniques

2.4.1. Indications thérapeutiques

Comirnaty est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2.4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Personnes âgées de 12 ans et plus

Comirnaty doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, selon un schéma de vaccination initial en 2 doses (de 0,3 mL chacune). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 3 semaines après la première dose (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty peut être administrée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la deuxième dose chez les personnes âgées de 18 ans et plus. La décision quant au délai d'administration d'une troisième dose de Comirnaty et aux personnes concernées par cette troisième dose devra être prise sur la base des données disponibles concernant l'efficacité du vaccin, en tenant compte des données de sécurité limitées (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'interchangeabilité de Comirnaty avec les autres vaccins contre la COVID-19 afin de compléter le schéma de vaccination initial ou pour la dose de rappel (troisième dose) n'a pas été établie. Les personnes ayant reçu une dose de Comirnaty doivent recevoir une seconde dose de Comirnaty afin que le schéma de vaccination initial soit complet et lors de l'administration de toute dose supplémentaire.

Personnes sévèrement immunodéprimées âgées de 12 ans et plus

Une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Comirnaty chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Les données disponibles sont limitées.

Population gériatrique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de ≥ 65 ans. La sécurité et l'immunogénicité d'une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty chez les personnes âgées de 65 ans et plus se fonde sur les données de sécurité et d'immunogénicité obtenues chez les adultes âgés de 18 à 55 ans.

Mode d'administration

Comirnaty doit être administré par voie intramusculaire après dilution (voir rubrique 6.6).

Après dilution, les flacons de Comirnaty contiennent six doses de 0,3 mL de vaccin. Pour extraire six doses d'un flacon unique, des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique. Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

Le vaccin doit être administré de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Ne pas injecter le vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Le vaccin ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins ou médicaments.

Pour les précautions à prendre avant l'administration du vaccin, voir rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant la décongélation, la manipulation et l'élimination du vaccin, voir la rubrique 6.6.

2.4.3. Contre-indication

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

2.4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés. Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Il est recommandé de surveiller attentivement les sujets vaccinés pendant au moins 15 minutes après la vaccination. La seconde dose du vaccin ne doit pas être administrée chez les personnes ayant présenté une réaction anaphylactique après la première dose de Comirnaty.

Myocardite et péricardite

De très rares cas de myocardite et de péricardite ont été observés après vaccination par Comirnaty. Ces cas sont survenus principalement dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la seconde vaccination, et plus souvent chez des hommes plus jeunes. Les données disponibles suggèrent que l'évolution des cas

de myocardite et de péricardite après vaccination n'est pas différente de l'évolution des myocardites et péricardites en général.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les sujets vaccinés doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter un médecin s'ils développent des symptômes révélateurs d'une myocardite ou d'une péricardite, tels que des douleurs thoraciques (aiguës et persistantes), un essoufflement ou des palpitations après la vaccination.

Les professionnels de santé doivent consulter des conseils et/ou des spécialistes pour diagnostiquer et traiter cette affection.

Le risque de myocardite après une troisième dose de Comirnaty n'a pas encore été défini.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, dont des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress (sensation vertigineuse, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque, modifications de la pression artérielle, sensations de picotements et transpiration, par exemple) peuvent survenir lors l'acte vaccinal. Les réactions liées au stress sont transitoires et disparaissent spontanément. Les personnes doivent être informées qu'elles doivent consulter le médecin vaccinateur si elles développent de tels symptômes. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Affections concomitantes

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile sévère aiguë ou une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre peu élevée ne doit pas retarder la vaccination.

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme pour les autres injections intramusculaires, le vaccin devra être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (hémophilie, par exemple) car un saignement ou une ecchymose peut survenir après administration intramusculaire chez ces personnes.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

La recommandation d'envisager une troisième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimées se fonde sur les données sérologiques limitées issues d'une série de cas décrite dans la littérature concernant la prise en charge clinique des patients présentant une immunodépression iatrogène à la suite d'une transplantation d'organe solide (voir rubrique 4.2).

Durée de protection

La durée de protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est toujours en cours d'évaluation dans les essais cliniques.

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Comirnaty ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la seconde dose du vaccin peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

Excipients

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

2.5. Autorisation de mise sur le marché

L'EMA a octroyé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour cette variation permettant l'indication d'une dose de rappel (3ème dose) :

- environ 6 mois après la deuxième dose chez les personnes âgées de 18 ans et plus en population générale, le 04 octobre 2021 (9).
- au moins 28 jours après la seconde dose chez les patients sévèrement immunodéprimés .

Cette variation a déjà été approuvée le 17 septembre 2021 aux Etats-Unis par la *Food and Drug Administration* (FDA).

2.6. Comparateurs

Trois autres vaccins contre la Covid-19 disposent actuellement d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe (vaccin SPIKEVAX de Moderna, vaccin VAXZEVRIA d'AstraZeneca et vaccin COVID-19 Vaccine de Janssen). Ils sont indiqués pour les populations adultes et seul SPIKEVAX de Moderna dispose d'une indication chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans.

Il n'existe à ce jour aucun autre vaccin contre la Covid-19 en Europe ayant permis d'introduire une dose de rappel chez les sujets de plus de 18 ans, après une primovaccination complète.

Mais certains vaccins ayant obtenu une AMM chez l'adulte et chez les adolescents sont en cours d'une demande de rappel (SPIKEVAX notamment).

Par ailleurs, il existe à ce jour un traitement à visée préventive (Casirivimab/imdevimab, RONAPREVE) (10) ayant reçu une autorisation d'accès précoce uniquement dans l'indication « prophylaxie préexposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, non répondeurs à la vaccination après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ET appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes OU les patients séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de Covid-19. » (et en post-exposition également).

En outre, la prévention et la lutte contre le SARS-CoV-2 reposent également sur les gestes barrières permettant de réduire la transmission du SARS-CoV-2 (maintien d'une distanciation physique, suivi des mesures d'hygiène, limitation des rassemblements, port d'un masque, mesures d'isolement...) (11, 12).

3. Pertinence d'une injection de rappel dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19

Dans son avis du 23 août 2021 (2), la HAS a recommandé l'administration d'une dose de rappel pour les personnes de 65 ans et plus, ainsi que pour toutes les personnes présentant des comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès liés à la Covid-19 dont la liste a été défini par la HAS en mars 2021 (3), sous réserve de la validation par l'EMA de la dose de rappel avec notamment le vaccin COMIRNATY®.

De nouvelles données présentées ci-après, relatives notamment aux échecs vaccinaux et aux données d'efficacité des vaccins contre la Covid-19, ont permis d'identifier d'éventuelles situations de baisse de la protection conférée par la vaccination, dans le contexte d'une prédominance du variant Delta, ce qui pourrait justifier d'envisager une dose de rappel au-delà des populations préalablement ciblées.

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

Comme précisé dans l'avis du 23 août, les données d'efficacité à long terme sur les vaccins contre la Covid-19 sont encore très limitées. Des données d'efficacité à 6 mois dans les essais cliniques ont été publiées pour le vaccin Comirnaty (13). Les données actualisées issues de l'essai de phase 3 portant sur les 42 094 participants âgés de plus de 12 ans, suggèrent ainsi que l'efficacité du vaccin contre la Covid-19 est maintenue au moins jusqu'à 6 mois après la deuxième dose. À partir de décembre 2020, les participants appartenant au groupe placebo ont pu devenir éligibles à la vaccination selon les recommandations nationales et l'essai s'est poursuivi en ouvert à la suite de la levée de l'insu. Pendant la période en aveugle, 51% des participants de chaque groupe ont eu un suivi de 4 à 6 mois après la deuxième dose et 8% des receveurs de BNT162b2 et 6% des receveurs de placebo ont eu un suivi supérieur à 6 mois après la seconde dose. L'efficacité contre les formes symptomatiques de Covid-19 était de 91,3% avec IC à 95 % [89,0-93,2] jusqu'à 6 mois de suivi parmi les participants non infectés antérieurement par le SARS-CoV-2 (77 cas chez les sujets vaccinés versus 850 dans le groupe – date de point : 13 mars 2021). En fonction de l'âge, de la présence de comorbidités et du pays, l'efficacité vaccinale jusqu'à 6 mois de suivi sur les formes symptomatiques était comprise entre 86 et 100%, y compris dans le contexte de circulation majoritaire du variant Bêta en Afrique du Sud. Sur les 31 cas de formes sévères (critères FDA), 30 sont survenus dans le groupe placebo, soit une efficacité de 96,7% avec IC à 95 % [80,3-99,9] contre les formes sévères. L'efficacité contre les formes symptomatiques était de 96,2% avec IC à 95 % [93,3-98,1] entre 7 jours et 2 mois après la seconde dose, de 90,1% [86,6-92,9] entre 2 et 4 mois après la seconde dose et de 83,7% IC à 95 %, [74,7-89,9] entre 4 et 6 mois après la seconde dose. Malgré une tendance à la baisse progressive de l'efficacité du vaccin sur les formes symptomatiques (baisse d'environ 6% en moyenne tous les 2 mois), ces données suggèrent que l'efficacité du vaccin Comirnaty persiste pendant au moins 6 mois. Par ailleurs, cette étude ne fournit pas de données sur la persistance de l'immunogénicité à 6 mois, en particulier la persistance des titres d'anticorps neutralisants et les données initiales sur ce vaccin ne contenaient pas de résultats d'immunogénicité au-delà de 2 mois après la vaccination (14).

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

3.2.1. En France

Echecs vaccinaux en France (données transmises par l'ANSM au 17 septembre 2021)

Le suivi individuel des cas d'échecs vaccinaux relève de la pharmacovigilance. En France, il suit le circuit des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) en lien avec les ARS. Un échec de vaccination contre la Covid-19 est défini comme une infection symptomatique au SARS-CoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire ou par test antigénique survenant chez des personnes ayant reçu une primovaccination complète. Les cas d'échecs vaccinaux dits « graves » sont les échecs vaccinaux ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital ou ayant conduit au décès, ainsi que les hospitalisations qui ne sont pas dues à la surveillance en lien avec des comorbidités sans signes d'aggravation de la maladie. Les échecs graves sont signalés par le professionnel prenant en charge le cas ou par l'usager aux CRPV pour enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) (15).

L'ANSM a réalisé une analyse des cas d'échecs vaccinaux enregistrés dans la BNPV depuis la 1ère commercialisation des vaccins jusqu'au 17 septembre 2021. Ces données ne sont pas exhaustives et sont affectées par la sous-notification. Elles ne doivent donc pas être interprétées comme des données d'incidence mais comme un échantillon permettant d'appréhender les caractéristiques des échecs vaccinaux.

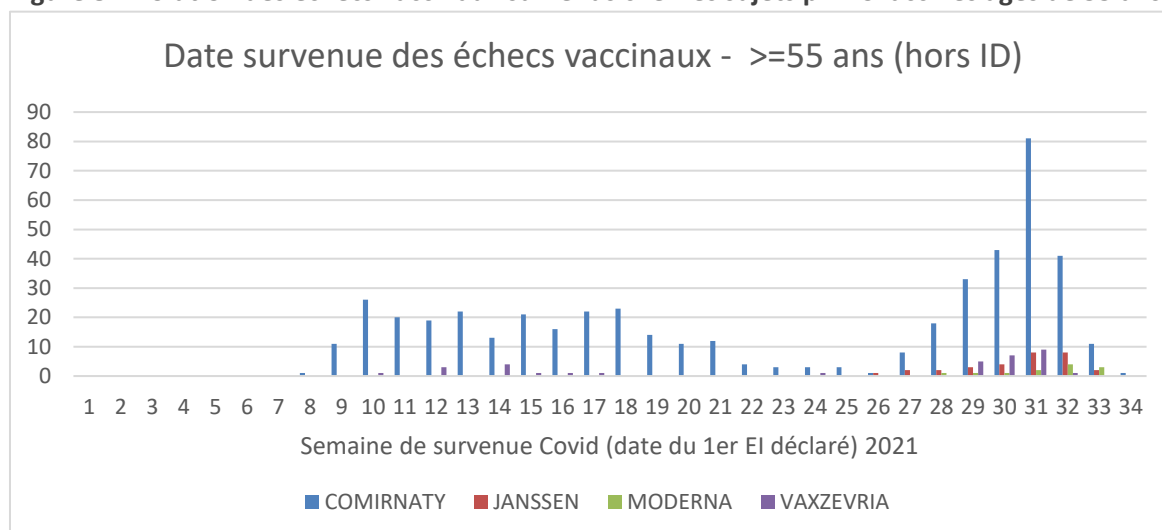
Au 17 septembre 2021, 1 077 cas d'échecs vaccinaux graves ont été signalés :

- 900 cas liés au vaccin Comirnaty soit un taux de notification de 2,87/100 000 vaccinations complètes,
- 41 cas liés au vaccin Spikevax soit un taux de notification de 0,99/100 000 vaccinations complètes,
- 80 cas liés au vaccin Vaxzevria soit un taux de notification de 2,36/100 000 vaccinations complètes,
- 56 cas liés au vaccin Covid-19 Janssen soit un taux de notification de 5,62 / 100 000 vaccinations complètes (1 dose).

A noter que 10 cas avaient bénéficié d'un schéma hétérologue : ils ont été attribués pour l'analyse au vaccin administré en seconde dose.

Parmi les 1 077 cas, 79 sont survenus chez des personnes immunodéprimées. A noter que les taux de notification sont vraisemblablement sous-estimés.

Figure 8. Evolution des échecs vaccinaux survenus chez les sujets primovaccinés âgés de 55 ans et



L'ANSM a effectué une analyse descriptive des 1 077 cas d'échecs vaccinaux graves en fonction du vaccin primoinjectés

- ➔ **Pour Comirnaty (n=900)**, 40,5% des personnes en échec vaccinal sont âgées de 85 ans et plus (365/900), et si on considère les 65 ans et plus, la proportion d'échecs vaccinaux atteint 76,6% (690/900). Parmi les 85 ans et plus, 18,5% (167/900) ont été hospitalisés, dont 2,3% ont été admis en réanimation. La part des décès la plus importante (13,8 %) est signalée chez des personnes de 85 ans et plus (sur ces 900 cas). Toutes tranches d'âge confondues, 48,4% (436/900) des échecs vaccinaux ont conduit à une hospitalisation, dont 10,6% à une admission en réanimation ; la part des décès représente 21,3%.

La présence d'une ou plusieurs comorbidités (facteurs de risque de Covid-19 grave) est mentionnée pour 577 personnes (64,1%). Le délai médian de survenue de la Covid-19 après la vaccination par Comirnaty est de 2,88 mois [0,45-7]. Au total, 23,6% des échecs vaccinaux sont signalés 5 mois ou plus après la vaccination. Ces derniers suggèrent qu'ils concernent des personnes qui ont perdu leur protection au cours du temps (et non des personnes qui n'avaient pas bien répondu à la vaccination lors d'un délai court de survenue d'échec vaccinal). Le variant le plus fréquemment identifié chez les patients pour lesquels l'information est disponible (non renseigné (NR) dans 46,7% des cas) est le variant Delta (56%) tandis que le variant Alpha était retrouvé dans 33% des cas.

- ➔ **Pour Spikevax (n=41)**, 21,9% des personnes en échec vaccinal sont âgées de 85 ans et plus (9/41), et si on considère les 65 ans et plus, la proportion d'échecs vaccinaux atteint 56% (23/41). Parmi les 85 ans et plus, 19,5% (8/41) ont été hospitalisés. La part des décès chez des personnes de 85 ans et plus est de 2,4% (sur ces 41 cas). Toutes tranches d'âge confondues, 56,1% (23/41) des échecs vaccinaux ont conduit à une hospitalisation, dont 7,3% à une admission en réanimation ; la part des décès représente 4,8%. La présence d'une ou plusieurs comorbidités (facteurs de risque de Covid-19 grave) est mentionnée pour 25 personnes (61%). Le délai médian de survenue de la Covid-19 après la vaccination par Spikevax est de 2,75 mois [0,62-5,06]. Au total, 5,5% des échecs vaccinaux sont signalés après 5 mois ou plus après la vaccination (suggérant que les échecs vaccinaux des personnes vaccinées par Spikevax concernent surtout des personnes qui n'ont pas bien répondu à la vaccination et non des personnes qui ont perdu leur protection au cours du temps). Le variant le plus fréquemment identifié chez les patients pour lesquels l'information est disponible (53,7 % NR) est le variant Delta (43,9%) tandis que le variant Alpha était retrouvé dans 2,4% des cas.

- ➔ **Pour Vaxzevria (n= 80)**, 6,2% des personnes en échec vaccinal sont âgées de 85 ans et plus (5/80), et si on considère les 65 ans et plus, la proportion d'échecs vaccinaux atteint 52,5% (42/80). La part des hospitalisations est importante chez les 50-54 ans et les 55-74 ans, avec respectivement 26,3% et 27,5%. La part des décès chez des personnes de 85 ans et plus est de 1,3% (sur ces 80 cas). Toutes tranches d'âge confondues, 78,8% (63/80) des échecs vaccinaux ont conduit à une hospitalisation, dont 30% à une admission en réanimation ; la part des décès représente 6,3%. La présence d'une ou plusieurs comorbidités (facteurs de risque de Covid-19 grave) est mentionnée pour 59 personnes (73,8%). Le délai médian de survenue de la Covid-19 après la vaccination par Vaxzevria est de 2 mois [0,72-4,91]. La totalité des échecs vaccinaux sont signalés avant 5 mois. Le variant le plus fréquemment identifié chez les patients pour lesquels l'information est disponible (58,8% NR) est le variant Delta (37,5%) tandis que le variant Alpha était retrouvé dans 3,8% des cas.
- ➔ **Pour Covid-19 Janssen (n= 56)**, les d'échecs vaccinaux sont majoritairement survenus dans la tranche d'âge comprise entre 50 et 84 ans (89%, 50/56). La part des hospitalisations est importante chez les 50-54 ans et les 55-74 ans, avec respectivement 26,3% et 27,5%. La part des décès chez des personnes de 85 ans et plus est de 3,6% (sur ces 56 cas). Toutes tranches d'âge confondues, 83% (46/56) des échecs vaccinaux ont conduit à une hospitalisation, dont 37,5% à une admission en réanimation ; la part des décès représente 12,5%. La présence d'une ou plusieurs comorbidités (facteurs de risque de Covid-19 grave) est mentionnée pour 44 personnes (78,6%). Le délai médian de survenue de la Covid-19 après la vaccination par Covid-19 Janssen est de 1,96 mois [0,67-4,29]. La totalité des échecs vaccinaux sont signalés avant 5 mois. Le variant le plus fréquemment identifié chez les patients pour lesquels l'information est disponible (58,9% NR) est le variant Delta (41,1%).

Ces données descriptives sont cependant à interpréter avec prudence au regard du caractère multifactoriel de la survenue des échecs vaccinaux et par extension, de l'efficacité vaccinale en vie réelle (émergence du variant Delta, facteurs intrinsèques des populations vaccinées, schéma de vaccination...) (cf. § 3.3.2).

3.2.2. Au niveau international

Analyse des échecs vaccinaux au Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, une analyse menée à partir des bases de données du *National Immunisation Management Service* (NIMS) et du réseau de surveillance du Covid-19 the *Coronavirus Clinical Information Network*, a mis en évidence que sur 40 000 patients atteints de covid-19 et admis à l'hôpital entre décembre 2020 et juillet 2021, 33 496 (84 %) n'avaient pas été vaccinés, 5198 (13%) avaient reçu leur premier vaccin et 1 274 (3%) leur second (16). A noter que 611 patients ayant déjà été préalablement infectés (réinfection) n'ont pas été inclus dans cette analyse.

Une autre analyse menée à partir des données de l'*Office for National Statistics* a examiné les décès par Covid-19 chez les personnes vaccinées survenus en Angleterre entre le 2 janvier et le 2 juillet 2021 (17). Au total, 256 sur 51 281 (0,5%) des décès liés à la Covid-19 étaient des décès survenus malgré vaccination. Près des deux tiers (61,1 %) des décès survenus malgré vaccination étaient des hommes, alors que 52,2 % des autres décès liés au covid-19 étaient des hommes. En outre, 13,1 % des décès après vaccination sont survenus chez des personnes identifiées, à partir des données sur les séjours hospitaliers ou des causes de décès, comme étant susceptibles d'être immunodéprimées, contre 5,4 % pour les autres décès dus à la covid-19.

Dans une vaste étude britannique sur la base de données QResearch database, les chercheurs de l'équipe de Hippisley-Cox (18) de l'université d'Oxford ont analysé le risque de décès par Covid-19 parmi les individus âgés de 19 à 100 ans vaccinés entre le 8 décembre 2020 et le 15 juin 2021 et ont été établi, à partir de leur outil QCovid, un modèle d'équation de risque de décès selon différentes variables prédictives telles que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le score de déprivation, le BMI, une liste de comorbidités, et le taux d'infection par SARS-CoV-2. Au total, parmi les 6 952 440 personnes vaccinées, 150 310 (74.1%) ont reçu deux doses. Sur les 2 031 décès associés à la covid-19 et les 1 929 hospitalisations associées à la covid-19, 81 décès (4.0%) et 71 admissions (3.7%) sont survenus dans les 14 jours ou plus suivant l'administration d'une seconde dose de vaccin. A noter que le suivi médian n'était que de 35 (18-53) jours après la seconde dose.

Parmi les personnes vaccinées, l'étude a mis en évidence un risque élevé de décès par Covid-19 qui augmente avec l'âge (courbe en J), le score de déprivation (HR=1.27 [1.17 - 1.37], le sexe masculin (HR= 1.89 [1.72 - 2.08], les origines indiennes ou Pakistanaïses ainsi que des risques spécifiques plus élevé chez les patients atteints du syndrome de Down (HR=12.68 [4.68 - 34.38]), les transplantés rénaux (HR=8.07 [3.34 -19.54]), les drépanocytaires (HR=7.73 [1.07 - 55.83]), les résidents en maison de retraite (HR=4.14 [3.66 - 4.68]), les personnes immunodéprimées à la suite d'une chimiothérapie (HR=4 4.30 [1.06 -17.51]), les patients VIH/SIDA (HR=3.29 [1.05 - 10.29]), les patients avec une cirrhose du foie (2.96 [2.02 - 4.34]), chez les personnes atteintes de troubles neurologiques rares (HR=2.63 [1.69 - 4.08]), y compris la démence (2.23 [1.98 - 2.50]), et la maladie de Parkinson (HR=2.23 [1.79 - 2.78]). Les autres pathologies présentant un risque accru (allant d'un facteur multiplicatif de 1,2 à 2,0) comprenaient les maladies rénales chroniques, le cancer hématologique, les maladies pulmonaires obstructives chroniques, les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux, la fibrillation auriculaire, l'insuffisance cardiaque, les maladies thromboemboliques, les maladies vasculaires périphériques et le diabète de type 2.

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

3.3.1. En France

L'efficacité vaccinale fait l'objet d'un suivi renforcé par Santé publique France à partir des données issues des trois principales bases de données sur la crise Covid-19 : SI-VIC (hospitalisation), SI-DEP (dépistage) et VAC-SI (vaccination). Dans un rapport mis en ligne début juillet, l'efficacité vaccinale sur les formes symptomatiques de Covid-19 a été estimée à 84,2% [83,1-85,3] chez les personnes âgées de 50 ans et plus sur la période allant du 18 janvier au 23 mai 2021. L'efficacité après une primovaccination complète variait légèrement et de façon non significative en fonction de l'âge : **86,1% [84,7-87,4] chez les 50-74 ans et 81,8% [80,1-83,4] chez les 75 ans et plus**. Une meilleure efficacité vaccinale (EV) sur les formes symptomatiques contre le variant Alpha (EV=85,1% [84,0-86,2]) a été constatée en comparaison avec les variants Bêta et Gamma (EV= 66,9% [58,8-73,3]), tous vaccins confondus et quel que soit le nombre de doses (19). De nouvelles analyses portant sur une période plus récente seront réalisées dans les prochaines semaines par Santé publique France et par EPIPHARE. Ces analyses permettront de suivre au cours du temps l'efficacité vaccinale selon l'âge des personnes, le schéma de vaccination, le délai depuis la primovaccination et selon le type de variants. L'Institut Pasteur, en collaboration avec la Caisse nationale de l'Assurance Maladie, l'institut Ipsos et Santé publique France a lancé l'étude ComCor, une étude cas-témoins à l'échelle nationale qui analyse les facteurs sociodémographiques, comportements et pratiques associés à l'infection par le SARS-CoV-2. Les témoins étaient des adultes non infectés issus d'un panel représentatif national apparié aux cas par âge, sexe, région, densité de population et semaine civile. Des résultats ont été publiés dans le *Lancet Regional Health* le 14 juillet 2021 (20). A partir de données recueillies par questionnaire, les chercheurs ont évalué l'efficacité des vaccins à ARNm contre les formes

symptomatiques de l'infection par le SARS-CoV-2, qu'il s'agisse du virus d'origine ou des variants Alpha et Bêta. L'analyse a inclus 7 288 personnes infectées par la souche d'origine, 31 313 personnes infectées par le variant Alpha, 2 550 personnes infectées par le **variant Bêta** et 3 644 témoins non infectés entre le 14 février et 3 mai 2021. Les informations analysées montrent que la primovaccination complète confère une protection de **88% [81-92] contre la souche d'origine du virus, de 86% [81-90] contre le variant Alpha et de 77% [71-90] contre le variant Bêta. Aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence selon l'âge, le sexe ou l'exposition professionnelle.** Une actualisation de ces analyses (données en attente de publication transmises à la HAS par les auteurs) montre une efficacité plus faible sur les formes symptomatiques de Covid-19 dues au variant Delta sur la période du **9 juin au 30 juillet 2021**, y compris chez les personnes qui ont reçu une primovaccination complète avec un vaccin à ARNm (**EV=69% [64-74]**) ou **présentant un schéma de vaccination hétérologue à deux doses (EV=66% [42-80])** (20).

À partir des données d'une cohorte rétrospective conduite chez des résidents d'établissements de soins de longue durée de l'Est de la France entre le 15 janvier et le 19 mai 2021, les auteurs ont étudié le risque d'infection par le **variant Bêta sur SARS-CoV-2 selon le statut vaccinal**. Au total, 5 établissements ont été inclus dans l'étude soit 378 personnes (âge médian de 89 ans) (21). Deux épidémies de B.1.351 ont eu lieu au sein des établissements au cours de la période d'étude où plus de 70% des résidents avaient reçu deux doses de vaccin à ARNm BNT162b2. Onze cas de maladie grave et six décès ont été enregistrés parmi ceux qui avaient reçu deux doses. L'efficacité du vaccin sept jours après la deuxième dose de vaccin était de 49% [14-69] contre l'infection contre le variant Bêta et de 86% [67-94] contre les formes graves de Covid-19 liées à ce variant. Ces données montrent l'importance de maintenir la surveillance du SARS-CoV-2 dans les établissements hébergeant des personnes à risque élevé de formes graves.

En outre, l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques de Covid-19 a été évaluée dans une étude conduite dans huit pays européens dont la France chez des adultes âgés de ≥ 65 ans à partir d'un schéma cas témoins à test-négatif (I-MOVE-COVID-19) (22). Les résultats de l'analyse principale portant sur 592 cas et 4 372 témoins ont été mis en ligne le 22 juillet 2021. L'efficacité vaccinale a été estimée à 89% [79-94] pour une vaccination complète quel que soit le vaccin, en particulier après 2 doses de Comirnaty (EV=87% [74-93]). La taille limitée de l'échantillon n'a pas permis d'évaluer l'efficacité après une primovaccination complète avec Vaxzevria, Janssen et Spikevax.

3.3.2. Au niveau international

L'estimation de l'efficacité de la vaccination en vie réelle varie selon les critères d'évaluation (formes graves décès ou hospitalisations, infections, infections asymptomatiques). Différents éléments peuvent également affecter l'estimation de l'efficacité en vie réelle de la vaccination :

- ➔ La dynamique de la campagne de vaccination dans chaque pays et la stratégie vaccinale mise en œuvre selon les priorisations retenues qui ont favorisé 1- la vaccination de certaines populations plus à risque de formes graves ou d'exposition accrue en début de campagne en s'élargissant ensuite à des rythmes différents, 2- l'utilisation éventuelle de certains vaccins selon leur disponibilité au fil du temps ;
- ➔ Le schéma vaccinal : le (ou les) vaccin(s) utilisé(s), la dose, l'intervalle entre 2 doses ou encore le temps écoulé depuis la fin de la primo-vaccination ;
- ➔ Au niveau de l'individu : le système immunitaire, l'âge et le sexe, les antécédents de Covid-19, les maladies ou traitements qui affaiblissent le système immunitaire (patients immunodéprimés) ;
- ➔ Au niveau du virus les différents variants préoccupants et la quantité de virus à laquelle la personne est exposée ;

- ➔ Au niveau épidémique : la dynamique épidémique (taux de reproduction R) et de circulation des variants ainsi que les autres mesures de contrôle mise en œuvre pour lutter contre l'épidémie de SARS-Cov-2.

Dans la suite de son avis du 15 juillet 2021 (23) et du 23 août (2), la Haute Autorité de Santé a poursuivi sa veille sur les données d'efficacité en vie réelle disponible, avec un focus particulier sur les études récentes portant sur le variant Delta, devenu prédominant dans la plupart des régions du monde et notamment en France. Les données d'efficacité en vie réelle sur les différents critères (formes graves, infections, infections symptomatiques) étudiant l'efficacité des vaccins sur le variant delta ou comparant l'efficacité avant et après la circulation prédominante du delta, selon différentes populations et selon le temps écoulé depuis la primo-vaccination sont présentées de façon distincte. Elles sont ensuite présentées par pays pour tenir compte des différents paramètres locaux pré-cités susceptibles d'affecter l'estimation de l'efficacité vaccinale.

Tableau 1. Synthèse des principales études observationnelles récentes évaluant l'efficacité en vie réelle des vaccins contre le variant delta (B.1.617.2)

Publication	Pays	Population	Période	Vaccin (%) (intervalle médian en jours)	Efficacité vaccinale contre le variant delta (mesurée 14 jours après un schéma vaccinal complet)		
					Infections	Infections Symp- tomatiques	Hospitalisations
Ecosse							
Sheikh <i>et al.</i> , (24) 14 juin 2021	Ecosse	≥ 18 ans	1er avril – 6 juin	Comirnaty	(séquençage) Delta : 79% [75-82] Autres : 92% [90-93]	—	—
				Vaxzevria	(séquençage) Delta : 60% [53-66] Autres : 73% [66-78]		
McKeigue <i>et al.</i> , (25) 15 septembre 2021	Ecosse	-	Analyse sur la pé- riode de 42 jours centrée sur le 29 juillet 2021	Comirnaty ou Spike- vax			Soins critiques ou décès: 92% [85% - 95%] Hospitalisation ou décès : 91% [88% - 93%]
				Vaxzevria			Soins critiques ou décès: 91% [86% - 95%] ; Hospitalisation ou décès : 88% [85% - 90]
Etats-Unis							
Tartof <i>et al.</i> , (26) 23 août 2021	Etats-Unis Californie	≥ 12 ans N= 3 436 957 parti- cipants	14 décembre 2020– 8 août 2021	Comirnaty	(séquençage) : Delta : 75% [71–78] Autres : 91% [88–92]		(séquençage) : Delta: 93% [84–96] ; autres : 95% [90–98]
Grannis <i>et al.</i> , (27) 10 puis 17 sep- tembre 2021	Etats-Unis	≥ 18 ans	juin-août 2021	Comirnaty (18-74 ans 55.3% et ≥ 75 ans :53.6%)			Hospitalisations : 80 % [73–85] ; Passages aux urgences : 77 % [74–80%]
				Spikevax (18-74 ans :38.8% et ≥ 75 ans :36.1%)			Hospitalisations : 95 % [92–97] ; Passages aux urgences : 92 % [89–93 %]
				Janssen (18-74 ans : 6.0% et ≥ 75 ans :10.3%)			Hospitalisations : 60 % [31–77] Passages aux urgences : 65 % [56–72 %]
Inde							

Publication	Pays	Population	Période	Vaccin (%) (intervalle médian en jours)	Efficacité vaccinale contre le variant delta (mesurée 14 jours après un schéma vaccinal complet)		
Thiruvengadam <i>et al.</i> , (28) 16 juillet 2021	Inde	≥ 18 ans	1er avril – 31 mai (delta ~ 90% des infectés)	Vaxzevria	63,1% (51,5-72,1)	—	81,5% (9,9-99,0)
Pramod <i>et al.</i> , (29) 22 juillet	Inde	≥ 16 ans	1er mars - 31 mai (delta ~ 70% des cas)	ChAdOx1 nCoV-19	54% (27-71)	—	95% (44-100) après 1 ou 2 doses
Israël							
Ministère de la santé israélien, (30) 18 juillet 2021	Israël	≥ 16 ans	20 juin – 17 juillet (delta prédominant)	Comirnaty	39,0% (9,0-59,0)	40,5% (8,7-61,2)	88,0% (78,9-93,2)
Tang <i>et al.</i> , (31) 11 août 2021	Qatar	≥ 12 ans	21 décembre - 21 juillet	Comirnaty	(séquençage delta) 53,5% [43,9-61,4]		Formes graves (séquençage delta) : 89,7% (61,0-98,1)
				Spikevax	84,8% [75,9-90,8]		100,0% (41,2-100,0)
France							
Charmet <i>et al.</i> (actualisation des analyses, données transmises)	France	≥ 18 ans	9 juin – 30 juillet	Comirnaty / Spikevax		(séquençage) 69% [64-74] (delta) 86% [81-90] (Alpha)	

Tableau 2. Synthèse des principales études observationnelles récentes évaluant l'efficacité en vie réelle des vaccins selon le délai depuis la primo-vaccination

Publication	Population	Période	Vaccin (%) (inter- valle médian en jours)	Efficacité vaccinale (mesurée 14 jours après un schéma vaccinal complet) selon le délai depuis la primo-vaccination					
				Infections		Infections symptomatiques		Hospitalisations	
Royaume Uni									
Andrews <i>et al.</i> , (32) 21 septembre 2021	N = 1,475,391 in- dividus sympto- matiques	8 Décembre 2020 - 3 sep- tembre 2021	Cominarty			2-9 semaines : 95.0 % [93.8 – 96]	≥ 10 semaines : 94.8 [88.4 - 97.7]		
			Vaxeuvia			2-9 semaines : 81.9 % [79.2 - 84.3]	≥ 10 semaines : 76.2 [49.8 - 88.7]		
Etats-Unis									
Fowlkes <i>et al.</i> , (33) 24 août 2021	≥ 18 ans N= 4,217 partici- pants naïfs d’in- fection (professionnels de 1ère ligne)	14 décembre 2020–14 août 2021	Cominarty (65%) / Spikevax (33%) / Janssen COVID-19 vaccines (2%)	< 120 jours : 85 % [68–93] ;	≥ 150 jours: 73 % [49–86]				
Tartof <i>et al.</i> , (26) 23 août 2021	≥ 12 ans N= 3 436 957 par- ticipants	14 décembre 2020–8 août 2021	Comirnaty	< 1 mois : 88% [86–89] Delta et < 1 mois : 93% [85–97] Autres variants et < 1 mois : 97% [95–99]	≥5 mois : 47% [43–51] Delta et ≥5 mois : 53% [39–65] Autres variants et ≥ 4 mois :67% [45–80])			< 1 mois : 87% [82–91]	≥5 mois : 88% [82–92]
Tenforde <i>et al.</i> , (34) 18 août 2021	≥ 18 ans N= 3 089 patients hospitalisés	11 mars– 14 juillet 2021	Comirnaty (59.0%) Spikevax (41.0 %)					2–12 semaines : 86% [82%–90%] ;	13–24 semaines : 84% [77%–90%] (p = 0.854)
Bajema <i>et al.</i> , (35) 10 septembre 2021	≥ 18 ans N= 1 175 vété- rans hospitalisés (moyenne âge 68	1 février - 6 août 2021	Comirnaty (%) Spikevax (%) Intervalle médian : 83 jours					<90 jours :86.1% [76.5%–91.8%] ;	≥90 jours : 87.2% [78.2%–92.5%]

Publication	Population	Période	Vaccin (%) (intervalle médian en jours)	Efficacité vaccinale (mesurée 14 jours après un schéma vaccinal complet) selon le délai depuis la primo-vaccination					
	ans, et 44% polymorbides)								
Pays-Bas									
de Gier et al., (36) 17 septembre 2021	N= 15 571 personnes hospitalisées pour COVID-19	4 avril au 29 août 2021	Tout vaccin confondu (Comirnaty / Spikevax / Vaxzevria / Janssen					<1 mois : 15-49 ans : 99% [97-99] ; 50-69 ans : 98% [97-98] ; ≥70 ans : 90% [85-93]	>20 semaines : 15-49 ans : 97% [87-99] (très petit effectif) 50-69 ans : 98% [94-99] ≥70 ans : 91% [87-94]
Portugal									
Nunes et al., (37) 29 août 2021	≥ 65 ans (hors EPHAD) N= 1 409 831 personnes âgées de 65-79 ans et 470 520 âgées de ≥80 ans	2 février (pour les ≥80 ans) ou 30 mars 2021 (pour les < 80 ans) – 13 août 2021	Comirnaty (45.5% chez les 65-79 ans et 80.4% chez les ≥80 ans) 118) Spikevax (8.0% chez les 65-79 ans et 11.8% chez les ≥80 ans) Intervalle médian : 78 jours pour les 65-79 ans et 125 jours pour les ≥80 ans)					Hospitalisations : Pour les ≥ 80 ans 14-41 jours : 82 % [64 – 91 %] Décès : ≥ 14-41 jours : 86 % [68 – 93%]	Hospitalisations : ≥ 98 jours : 89 % [71 – 96 %] waning effect HR = 0.62 [0.20 - 1.93] Décès : 98 jours : 74 % [60 – 83 %] waning effect HR= 1.80 [0.77 -4.25]
Qatar									
Chemaitelly et al., (38) 27 août 2021	N= 1 878 852 personnes testées	1 janvier 2021 -15 août 2021	Comirnaty (intervalle médian 21 jours)	(séquençage) 0-4 semaines : 83.8 % [73.6-90.5]	≥25 semaines : 0.0 % [0.0-21.3]			Hospitalisation et décès : 0-4 semaines : 100.0 % [0.0-100.0]	≥25 semaines : 67.9 % [0.0-99.4]

Plusieurs autres études ont analysé les taux d'incidence des infections de la Covid-19 survenues après vaccination chez des sujets complètement vaccinés selon le délai depuis leur schéma de primo-vaccination.

- **Mizrahi et al., 31 juillet 2021** : Dans cette étude rétrospective, les auteurs ont comparé l'incidence des infections survenues après vaccination de Covid-19 selon le délai depuis la vaccination, dans un contexte où le variant Delta est devenu prédominant en Israël en juin 2021 (39). A partir des données disponibles dans la base de données d'une organisation de soins en Israël *Maccabi Healthcare Services* (MHS) qui concerne près de 2,5 millions d'affiliés, les auteurs ont modélisé l'incidence des infections survenues après vaccination selon le délai depuis la vaccination, en ajustant sur l'âge, le genre, le lieu de résidence, l'indice de masse corporelle et le statut socioéconomique. Les personnes avec antécédents d'infection ont été exclues de l'étude. **Le risque d'infection était significativement plus élevé pour les personnes vaccinées tôt par rapport à celles vaccinées plus tard** : en comparaison avec les personnes primo-vaccinées en mars/avril, les personnes primo-vaccinées en janvier/février avaient un risque d'infection survenues après vaccination plus élevé (**OR=1,53 [1,40-1,68]**), y compris les personnes âgées de 60 ans et plus OR=1,54 [1,03-2,32]. Le risque d'infection symptomatique et le risque de formes graves de Covid-19 n'ont pas été analysés dans cette étude. Cette étude montre que le risque d'infection survenues après vaccination due au variant Delta en Israël est plus élevé en juin-juillet chez les personnes vaccinées en janvier/février que chez celles vaccinées en mars/avril et donc que l'efficacité vis-à-vis du variant Delta diminue avec le temps.

- **Israël et al., 3 août 2021** : Dans cette étude, l'objectif de Israël et al. était de déterminer si le temps écoulé depuis la deuxième injection du vaccin à ARNm BNT162b2 était associé de manière significative à un risque d'infection documentée (RT-PCR) survenue après vaccination par la Covid-19 (40). Dans cette cohorte rétrospective menée auprès d'affiliés d'une grande organisation de soins de santé *Leumit Health Services* (LHS), tous les adultes entièrement vaccinés qui ont subi un test RT-PCR entre le 15 mai et le 26 juillet 2021 et au moins deux semaines après leur seconde injection de vaccin ont été inclus (les patients ayant des antécédents d'infection antérieure à la Covid-19 ont été exclus). Le variant Delta était largement prédominant sur toute la période d'étude (93% des 113 isolats envoyés pour séquençage). Sur les 85 346 individus ayant réalisé un test RT-PCR pour le SARS-CoV-2 durant la période d'étude, 57 361 étaient des patients adultes âgés de 18 à 99 ans. Parmi eux, 33 993 adultes entièrement vaccinés (deux doses). Le délai médian entre la deuxième dose du vaccin et le test RT-PCR était de 146 jours (intervalle interquartile : 121-167 jours). Au total, **608 (1,8%) patients ont eu une RT-PCR positive**. Le temps écoulé depuis la deuxième dose du vaccin jusqu'au test RT-PCR a été comparé entre les individus ayant reçu des résultats positifs et ceux ayant reçu des résultats négatifs, en retenant le délai médian de 146 jours comme seuil. Puis le taux de résultats positifs parmi les patients qui ont reçu leur deuxième dose de vaccin depuis au moins 146 jours par rapport aux patients vaccinés plus tard a été comparé en ajustant sur différents paramètres selon l'âge. Les auteurs ont trouvé un taux significativement plus élevé de tests positifs chez les patients qui avaient reçu leur deuxième dose de vaccin au moins 146 jours avant le test RT-PCR (421/ 17 211 soit 2,4%) par rapport aux patients qui avaient reçu leur vaccin moins de 146 jours auparavant (187/ 16 782 soit 1,1%) : **l'OR ajusté pour le risque d'infection quand le vaccin a été réalisé au-delà de 146 jours (~ 4-5 mois) était de 2,06 [1,69-2,51]**. Cette différence statistiquement significative était retrouvée dans chacun des groupes d'âge ($p < 0,001$) : l'odds ratio est le plus élevé pour les patients âgés de plus de 60 ans, OR=3,00 (IC 95 % 1,86-5,12) ; mais le risque est également significativement accru pour les patients âgés de 40 à 59 ans OR=2,29 (IC 95 % 1,67-3,17) ; et pour les patients âgés de 18 à 39 ans OR=1,74 (IC 95 % 1,27-2,37) ; globalement, l'odds ratio pour l'infection lorsque le vaccin a été effectué depuis au moins 146 jours était de 2,22.

Selon les auteurs, comme la plupart des nouvelles infections ont été observées au cours des deux dernières semaines de la période d'étude, et compte tenu du délai habituellement observé entre l'apparition des symptômes et la nécessité d'une hospitalisation, l'efficacité de la vaccination sur la

gravité de ces nouvelles infections en termes d'hospitalisation, de besoin de ventilation mécanique ou de décès n'a pu être examinée.

- **Goldberg et al., 30 août 2021** : Dans cette étude, l'objectif était de comparer les taux d'infection et les formes graves de Covid-19 parmi les personnes vaccinées au cours de différentes périodes à l'aide d'une régression de Poisson, en stratifiant par groupe d'âge (16-39 ans, 40-59 ans, et 60 ans et plus) et en ajustant sur les facteurs de confusion possibles. L'analyse a été menée à partir des bases de données du Ministère de la santé au 10 août (41).

L'ensemble des résultats positifs aux tests RT-PCR entre le 11 et le 31 juillet 2021 observés parmi les résidents israéliens complètement vaccinés (≥ 7 jours après la dose 2 de Cormirnaty) avant juin 2021 a été analysé. Les taux d'infections confirmées par RT-PCR et de formes sévères de Covid-19 ont été comparés durant cette période où le variant delta était prédominant en Israël et comparés à différentes périodes. Les résidents de retour de l'étranger ont été exclus de l'analyse.

Entre le 11 et le 31 juillet 2021, 12 927 résultats positifs RT-PCR+ et 348 formes sévères ont été rapportés parmi les 4 785 245 de personnes complètement vaccinées avant le 1er juin et non infectées antérieurement.

Sur l'ensemble des tests réalisés en juillet, les taux d'infections documentées augmentent de façon statistiquement significative **à mesure que le temps écoulé depuis la deuxième dose de vaccin s'écoule**. Les personnes âgées de 60 ans et plus qui ont reçu leur deuxième dose en **mars 2021** étaient **1,6 (IC : [1,3, 2]) fois plus protégées contre l'infection que les personnes ayant reçu leur deuxième dose en janvier 2021** et **2.1 [IC 95% : 1.5, 2.9] fois plus protégées que celles vaccinées en avril** et **2.1 [IC 95% : 1.2, 3.4] fois plus protégées que celles vaccinées en mai**. Des résultats similaires ont été constatés pour les 16-39 ans (d'un facteur 1,5 pour celles vaccinées en mars et de 2,0 en mai par rapport à celles vaccinées en janvier) et les 40-59 ans (d'un facteur 1,6 pour celles vaccinées en mars et de 2,3 en mai par rapport à celles vaccinées en janvier). Toutefois, pour ces groupes d'âge, ce sont principalement les travailleurs de la santé et les personnes présentant un risque d'infection plus élevé qui ont été vaccinés au cours des premiers mois de la campagne en Israël, ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

Pour les formes sévères, seules ont été considérées les personnes de 40 ans et plus, les formes graves étant rarement rapportées dans les populations plus jeunes et la période de vaccination de janvier à mars. **Les personnes âgées de 60 ans et plus qui ont reçu leur deuxième dose en mars 2021 étaient 1.7 [IC 95% : 1.0, 2.7] fois plus protégées contre une forme grave de Covid-19 que les personnes ayant reçu leur deuxième dose en janvier 2021**. **Les personnes âgées de 40-59 ans qui ont reçu leur deuxième dose en mars 2021 apparaissaient 2.8 [IC 95% : 0.7, 10.9], non significatif** fois plus protégées contre une forme grave de Covid-19 que les personnes ayant reçu leur deuxième dose en janvier 2021.

C'est sur la base de cette étude et du déclin d'efficacité constatée dans le temps qu'Israël a décidé l'injection d'une dose de rappel chez les plus de 60 ans.

Tableau 3. Synthèse des principales études observationnelles récentes comparant l'efficacité en vie réelle sur les infections, infections symptomatiques et hospitalisations des vaccins contre la Covid-19 selon la période avant et après la circulation prédominante du variant delta (>50 %) et selon vaccins (quand disponible)

Publication	Population	Période	Vaccin (%) (intervalle médian en jours)	Efficacité vaccinale (mesurée 14 jours après un schéma vaccinal complet) avant et après					
				Infections		Infections Symptomatiques		Hospitalisations	
				Pré delta	delta	Pré-delta	delta	Pré-delta	delta
Canada									
Nasreen <i>et al.</i>, (42) 28 juin 2021	≥ 16 ans	14 décembre – 31 mai	Comirnaty / Spikevax / Vaxzevria	—	—	89% [86-91]	87% (64-95)	—	—
Etats-Unis									
Puranik <i>et al.</i>, (43) 8 août 2021	≥ 18 ans	Janvier – Juillet	Comirnaty	76% [69-81]	42% [13-62]	—	—	85% [73-93]	75% [24-93,9]
			Spikevax	86% [81-90,6]	76% [58-87]	—	—	91,6% [81-97]	81% [33-96,3]
Fowlkes <i>et al.</i>, (33) 24 août 2021	≥ 18 ans N= 4 217 participants naïfs d'infection (professionnels de 1ère ligne)	14 décembre 2020–14 août 2021	Cominarty (65%) / Spikevax (33%) / Janssen COVID-19 vaccins (2%)	91% [81%–96%]	66% [26%–84%]	—	—	—	—
Rosenberg <i>et al.</i>, (44) 18 puis 27 août 2021	≥ 18 ans	3 mai –25 juillet 2021	Cominarty (51.3%) / Spikevax (39.9%) / Janssen COVID-19 vaccins (8.8%)	91.8% (semaine du 3 mai)	75.0% (semaine du 19 juillet)			94.3 % (semaine du 3 mai)	93,3% (semaine du 19 juillet)
Nanduri <i>et al.</i>, (45)	≥ 16 ans N = 10,428,783	pré-Delta: 1 mars – 9 mai ;	Cominarty (49.6%) / Spikevax (25.3%) /	74.7% [70.0% – 78.8%]	53.1% [49.1% - 56.7%]	—	—	—	—

Publication	Population	Période	Vaccin (%) (intervalle médian en jours)	Efficacité vaccinale (mesurée 14 jours après un schéma vaccinal complet) avant et après					
18 puis 27 août 2021	personnes-semaine (nursing home residents)	Delta : 21 juin –1 août .	autres vaccins (10.4%)						
			Comirnaty:	74.2 % [68.9–78.7]	52.4 % [48.0–56.4]	—	—	—	—
			Spikevax :	74.7 % [66.2–81.1]	50.6 % [45.0–55.7]	—	—	—	—
Tenforde et al., (34) 18 août 2021	≥ 18 ans N= 3 089 patients hospitalisés	Mars–Mai 2021 (pré-delta) Juin–Juillet 2021 (delta)	Comirnaty (59.0%) Spikevax (41.0 %)	—	—	—	—	87% [83%–90%]	84% [79%–89%]
Keehner et al., (46) 1 septembre 2021	≥ 18 ans N= 227 professionnels de santé testés positifs et naïfs d’infection antérieure	1 mars– 31 juillet 2021	Comirnaty Spikevax	—	—	93.9 % [78.2–97.9 %] (alpha- mars)	65.5% [48.9 - 76.9%] (delta- juillet)	—	—
Bajema et al., (35) 10 septembre 2021	≥ 18 ans N= 1 175 vétérans hospitalisés (moyenne âge 68 ans, et 44% polymorbides)	1 février – 30 juin (pré delta) 1 juillet – 6 août (delta)	Intervalle médian : 83 jours					84.1% [74.1%–90.2%]	89.3% [80.1%–94.3%]
			Cominarty						83.4% [74.0%–89.4%]
			Spikevax						91.6% [83.5%–95.7%]
Royaume-Uni									
Lopez Bernal et al., (47) 21 juillet 2021	≥ 16 ans	26 octobre–16 mai	Comirnaty (intervalle 12 semaines)	—	—	93,7% [91,6-95,3]	88,0% (85,3-90,1)	—	—
			Vaxzevria (intervalle 12 semaines)	—	—	74,5% [68,4-79,4]	67% (61,3-71,8)	—	—
Elliott et al., (48)	18-64 ans		Comirnaty ou Vaxzevria	64% [11-85] (vague 12)	49% (22-67) (vague 13)	83% [19-97] (vague 12)	59% [23-78] (vague 13)	—	—

Publication	Population	Période	Vaccin (%) (intervalle médian en jours)	Efficacité vaccinale (mesurée 14 jours après un schéma vaccinal complet) avant et après					
5 août 2021		20 mai – 7 juin (vague 12) 24 juin– 12 juillet (vague 13)	Statut vaccinal confirmé	75% [35-90]	62% [38-77]	—	—	—	—
Pouwels et al., (49) 19 août 2021	≥ 18 ans N= 743 526 personnes dépistées	1 décembre 2020 - 16 mai 2021 (=alpha) ; 17 mai – 1er août 2021 (=delta)	Comirnaty (intervalle 74 jours)	78% [68-84%]	80% [77-83] (hétérogénéité p=0.50) NS	—	—	97% [96-98%] (alpha),	84% [82-86] (hétérogénéité p=<0.0001)
			Vaxzevria (intervalle 76 jours)	79% [56-90%]	67% [62-71%] hétérogénéité, p=0.23) NS	—	—	97% [93-98 %]	71% [66-74 %]
Andrews et al., (32) 21 septembre 2021	N = 1,475,391 individus symptomatiques	8 Décembre 2020 - 3 septembre 2021 4 Janvier -2 Mai 2021 (alpha) 24 mai-3 septembre (delta)	Tout vaccin confondu (intervalle 12 semaines)			89.7 [88.4 - 90.8]	73.3 [73.1 - 73.5]	Hospitalisations : 96.1 [91.5 - 98.2] Décès : 97.0 [91.7 - 98.9]	Hospitalisations : 94.4 [94.0 - 94.8] Décès : 93.0 [90.3 - 95.0]
			Comirnaty (31,7%)			95.0 (93.8 to 95.9)	83.5 (83.3 to 83.6)	Hospitalisations : 97.9 [91.4 - 99.5] Décès : 96.3 [89.9 - 98.6]	Hospitalisations : 96.7 [96.3 – 97] Décès : 95.2 [93.7 - 96.4]
			Vaxzevria (38,7%)			81.7 (79.0 to 84.0)	65.2 (64.9 to 65.6)	Hospitalisations : 93.9 [84.9 - 97.5] Décès : 100 (0 case)	Hospitalisations : 93.0 [92.4 - 93.5] Décès : 92.7 [90.7 - 94.3]
			Spikevax (2,4%)			—	94.8 (94.4 to 95.2)	—	—

Publication	Population	Période	Vaccin (%) (intervalle médian en jours)	Efficacité vaccinale (mesurée 14 jours après un schéma vaccinal complet) avant et après					
Pays-Bas									
de Gier <i>et al.</i> , (36) 17 septembre 2021	N= 15 571 personnes hospitalisées pour COVID-19	4 avril– 29 mai 2021 (alpha) 4 juillet -29 août 2021 (delta)	Tout vaccin confondu (Comirnaty / Spikevax / Vaxzevria / Janssen	—	—	—	—	Hospitalisations : 94% [93-95%] Admissions en USI: 93% [87-96%]	Hospitalisations : 95% [94-95%] Admissions en USI : 97% [97-98%]
			Comirnaty (intervalle médian 5 semaines)	—	—	—	—	—	Hospitalisations : 96% [95-96]
			Spikevax (intervalle médian 5 semaines)	—	—	—	—	—	Hospitalisations : 84% [80-87] ;
			Vaxzevria (intervalle médian 11 semaines)	—	—	—	—	—	Hospitalisations : 94% [92-95] ;
			Janssen	—	—	—	—	—	Hospitalisations : 91% [88-94]

Scobie *et al.* : Dans cette étude Scobie *et al.* ont analysé l'incidence des cas de covid-19 selon le statut vaccinal dans 13 juridictions nord-américaines (50). Le ratio des taux d'incidence moyen hebdomadaire standardisés sur l'âge (IRR) des cas de Covid-19 chez les personnes non complètement vaccinées par rapport aux personnes complètement vaccinées ont diminué de 11,1 (IC 95 % = 7,8-15,8) pendant la période du 4 avril au 19 juin à 4,6 (IC 95 % = 2,5-8,5) pendant la période du 20 juin au 17 juillet, tandis que les IRR ont légèrement diminué de 13,3 (IC 95 % = 11,3-15,6) à 10,4 (IC 95 % = 8,1-13,3) pour les hospitalisations et de 16,6 (IC 95 % = 13,5-20,4) à 11,3 (IC 95 % = 9,1-13,9) pour les décès au cours des deux mêmes périodes. Les personnes âgées de ≥65 ans ont connu des baisses plus importantes des IRR pour les hospitalisations et les décès que les groupes d'âge plus jeunes. La variation des IRR standardisés pour l'âge des cas entre les périodes du 4 avril au 19 juin et du 20 juin au 17 juillet représentait des changements potentiels de l'efficacité vaccinale brute de 91 % à 78 % pour l'infection, de 92 % à 90 % pour l'hospitalisation et de 94 % à 91 % pour le décès.

Tableau 4. Synthèse des principales études observationnelles récentes comparant l'efficacité en vie réelle des vaccins contre la Covid-19 selon la classe d'âge

Publication	Population	Période	Vaccin (%) (intervalle médian en jours)	Efficacité vaccinale (mesurée 14 jours après un schéma vaccinal complet)					
				Infections		Infections Symptomatiques		Hospitalisations	
Royaume-Uni									
Pouwels <i>et al.</i> , (49) 19 août 2021	≥ 18 ans N= 743 526 personnes dépistées	17 mai – 1er août (=delta)	Comirnaty (intervalle médian 74 jours)	18-34 ans : 90% [85-93%]	35-64 ans : 77% [65-85%]) (p <0.0001) ;	18-34 ans : 96% [93-98]	35-64 ans : 88% [78-94]) (p <0.0001) ;		
			Vaxzevria (76 jours)	18-34 ans : 73% (65-80%)	35-64 ans : 54% (40-65%) (p=0.007)	18-34 ans : 76% [67-83]	35-64 ans : 57% [39-70] (p=0.007)		
Andrews <i>et al.</i> , (32) 21 septembre 2021	N = 1,475,391 individus symptomatiques	8 Décembre 2020 - 3 septembre 2021 4 Janvier -2 Mai 2021 (alpha) 24 mai-3 septembre (delta)	Tout vaccin confondu (intervalle 12 semaines)			40- 64 ans : 66.2 % [65.5 - 66.8] (delta) vs 85.4 % [81.5 - 88.5] (alpha)	≥ 65 ans: 57.1 % [53.4 - 60.5] (delta) vs 90.6 % [87.2 - 93.2] (alpha) ≥ 80 ans : 42.9 [7.9 - 64.7] (alpha) vs 81.0 [75.6 - 85.1] (delta)	40- 64 ans : 95.5 % [95.0 - 95.9] (delta) vs 80.8 % [47.3 – 93] (alpha)	≥ 65 ans: 91.3 % [89.5 - 92.9] (delta) vs 96.9 % [85.5 - 99.4] ≥ 80 ans : 73.4 % [53.2 - 84.8] (delta) vs 93.2 % [84.0 - 97.1] (alpha)
Etats-Unis									
Grannis <i>et al.</i> , (27) 10 puis 17 septembre 2021	≥ 18 ans	Période où delta prédominant (> 50%): juin-août 2021	Comirnaty (18-74 ans 55.3% et ≥ 75 ans :53.6%) Spikevax (18-74 ans :38.8% et ≥ 75 ans :36.1%) Janssen (18-74 ans : 6.0% et ≥ 75 ans :10.3%)					18-74 ans : 89 % [85–92]	≥ 75ans : 76 % [64–84]
Bajema <i>et al.</i> , (35) 10 septembre 2021	≥ 18 ans N= 1 175 vétérans hospitalisés (moyenne âge	1 février – 6 Août 2021	Comirnaty (%) Spikevax (%) Intervalle médian : 83 jours					18–64 ans: 95.1% [89.1%–97.8%]	≥ 65 ans: 79.8% [67.7%–87.4%]

Publication	Population	Période	Vaccin (%) (intervalle médian en jours)	Efficacité vaccinale (mesurée 14 jours après un schéma vaccinal complet)					
	68 ans, et 44% polymorbides)								
Pays-Bas									
de Gier <i>et al.</i>, (36) 17 septembre 2021	N= 15 571 personnes hospitalisées pour COVID-19	4 juillet -29 août 2021	Tout vaccin confondu (Comirnaty /Spikevax / Vaxzevria/ Janssen)					15-49 ans : 96 % (95-97) 50-69 ans : 97 % (96-97)	≥70 ans : 91% (89-92)
Portugal									
Nunes <i>et al.</i>, (37) 29 août 2021	≥ 65 ans (hors EPHAD) N= 1 409 831 personnes âgées de 65-79 ans et 470 520 âgées de ≥80 ans	2 février (pour les ≥80 ans) ou 30 mars 2021 (pour les < 80 ans) – 13 août 2021	Cominarty (45.5% chez les 65-79 ans et 80.4% chez les ≥80 ans) 118) Spikevax (8.0% chez les 65-79 ans et 11.8% chez les ≥80 ans) Intervalle médian : 78 jours pour les 65-79 ans et 125 jours pour les ≥80 ans)					Hospitalisations : 65-79 ans : 94 % [88 – 97 %] Décès : 65-79 ans : 96 % [92 – 98 %]	Hospitalisations : ≥ 80 ans : 82 % [72 – 89 %] Décès : ≥ 80 ans : 81 % [74 – 87 %]

Tableau 5. Synthèse des principales études observationnelles récentes comparant l'efficacité en vie réelle des vaccins contre la Covid-19 selon la présence de comorbidités

Publication	Pays	Population	Période	Vaccin (%) (intervalle médian en jours)	Efficacité vaccinale (mesurée 14 jours après un schéma vaccinal complet)	
					Hospitalisations	
Tenforde <i>et al.</i>, (34) 18 août 2021	Etats-Unis	≥ 18 ans N= 3 089 patients hospitalisés	11 mars– 14 juillet 2021	Comirnaty (59.0%) Spikevax (41.0 %)	sans facteur d'immunodépression : 90% [87%–92%]	avec immunodépression : 63% [44%–76%]

Tableau 6. Synthèse des principales études observationnelles récentes étudiant l'efficacité en vie réelle des vaccins contre la Covid-19 selon l'exposition à risque

Publication		Population	Période	Vaccin (%)	Efficacité vaccinale (mesurée 14 jours après un schéma vaccinal complet)			
					Infections symptomatiques		Hospitalisations	
Fowlkes <i>et al.</i>, (33) 24 août 2021	Etats-Unis	≥ 18 ans N= 4 217 professionnels de 1ère ligne naïfs d'infection	14 décembre 2020– 14 août 2021	Cominarty (65%) / Spikevax (33%) / Janssen COVID-19 vaccines (2%)			91% [81%–96%] (alpha)	66% [26%–84%] (delta)
Keehner <i>et al.</i>, (46) 1 septembre 2021	Etats-Unis	≥ 18 ans N= 227 professionnels de santé testés positifs et naïfs d'infection antérieure	1 mars– 31 juillet 2021	Comirnaty Spikevax	93.9 % [78.2–97.9 %] (alpha- mars)	65.5% [48.9 - 76.9%] (delta- juillet)		

Conclusion sur l'efficacité vaccinale dans les études observationnelles en vie réelle

Parmi les études observationnelles identifiées les plus récentes ayant analysé l'influence de la circulation du variant delta sur l'efficacité de la vaccination, toutes confirment une efficacité importante contre les formes graves de la Covid-19 (> 80-90 %), quel que soit le vaccin administré (peu de données sont toutefois disponibles avec le vaccin Covid-19 Janssen moins utilisé), même si un déclin d'efficacité est rapporté chez les plus âgés.

Si l'efficacité de la vaccination contre les formes graves reste donc à un niveau élevé, y compris durant la période où 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. Cette efficacité varie entre 30 à 70 % selon les études. Bien que cette baisse progressive de la protection au cours des 6 mois suivant la primo-vaccination soit également plus marquée chez les plus âgés, certaines études rapportent qu'elle est constatée dans tous les groupes d'âge (plus de 18 ans).

Cette moindre protection qui concerne essentiellement l'efficacité contre l'infection et contre les formes symptomatiques, pourrait s'expliquer par la conjonction d'une moindre efficacité des vaccins (quels qu'ils soient) vis-à-vis du variant delta et d'une diminution progressive de l'efficacité vaccinale à distance du schéma vaccinal complet. En l'état actuel des données disponibles, il est difficile d'établir quel paramètre influe le plus sur le déclin de l'efficacité vaccinale.

Les études observationnelles sélectionnées ont, en effet, été réalisées dans des contextes épidémiologiques variés (niveau de couverture vaccinale, taux d'incidence, émergence de variants, etc.), selon différents schémas de vaccination (nature du vaccin, intervalle entre les doses, schéma de vaccination homologues ou hétérologues, délai depuis la dernière vaccination, etc.) et dans différentes populations (population testées ou hospitalisées, population générale ou à risque de formes graves ou de moindre réponse à la vaccination - personnes âgées, personnes immunodéprimées ou atteintes de comorbidités-, population potentiellement déjà infectée ou non). La plupart des études estime l'efficacité de la vaccination vis-à-vis du variant delta durant la période où celui-ci est devenu prédominant (>50 %) et peu d'études ont évalué l'efficacité vaccinale vis-à-vis de ce variant à partir des données de séquençage.

Ces études, de par leur caractère observationnel, présentent également des limites méthodologiques qui peuvent affecter les estimations de l'efficacité vaccinale. En particulier, plusieurs facteurs sont susceptibles d'impacter différemment les sujets vaccinés et les sujets non vaccinés, et d'affecter la comparabilité entre ces deux groupes tout particulièrement dans les études de type test-négative design :

- le déroulement de la campagne de vaccination avec l'allocation progressive des vaccins ciblant d'abord les plus fragiles,
- l'évolution du contexte épidémique marquée par l'apparition des variants alpha puis delta et la mise en œuvre ou la levée progressive de certaines mesures pour lutter contre l'épidémie (port du masque, pass sanitaire, couvre-feu, confinement, etc.),
- l'évolution des pratiques de dépistage
- et du respect des gestes barrières selon le statut vaccinal.

Aussi, est-il difficile de mesurer les biais potentiels affectant la comparaison des groupes vaccinés et non vaccinés en l'absence de randomisation et malgré les critères d'ajustement retenus dans les études. Les estimations de l'efficacité en vie réelle doivent donc être interprétées avec précaution.

Par ailleurs, au-delà de ces limites inhérentes à la méthodologie des études, le recul en lien avec la prédominance de circulation du variant delta est encore assez limité (intervalles de confiance larges des estimateurs) et les données insuffisantes pour établir à ce stade si la baisse d'efficacité contre les infections observée dans certaines études récentes apparaît liée davantage à la moindre

efficacité du vaccin vis-à-vis du variant delta circulant par rapport au variant alpha ou à la perte progressive de la protection conférée par la vaccination à distance du schéma vaccinal complet.

3.4. Impact de la primovaccination ou d'un rappel sur la charge virale

La revue de la littérature publiée par Mostaghimi *et al.* (51), rappelle que la vaccination peut impacter plusieurs mécanismes entrant en jeu dans la transmission, en diminuant non seulement l'infection initiale, mais aussi la réplication virale chez les infectés, le nombre de particules émises par les infectés (et potentiellement à infectivité diminuée), et/ou encore les symptômes (contribuant expulsion virale).

3.4.1. Caractéristiques propres au variant Delta

Le variant Delta porte des mutations clés relatives à la protéine Spike en L452R et T478K (augmentant possible la liaison au récepteur ACE2 et stabilisant le complexe ACE2-RBD), et P681R (pouvant augmenter sa transmissibilité par son action sur le clivage S1-S2) contribuant à sa rapide propagation au niveau mondial. Ces mutations confèrent également une résistance aux anticorps monoclonaux pouvant contribuer à un échappement immunitaire (52-54).

L'étude chinoise de Li *et al.* (55) a été la première à mettre en évidence l'importante transmissibilité du variant Delta (par reconstitution de la chaîne de transmission à 167 personnes à partir du cas index identifié en mai 2021), en mettant en évidence un taux de réplication virale très supérieur à celui de la souche historique, suggérant une infectivité plus élevée en phase pré-symptomatique.

Une étude (56) a montré que l'infection par le variant Delta induit une charge virale nasopharyngée au diagnostic, plus élevée que celle induite par la souche historique (multipliée par 10 si on considère le gène ORF1ab et par 5 contre le gène N), et par le variant Bêta (multipliée par 2 quelques soit le gène). Les auteurs concluent que la charge virale induite par le variant Alpha et le variant Delta sont identiques (pas de différence significative pour le gène N même si elle est multipliée par 2 pour le gène ORF1ab).

3.4.2. Impact de la primovaccination sur la charge virale du variant Delta : des résultats discordants

Les données relatives au pic de la charge virale chez des patients infectés par le SARS-CoV-2 après une primovaccination complète comparativement à celle des personnes infectées non vaccinées sont discordantes.

Une analyse des résultats 292 000 tests RT-PCR des patients positifs pour le SARS-CoV-2 testés a été menée en France du 14 juin au 30 juillet 2021 (57). Chez les personnes asymptomatiques, les valeurs de Cq (inversement proportionnelle à la charge virale) étaient significativement plus élevées chez les personnes entièrement vaccinées comparées aux personnes non entièrement vaccinées (taille de l'effet : 1,7 ; IC 95 % : 1-2,3 ; $p < 0,00001$). Mais chez les individus symptomatiques et en tenant compte du temps écoulé depuis les symptômes, l'analyse révèle que dans ce cas, les charges virales sont similaires entre personnes vaccinées et non vaccinées ($p = 0,26$). Les infections par le variant Delta présentaient des valeurs de Cq plus faibles au moment de l'apparition des symptômes que celles par le variant Alpha (taille de l'effet : -3,32 ; IC à 95 % : -4,38 à -2,25 ; $p < 0,00001$).

Or d'autres études viennent contre-balancer ces résultats.

Dans une étude portant sur 869 échantillons collectés entre le 17 juin et le 31 août 2021 (Delta prédominant) chez des individus venant se faire dépister volontairement dans deux centres (UeS et HYT) aux populations distinctes démographiquement en Californie, Acharya *et al.* (58) n'ont pas retrouvé de différence significative de charge virale (Ct values) chez les individus asymptomatiques (centre UeS: Ct= 24.3; N= 132) et chez les symptomatiques (centre UeS: Ct= 22.7, N=237) infectés par le SARS-Cov-2, globalement ou stratifiés selon le statut vaccinal. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les individus complètement vaccinés (UeS: Ct=23.1 N= 171; HYT: Ct=25.5, N=125) et les non vaccinés (UeS: 23.4 N= 198; HYT: 25.4 N= 375). Au total, 69 personnes entièrement vaccinées présentaient des valeurs de Ct <20. Parmi eux, 24 étaient asymptomatiques au moment du test.

Une étude nord-américaine menée sur 719 prélèvements positifs (90 % de variant Delta) collectés entre le 29 juin et 31 juillet 2021 (43 % de personnes complètement vaccinées), n'a **pas révélé de différences entre les charges virales des personnes vaccinées et celles des personnes non vaccinées au moment du diagnostic** (59). Les prélèvements des sujets ayant un Ct < 25 ont été mis en culture (N = 55) pour mesurer la contagiosité *in vitro*. De nouveau, aucune différence n'a été constatée entre les personnes vaccinées et non vaccinées (respectivement 95 % et 88 % de cultures positives). Les auteurs précisent que le seuil de Ct < 25 a été choisi parce que, dans des études antérieures portant sur les variants ayant précédé Delta, cette valeur semblait corrélée à une plus forte probabilité de trouver des particules infectantes.

Dans une autre étude nord-américaine, 2 785 prélèvements ont été examinés (88 % de variant Delta) (60). Concernant les patients infectés par Delta, les Ct mesurés au moment du diagnostic n'étaient **pas différents chez les personnes vaccinées et non vaccinées**. Parmi les tests positifs pour Delta, 63 isolats issus de personnes non vaccinées et 27 provenant de sujets vaccinés ont été inoculés à des cultures cellulaires. Comme dans l'étude précédente, aucune différence n'a été mise en évidence concernant le pourcentage de cultures positives chez les personnes vaccinées ou non (respectivement 70 et 68 % d'isolats contaminants). Dans les deux populations, les isolats contaminants avaient des Ct significativement plus faibles que les isolats non contaminants. De manière intéressante, **chez les personnes vaccinées, la probabilité d'avoir un isolat contaminant était inversement proportionnelle au taux d'IgG spécifiques dans les voies supérieures, soulignant l'impact de la réponse immunitaire muqueuse**.

Enfin, l'étude de Shamier *et al.* (61) a concerné la contagiosité *in vitro* de prélèvements issus de 161 professionnels de santé vaccinés et infectés par le variant Delta (pour 91 % d'entre eux), qui ont été comparés à celle de prélèvements provenant de professionnels de santé « historiques » infectés par D614G mais non vaccinés. Les Ct au moment du diagnostic n'étaient pas différents entre patients vaccinés ou non. **Mais à Ct identique, la probabilité d'isoler du virus infectieux était significativement plus faible ($p = 0,002$) chez les soignants vaccinés infectés par Delta (69 % des cas) que chez les soignants non vaccinés (85 % des cas)**. Mais ces derniers avaient été infectés par le variant D614G, moins virulent que Delta. Néanmoins, pour obtenir une même probabilité d'infection *in vitro*, il a été nécessaire, dans cette étude, d'inoculer 10 fois plus d'isolats de patients vaccinés, malgré la plus grande virulence de Delta. Dans cette étude, les variations de Ct observées chez les personnes vaccinées n'étaient pas corrélées à l'ancienneté de la vaccination.

3.4.3. Impact de la primovaccination sur la cinétique virale du variant Delta : un raccourcissement de l'excrétion virale

Dans l'étude de Shamier *et al.* citée précédemment (61), les auteurs ont suivi la dynamique du Ct au cours des jours suivant le diagnostic chez les **personnes vaccinées symptomatiques** (donc susceptibles d'avoir les charges virales les plus élevées). Chez celles-ci, **la charge virale atteignait sa valeur maximale 3 jours après le début des symptômes** et diminuait par la suite.

L'étude de Chia *et al.* a évalué la dynamique de la charge virale chez des personnes vaccinées (ou non), infectées par Delta (62). Dans ce travail, les Ct ont été mesurés jour après jour chez 218 sujets infectés par le variant Delta (71 complètement vaccinés, 130 non vaccinés, 17 partiellement vaccinés). Au moment du diagnostic, la charge virale était la même chez les patients vaccinés ou non. Mais, **dès le 6^e jour post-diagnostic, elle était significativement inférieure chez les personnes vaccinées** : le seuil Ct = 30 était franchi le 9^e jour chez les patients vaccinés et le 15^e jour chez les personnes non vaccinées. Au 8^e jour, la charge virale des sujets vaccinés était **64 fois inférieure** à celle des non vaccinés. Cette différence persistait en excluant les personnes asymptomatiques (charge virale plus faible) de l'analyse. À noter, une forte différence d'âge existait entre les deux groupes : les vaccinés avaient un âge médian de 56 ans, contre 40 ans pour les non vaccinés, ce qui renforce l'idée que **la vaccination réduit la charge virale en cas d'infection préthérapeutique** (la charge virale moyenne augmentant avec l'âge).

3.4.4. Impact d'une injection de rappel sur la charge virale : données israéliennes encourageantes

Des données ont été publiées (63) évaluant la charge virale chez plus de 11 000 personnes infectées récemment en Israël où le variant Delta est prédominant. Elles montrent que **les personnes complètement vaccinées depuis 2 mois ou moins présentent une charge virale 15 fois (avec un IC à 95% [4-53]) inférieure à celle des personnes non vaccinées**. Cette différence de charge virale entre vaccinés et non vaccinés, s'estompe dans le temps, et n'est plus retrouvée 6 mois ou plus après la vaccination. Malgré un recul encore limité (seules 245 infections sont survenues chez des personnes ayant reçu une dose de rappel), l'administration d'une dose de rappel est associée à une diminution statistiquement significative de la charge virale en comparaison à celle des personnes primovaccinées qui n'avaient pas reçu leur dose de rappel, suggérant ainsi que l'administration d'un rappel diminuerait la contagiosité des personnes développant une infection par le SARS-CoV-2 (variant Delta).

Conclusion

Si les données restent discordantes quant à l'impact de la vaccination sur la charge virale d'une infection survenue chez des personnes primovaccinées comparativement à des personnes non vaccinées, il semble que dans le cas où une différence de charge virale est mise en évidence, plus le délai depuis la primovaccination augmente, plus elle s'estompe dans le temps.

Il apparaît également que la vaccination se traduirait par 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.

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.

3.5. Efficacité des schémas de vaccination hétérologues

L'indication d'une injection de rappel nécessite d'évaluer s'il est nécessaire de recourir à des plateformes vaccinales différentes de celles utilisées en primovaccination.

Les résultats d'immunogénicité obtenus dans différentes études (64-67) évaluant une primovaccination réalisée selon un schéma hétérologue suggèrent que l'administration de Comirnaty à des personnes ayant reçu une première dose de Vaxzevria induit une réponse humorale et cellulaire comparable au schéma homologue avec Comirnaty, voire supérieure au schéma homologue avec Vaxzevria (68).

Les premiers résultats de réactogénicité dans une étude anglaise (69) rapportent une fréquence plus élevée de réactions systémiques observées après le schéma hétérologue avec Vaxzevria en première dose et Comirnaty en seconde dose (résolutives en 48h et accompagnées d'un recours plus fréquent au paracétamol) comparativement aux schémas homologues. La réactogénicité de ce schéma hétérologue était rapportée comparable à celle du schéma homologue avec Comirnaty dans une autre étude allemande (65).

L'étude de Gross *et al.* confirme que le schéma vaccinal hétérologue Vaxzevria (prime)/Comirnaty (boost) n'est pas associé à des événements indésirables graves, et qu'il entraîne une puissante réponse humorale (6 à 11 jours après la 2^{de} dose par Comirnaty, des IgG sont détectés chez 100% des sujets et des IgA à 92% chez 25 participants) associée à une réactivité des lymphocytes T (70). Les variants Alpha et Delta sont puissamment neutralisés par les anticorps des sujets vaccinés (même si on observe une diminution de la neutralisation vis-à-vis du Bêta comparativement à la neutralisation de l'Alpha). Ces résultats suggèrent que ce schéma de vaccination hétérologue est au moins aussi immunogène et protecteur que les vaccinations homologues.

L'étude de Behrens *et al.* (71) confirme le pouvoir neutralisant des anticorps induit par le schéma vaccinal hétérologue Vaxzevria (prime)/Comirnaty (boost) : tous les individus vaccinés (n=11) ont obtenu au moins NT 50 = 25 contre tous les variants, y compris le variant delta (NT 50 à 100 chez 85 % des vaccinés). Bien que l'analyse statistique sur ce faible effectif ne tienne pas compte des facteurs de confusion potentiels, l'inhibition des variants, y compris du Delta, soutient le concept de ce schéma hétérologue. Les auteurs concluent que ces données soutiennent également une vaccination de rappel hétérologue des individus avec une vaccination par Vaxzevria homologue terminée, une fois que l'immunité humorale diminue et que les patients deviendraient sensibles à l'infection.

Il est à noter que d'autres plateformes vaccinales prochainement disponibles (vaccin protéique) pourraient potentiellement être utilisées dans les stratégies de prime boost hétérologue (72).

L'innocuité (que ce soit en termes de réactogénicité ou de tolérance à plus long terme) et l'immunogénicité d'une injection de rappel selon un schéma hétérologue restent cependant à évaluer dans des populations spécifiques (plus âgées, fragiles).

Les résultats attendus de l'étude COV-Boost²⁹ permettront d'évaluer quels vaccins contre la Covid-19 seront les plus efficaces en tant que vaccination de rappel. Les huit vaccins de cet essai sont :

- ChadOx1 nCoV-19 (également connu sous le nom d'AZD1222, développé à Oxford et fabriqué par AstraZeneca),
- BNT162b2 (fabriqué par Pfizer BioNTech),
- mRNA-1273 (fabriqué par Moderna),
- NVX-CoV2373 (fabriqué par Novavax),
- VLA2001 (fabriqué par Valneva),
- CVnCoV (fabriqué par Curevac),
- Ad26.COVS.S (Janssen)
- et le vaccin contre le méningocoque ACWY pour témoin

A noter que les vaccins Novavax, Valneva et Pfizer/BioNTech COVID-19 sont évalués également en demi-dose.

²⁹ <https://www.covboost.org.uk/protocol>

4. Données cliniques et observées en vie réelle relatives à un rappel par le vaccin Comirnaty

4.1. Essais cliniques réalisés dans le cadre de l'évaluation d'une dose de rappel par le vaccin Comirnaty

Le développement du vaccin Comirnaty par Pfizer/BioNTech a reposé essentiellement sur une étude pivotale de phase 1/2/3 (C4591001 / [NCT04368728](#)), toujours en cours de réalisation, randomisée versus placebo, débutée aux Etats-Unis (Phase 1/2), puis étendue à différents sites aux Etats-Unis, en Argentine, au Brésil, en Turquie, en Allemagne et en Afrique du sud) (Phase 2/3) et incluant 43 448 participants afin d'évaluer dans différentes sous-populations la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité vaccinale.

L'évaluation d'une dose de rappel par COMIRNATY (30µg) a été réalisée dans différentes sous-populations de l'étude C4591001, d'une part chez des sujets ayant participé à la phase 1 environ 6 à 12 mois après l'administration de la seconde dose de COMIRNATY, et d'autre part chez des sujets ayant été inclus lors de la phase 3.

Seules des données d'immunogénicité et de tolérance relatives à l'administration d'une 3^{ème} dose de COMIRNATY sont fournies. Aucune donnée d'efficacité n'est disponible. La date arrêtée pour le recueil des données est le 7 juin 2021. Le tableau suivant reprend les principaux éléments de la méthodologie globale de l'étude pivotale C4591001 (en figurant en gras ce qui est relatif à l'évaluation d'une dose de rappel).

Tableau 7. Méthodologie de l'étude pivotale C4591001

Référence	A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against Covid-19 in Healthy Individuals6 / NCT04368728 (phase 1/2/3)
Type d'étude	Essai de phase 1/2/3, randomisé, multicentrique, contrôlé contre placebo, avec observateur en aveugle.
Objectifs principaux de l'étude	Evaluer l'efficacité vaccinale de COMIRNATY contre la COVID-19 confirmée, 7 jours après l'administration de la 2nde dose chez des sujets naïfs de la COVID-19 avant la vaccination Evaluer l'efficacité vaccinale de COMIRNATY contre la COVID-19 confirmée, 7 jours après l'administration de la 2nde dose chez des sujets naïfs ou non de la COVID-19 avant la vaccination Définir le profil de tolérance chez les 360 premiers sujets randomisés (phase 2) Définir le profil de tolérance de COMIRNATY chez tous les sujets randomisés en phase 2/3 Définir le profil de tolérance de COMIRNATY chez les sujets âgés de 12 à 15 ans inclus dans la phase 3 Définir le profil de tolérance de BNT 162b2SA à la suite de l'administration d'une ou deux doses chez des sujets naïfs de vaccination par COMIRNATY et chez des sujets précédemment vaccinés par COMIRNATY Définir le profil de tolérance d'une 3ème dose de COMIRNATY chez des sujets précédemment vaccinés par COMIRNATY, Démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire dirigée contre la souche de référence d'une troisième dose de COMIRNATY à la réponse observée après 2 doses de COMIRNATY chez des sujets précédemment vaccinés par COMIRNATY Démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire dirigée contre la souche SA d'une dose de BNT 162b2SA à la réponse immunitaire dirigée contre la souche historique observée après 2 doses de COMIRNATY chez des sujets précédemment vaccinés par COMIRNATY Démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire dirigée contre souche SA après deux doses de BNT 162b2SA à la réponse immunitaire dirigée contre la souche historique observée après 2 doses de COMIRNATY chez des sujets sans antécédent de vaccination par COMIRNATY
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1er patient inclus) : 29 avril (phase 1), 27 juillet 2020 (phase 3), 31 mars 2021 (dose de rappel). Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 24 Août (phase 1 immunogénicité et tolérance 1 mois après la seconde dose), 14 novembre 2020 (phase 2/3, données de tolérance chez les sujets de plus de 16 ans, étude toujours en cours), 13 mars 2021 (phase 3, données chez les sujets âgés de 12 à 25 ans), 17 juin 2021 (phase 3, dose de rappel). Etude de phase 1/2 conduite aux Etats-Unis. Etude de phase 3 conduite dans 152 centres dans 6 pays (Etats-Unis, Allemagne, Turquie, Afrique du Sud, Brésil, Argentine), les sujets âgés de 12 à 15 ans étaient tous originaires des Etats-Unis ; l'étude sur la dose de rappel a été réalisée aux Etats-Unis. La durée de suivi de l'étude prévue est de 26 mois, cette durée pourra être inférieure pour les sujets ayant participé à la phase I et non évalués au cours de la phase 2/3.
Principaux critères d'inclusion	Sujets âgés de 18 à 55 ans inclus et de 65 à 85 ans inclus (phase 1), ou de 12 ans et plus (phase 2/3) au moment de la randomisation (les sujets de moins de 18 ans ont été inclus à la suite d'un amendement au protocole et n'ont donc pas été inclus lors de la phase 2). Les sujets de moins de 18 ans ne pouvaient pas être inclus dans l'étude dans l'Union Européenne, Les sujets en bonne santé présentant une maladie stable préexistante, définie comme une maladie ne nécessitant aucun changement significatif de traitement ou d'hospitalisation pour une aggravation de la maladie dans les 6 semaines précédant l'inclusion, pouvaient être inclus. Pour que l'étude de phase 3, l'inclusion de sujets avec une infection chronique stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'hépatite B (VHB) était possible. Phase 2/3 uniquement : sujets qui, selon l'investigateur, présentaient un risque plus élevé de contracter la COVID-19 (par exemple : utilisation des transports en commun, travailleurs essentiels de première ligne...), Pour l'étude sur la dose de rappel avec COMIRNATY 30 µg ou avec BNT 162b2SA et de la protection hétérologue contre les variants préoccupants : sujets âgés de 18 à 55 ans au moment de la nouvelle randomisation, ayant un prélèvement sanguin lors de la visite 3 (1 mois après la primovaccination par COMIRNATY), la visite ayant eu lieu dans l'intervalle de temps prévu au protocole,

	Pour l'étude sur la dose de rappel avec COMIRNATY à une dose de 5 ou 10 µg : sujets âgés de 18 ans et plus, Pour l'étude les sujets non précédemment vaccinés par COMIRNATY et devant recevoir 2 doses de BNT 162b2SA: sujets âgés de 18 à 55 ans.
Principaux critères de non-inclusion	Maladie psychiatrique incluant un comportement/des idéations suicidaire(s) récent (au cours de l'année précédente), Antécédent de réaction indésirable grave reliée à l'administration d'un vaccin et/ou réaction allergique grave (par exemple, anaphylaxie) à un des composant de l'étude, Prise de médicaments destinés à prévenir la COVID-19, Femmes enceintes ou allaitantes, Immunodéficience connue ou suspectée ou traitement immunosuppresseur, Diathèse hémorragique ou état hémorragique qui contre-indiquerait l'injection intramusculaire, Antécédent de vaccination pour le SARS-CoV-2, Prise de traitement immunosuppresseur, incluant les corticoïdes systémiques, Administration d'un produit sanguin, y compris des immunoglobulines, dans les 60 jours précédant la première administration du vaccin au cours de l'étude.
Schéma de l'étude	Pour la phase 1, pour chaque candidat vaccin (randomisation 4:1 placebo) : Groupe faible dose (n=15) / dose intermédiaire (n=15) / Groupe dose élevée (n=15) Comité d'évaluation (tolérance après la 1ère dose) avant de procéder à l'administration de la 2^{ème} dose Comité d'évaluation : choix d'un seul candidat pour la Phase 2/3 (immunogénicité et tolérance après les doses 1 et 2) (1:1 randomisation:placebo) avec BNT162b2 30 µg ou placebo 2 doses (n~21,999 par groupe, total n~43.998) La phase 2 incluait les 360 premiers sujets inclus pour analyser l'immunogénicité 1 mois après la 2ème dose et la tolérance 7 jours après la 2ème dose (ces sujets étaient également inclus dans les analyses de la phase 3). Stratification par âge (phase 2 : 18-55 et >55-85 ans, phase 3 :12-15 ans, 16-55 ans, ou >55 ans). Un suivi jusqu'à 24 mois après la 2e dose est prévu dans le protocole (visites de suivi à 1, 6, 12 et 24 mois après la dose2).
Traitements étudiés	Phase 1 : sujets divisés en deux groupes d'âge : 18 à 55 ans et 65 à 85 ans. Des doses de 10 µg, 20 µg, ou 30 µg de BNT162b1 ou BNT162b2/Comirnaty (ou placebo, randomisation 4:1) dans chaque groupe d'âge, avec un schéma vaccinal de deux doses espacées de 19 à 23 jours. Un groupe de sujets de 18 à 55 ans recevaient 100-µg de BNT162b1 ou de placebo. Le BNT162b2 (Comirnaty) à la dose de 30 µg a été sélectionné à la fin des essais de phase 1. Au cours de la phase 2/3, les sujets étaient randomisés (1 :1) et recevaient le candidat vaccin BNT162b2 à la dose de 30 µg, COMIRNATY® ou un placebo, avec un schéma vaccinal de deux doses espacées de 21 jours. Pour l'étude de la dose de rappel, les sujets étaient rerandomisés avec un rapport 1 :1, pour recevoir une troisième dose de COMIRNATY ou BNT 162b2SA à la dose de 30 µg, 5 à 7 mois après la seconde dose de COMIRNATY. Une quatrième dose de BNT 162b2SA pouvait être administrée après un intervalle de 28 à 35 jours. Un sous-groupe de sujets pouvait recevoir une dose de rappel (3ème dose) de COMIRNATY à une dose plus faible de 5 ou 10 µg. Afin d'évaluer une potentielle protection homologue et hétérologue contre les variants d'intérêt, une nouvelle cohorte de sujets sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 et sans antécédant de vaccination par COMIRNATY était incluse dans l'étude. Chez ces sujets, BNT 162b2SA à la dose de 30 µg était administré en deux doses espacées de 21 jours
Critère de jugement principal	Phase 2/3 : Incidence de cas confirmé de la Covid-19 pour 1000 personnes-années, à compter du 7ème jour suivant l'administration de la 2ème dose de vaccin, chez des sujets sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique, Incidence de cas confirmé de la Covid-19 pour 1000 personnes-années, à compter du 7ème jour suivant l'administration de la 2ème dose de vaccin, chez des sujets avec et sans infection antérieure par la Covid-19, attestée par dosage sérologique ou virologique. Montrer la non-infériorité de la réponse immunitaire chez des sujets sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, attestée par dosage sérologique ou virologique, et précédemment vaccinés par COMIRNATY, d'une troisième dose de COMIRNATY comparativement à deux doses de COMIRNATY d'après les titres en anticorps neutralisants SARS-CoV-2 dirigés contre la souche historique, Montrer la non-infériorité de la réponse immunitaire chez des sujets sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, attestée par dosage sérologique ou virologique, et précédemment vaccinés par COMIRNATY, dirigée contre la souche Sud- Africaine (SA) après l'administration d'une dose de BNT 162b2SA, comparativement à la réponse immunitaire dirigée contre la souche historique après deux doses de COMIRNATY, d'après les titres en anticorps neutralisants SARS-CoV-2 dirigés contre la souche historique et la souche SA (non décrit, ces données seront disponibles ultérieurement), Montrer la non-infériorité de la réponse immunitaire chez des sujets sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, attestée par dosage sérologique ou virologique, et non précédemment vaccinés par COMIRNATY, dirigée contre la souche Sud- Africaine (SA) après l'administration de deux dose de BNT 162b2SA, comparativement à la réponse

	immunitaire dirigée contre la souche historique après deux doses de COMIRNATY, d'après les titres en anticorps neutralisants SARS-CoV-2 dirigés contre la souche historique et la souche SA (<i>non décrit, ces données seront disponibles ultérieurement</i>).
Critères de jugement secondaires	Incidence de cas confirmés de la COVID-19 pour 1000 personnes-années, à compter du 14^{ème} jour suivant l'administration de la 2^{ème} dose de vaccin, chez des sujets avec et sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique (précédemment rapporté dans le rapport du 3 décembre 2020), Incidence de cas confirmés graves de COVID-19 pour 1000 personnes-années, à compter des 7^{ème} et 14^{ème} jour suivant l'administration de la 2^{ème} dose de vaccin, chez des sujets avec et sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique (précédemment rapporté dans les rapports du 3 décembre 2020 et du 14 avril 2021), Montrer la non-infériorité de la réponse immunitaire chez des sujets sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, attestée par dosage sérologique ou virologique, et précédemment vaccinés par COMIRNATY, dirigée contre la souche SA après l'administration de trois doses de COMIRNATY, comparativement à la réponse immunitaire dirigée contre la souche historique après deux doses de COMIRNATY, d'après les titres en anticorps neutralisants SARS-CoV-2 dirigés contre la souche historique et la souche SA, chez les mêmes individus
Définition des cas de COVID-19	Un cas de COVID-19 confirmé était défini par la présence d'au moins un des symptômes suivants de SARS-CoV-2 et une PCR positive dans les 4 jours précédents ou suivants, la période symptomatique : fièvre, survenue d'une nouvelle/augmentation d'une toux, nouvel essoufflement ou essoufflement accru, frissons, nouvelles douleurs musculaires ou augmentation des douleurs, perte soudaine de l'odorat ou du goût, mal de gorge, diarrhée, vomissement, (pour l'analyse d'un critère secondaire les symptômes suivants ont été ajoutés, conformément aux symptômes définis par le CDC : fatigue, céphalée, congestion nasale/rhinorrhée ou nausée.) Un cas de COVID-19 confirmé grave était défini par la présence d'un cas de COVID-19 confirmé et la présence d'au moins un des symptômes suivants : - Signes cliniques au repos indiquant une maladie systémique grave (fréquence respiratoire ≥ 30 respirations par minute, fréquence cardiaque ≥ 125 battements par minute, SpO2 $\leq 93\%$ au niveau de la mer, ou PaO2/FiO2 < 300 mm Hg) - Insuffisance respiratoire (définie comme nécessitant un débit d'oxygène élevé, une ventilation non invasive, une ventilation mécanique ou une technique de circulation extra-corporelle) ; - Etat de choc (PAS < 90 mm Hg, PAD < 60 mm Hg, ou nécessitant des vasopresseurs) ; - Dysfonctionnement rénal, hépatique ou neurologique aigu significatif ; - Admission dans une unité de soins intensifs ; - Décès. Par ailleurs, les sujets asymptomatiques avec une séroconversion positive au SARS-CoV-2 sans symptômes comprenaient les sujets ayant une test sérologique positif alors qu'ils disposaient précédemment d'un test sérologique négatif.
Taille de l'échantillon	Afin d'évaluer l'effet d'une dose de rappel, et d'une potentielle protection hétérologue contre les variants préoccupants, 300 sujets ont été inclus dans 3 groupes (sujets précédemment vaccinés par COMIRNATY recevant une 3^{ème} dose de COMIRNATY (groupe 1) ou une dose de BNT 162b2SA (groupe 2), et sujets sans antécédant de vaccination pour le SARS-CoV-2 recevant 2 doses de BNT 162b2SA (groupe 3)). En estimant, un taux de 20% de données non évaluables, environ 240 sujets par groupe contribueraient à l'évaluation de l'immunogénicité. La non-infériorité de la réponse immunitaire de la dose de rappel et d'une protection contre les variants préoccupants était basée sur le GMR (Ratio de Moyenne géométrique des titres en anticorps neutralisants SARS-CoV-2). Il a été estimé qu'un échantillon de 240 sujets évaluables par groupe, permettrait de déclarer une non-infériorité avec une puissance de 99.9% (limite inférieure de l'IC97.5% du GMR > 0.5). La non-infériorité de la réponse immunitaire de la dose de rappel et d'une protection contre les variants préoccupants était également basée sur la réponse sérologique. Il a été estimé qu'un échantillon de 240 sujets évaluables par groupe, permettrait de déclarer une non-infériorité avec une puissance de 89.7% (limite inférieure de l'IC97.5% de la différence $> -10\%$).
Méthode d'analyse des résultats	Dans la phase 2/3, l'efficacité vaccinale était définie ainsi : $EV = 100 \times (1 - RTI)$. Le RTI est le ratio des taux d'incidence de premier cas COVID-19 confirmés dans le groupe COMIRNATY® et dans le groupe placebo. L'évaluation de l'EV est basée sur les probabilités postérieures d'EV1 $> 30\%$ et EV2 $> 30\%$. EV1 représente l'EV prophylactique de COMIRNATY® contre les cas de COVID-19 confirmés chez les participants sans preuve d'infection avant la vaccination, et EV2 représente l'EV prophylactique de COMIRNATY® contre les cas de COVID-19 confirmés chez tous les sujets après la vaccination. Pour les sujets ayant plusieurs cas confirmés, seul le premier cas contribuait au calcul de l'EV pour chaque hypothèse. EV1 et EV2 sont évaluées de manière séquentielle pour limiter l'erreur globale de type 1 à 2,5%. L'EV est démontrée s'il y a suffisamment de preuves (probabilité postérieure) que l'EV soit $> 30\%$, ou qu'EV1 et EV2 soient toutes deux $> 30\%$. L'évaluation pour l'analyse principale est basée sur une probabilité postérieure en utilisant un modèle bayésien.

L'erreur de type 1 a été fixée à 2,5%, pour l'analyse des critères principaux et secondaires. La non-infériorité de la réponse immunitaire chez les sujets âgés de 12 à 15 ans comparativement aux sujets âgés de 16 à 25 ans est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% des MGR (Moyennes géométriques des rapports des MGT) > 0,67.

La non-infériorité de la dose de rappel était évaluée sur la base :

- Des GMR : la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance 97,5% des GMR >0,67 et l'estimation ponctuelle des GMR ≥0,8,
- De la différence des pourcentages de sujets ayant une réponse sérologique (une réponse sérologique étant considérée comme une augmentation ≥4 par rapport à l'inclusion des titres en anticorps neutralisants) pour la souche historique : la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence des pourcentages >-10%.

Population d'analyse

- population d'immunogénicité évaluable dose 1 (ou 2) : sujets randomisés ayant reçu 1 dose de (ou 2) vaccin, et ayant au moins un résultat d'immunogénicité disponible après la dose 1 (ou dose 2), et sans déviation majeure au protocole.

- **population d'immunogénicité évaluable dose de rappel, dose 3 : sujets randomisés ayant reçu 2 doses de COMIRNATY, recevant une 3ème dose de COMIRNATY ou de BNT 162b2SA, et ayant au moins un résultat d'immunogénicité disponible après la dose 3 entre le 28ème et le 42ème jour, et sans déviation majeure au protocole.**

- population d'efficacité totale : 1- sujets randomisés, ayant reçu au moins une dose de vaccination. 2- sujets randomisés, ayant reçu les deux doses de vaccination.

- population d'efficacité évaluable : sujets randomisés, ayant reçu toutes les doses prévues conformément au protocole en fonction de leur groupe de traitement, et sans violation majeure au protocole, utilisée pour évaluer l'ensemble des critères principaux de la phase 2/3

- population de tolérance : sujets ayant reçu au moins une administration de solution saline ou de candidat vaccin.

L'analyse des critères secondaires a été réalisée dans la population d'efficacité totale et la population d'efficacité évaluable.

Les données des sujets atteints du VIH sont incluses dans les caractéristiques démographiques détaillées ci-après mais n'ont pas été incluses pour l'analyse d'efficacité et de tolérance.

4.2. Données d'immunogénicité relatives à un rappel par le vaccin Comirnaty

Les données d'immunogénicité disponibles sont des données d'immuno-bridging³⁰ : elles consistent à démontrer que la réponse immunitaire observée 1 mois après l'administration d'un rappel (3^{ème} dose) par le vaccin Comirnaty chez des sujets de 16 ans et plus (sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2), n'est pas inférieure à celle qui était observée chez les mêmes sujets 1 mois après l'administration de la seconde dose. Cette réponse immunitaire est analysée en termes de titres en anticorps neutralisant de la souche historique du SARS-CoV-2.

Population d'analyse de l'immunogénicité

Après exclusion de différents sujets (déviation au protocole, données d'immunogénicité non disponibles entre 28 et 42 jours après le rappel), la population dont les données d'immunogénicité étaient évaluables était composée de 268 sujets. Ont été également exclus les sujets qui n'avaient pas de preuve sérologique ou virologique d'une absence d'antécédent d'infection au SARS-CoV-2 (anticorps anti-N négatifs, tests par RT-PCR sur prélèvement nasal négatifs avant chaque vaccination et à chaque visite à 1 mois après vaccination), portant à 234/306 (75%) sujets la population d'analyse de l'immunogénicité.

Rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps neutralisants du SARS-CoV-2

Le ratio de la moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants à 1 mois après la 3^{ème} dose sur celle à 1 mois après la 2^{ème} dose était de 3,29 avec un IC à 97,5 % [2,76 ; 3,91], ce qui répondait au critère de non-infériorité prédéfini de la limite de non-infériorité acceptable, à savoir un ratio fixé à 1,5 (avec une borne inférieure pour le ratio des MGT supérieure à 0,67) et une estimation du ratio des MGT $\geq 0,8$. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% des MGT est supérieure à 1, ce qui indique une supériorité statistique de la réponse immunitaire observée après la 3^{ème} dose de Comirnaty comparativement à celle observée après la 2^{ème} dose.

Tableau 8. Ratio de la moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants à 1 mois après la 3^{ème} dose sur celle à 1 mois après la 2^{ème} dose

		MGT 1 mois après la dose 3 (D3)	MGT 1 mois après la dose 2 (D2)	Ratio (IC à 95%)=MGT post D3 /GMT post D2
Population d'analyse	N	(IC à 95%)	(IC à 95%)	(IC à 95%)
Données d'immunogénicité évaluables sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2	210	2476,4 (2210,1-2774,9)	753,7 (658,2- 863,1)	3,29 (2,76-3,91)

³⁰ Les études d'« immunobridging » sont conçues pour démontrer une immunogénicité équivalente, c'est-à-dire exclure une différence cliniquement significative de la réponse immunitaire entre la population chez laquelle l'efficacité a été démontrée et la population à laquelle ces résultats d'efficacité sont extrapolés.

Différence entre les pourcentages des sujets ayant une réponse sérologique contre la souche historique à 1 mois après le rappel et ceux à 1 mois après la seconde dose

Une proportion très élevée de sujets présentait une multiplication par un facteur ≥ 4 du titre des anticorps neutralisants du SARS-CoV-2, 1 mois après la 3^{ème} dose de vaccination (99,5%), comparativement à 98% chez les sujets 1 mois après l'administration de la 2^{ème} dose. La différence des pourcentages de sujets ayant une réponse sérologique contre la souche historique était de 1,5% avec un IC à 97,5% [-0,7 ; 3,7], la non-infériorité étant démontrée puisque la borne inférieure de l'IC à 97,5% de la différence des pourcentages préalablement établie devait être supérieure à -10%.

Tableau 9. Nombre de sujets ayant une multiplication par un facteur ≥ 4 des titres en anticorps neutralisants SARS-CoV-2 (neutralisation de 50%) dirigés contre la souche historique, 1 mois après la 3^{ème} dose de vaccination, comparativement à 1 mois après la seconde dose

		≥ 4 fois entre pré-Dose 1 jusqu'à 1 mois après la Dose 2	≥ 4 fois entre pré-Dose 1 jusqu'à 1 mois après la Dose 3	Différence entre les réponses sérologique entre 1 mois après la Dose 3 et 1 mois après la Dose 2
Population d'analyse	N	n (%)	n (%)	Différence % (IC à 95%)
Données d'immunogénicité évaluables sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2	198	194 (98,0)	197 (99,5)	1,5 (-0,7- 3,7)

Titres en anticorps neutralisants la souche historique

La MGT en anticorps neutralisants dirigés contre la souche historique, 1 mois après l'administration de la 3^{ème} dose de Comirnaty, augmentait de manière substantielle comparativement à la MGT observée le jour de l'administration de cette dose de rappel.

Entre l'inclusion (avant l'administration de la 1^{ère} dose) et 1 mois après la 2^{nde} dose, la MGT variait de 10,4 avec un IC à 95% [10,0 ; 10,9] à 762 avec un IC à 95% [663,3 ; 8755]. Le délai médian d'administration entre la 2^{ème} et la 3^{ème} dose était de 6,8 mois. On observait une baisse de la MGT avant l'administration de la dose de rappel : la MGT était de 136,2 avec un IC à 95% [121,5 ; 152,6], soit une réduction d'un facteur de 5,59 par rapport à la MGT observée 1 mois après l'administration de la 2^{nde} dose.

A la suite de l'administration de la dose de rappel, la MGT augmentait 7 jours après à 1418,7 avec un IC à 95% [1263,3 ; 1593,3]. Un mois après l'administration de la dose de rappel, la MGT était de 2374,2 avec un IC à 95% [2134,1 ; 2641,3], soit une augmentation d'un facteur 17,4 comparativement à la MGT observée le jour de l'administration de la dose de rappel.

Figure 9. Moyennes géométriques des titres en anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 (neutralisation de 50%) dirigés contre la souche historique chez les sujets sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après l'administration de la 3^{ème} dose



Titres en anticorps neutralisants du variant Delta

Les données relatives à l'administration d'une 3^{ème} dose de Comirnaty administrée 7,9 à 8,8 mois après la primovaccination chez 11 sujets âgés de 18 à 55 ans et 12 sujets âgés de 65 à 85 ans ayant préalablement été inclus dans l'essai de phase 1 ont été publiées (73).

A la suite de l'administration de deux doses de Comirnaty, il est observé une diminution de la MGT en anticorps neutralisants au cours du temps (entre le 7^{ème} jour suivant l'administration de la 2^{ème} dose de Comirnaty et avant l'administration de la 3^{ème} dose, environ 8 mois après).

Les titres en anticorps neutralisants dirigés contre le variant Delta étaient légèrement inférieurs à ceux contre la souche historique que ce soit chez les 18-55 ans ou les 65-85 ans. Leurs cinétiques respectives suivaient dans la même proportion, une augmentation entre 1 mois après la 2^{ème} dose et 1 mois après la 3^{ème} dose (d'un facteur 5 chez les sujets âgés de 18 à 55 ans et d'un facteur 7 chez les sujets âgés de 65 à 85 ans) (cf. Annexe 1).

Tableau 10. Analyse exploratoire des Moyennes géométriques en anticorps (MGT) en fonction des souches virales

		18-55 ans* Phase 1 (n=11)	65-85 ans* Phase 1 (n=12)
		MGT (IC à 95%)	MGT (IC à 95%)
Souche historique (USA_WA1/2020)	1 Mois post-Dose 2	310.1 (203.3-473.0)	195.8 (114.7-334.4)
	1 Mois post-Dose 3	1546.4 (896.-2666.0)	1612.7 (875.5-2970.8°)
Variant Delta	1 Mois post-Dose 2	241.0 (180.1-322.4)	123.4 (70.2-216.9)
	1 Mois post-Dose 3	1321.0 (698.5-2498.3)	1478.9 (734.9-2975.8)

*population ayant reçu une 3^{ème} dose dont les données d'immunogénicité étaient disponibles

Titres en anticorps neutralisants du variant Bêta

La publication de Falsey *et al.* (73) rapporte des données complémentaires quant aux anticorps neutralisants dirigés contre le variant Bêta chez ces mêmes sujets ayant préalablement été inclus dans l'essai de phase 1 (11 sujets âgés de 18 à 55 ans et 12 sujets âgés de 65 à 85 ans). Les titres en anticorps neutralisants dirigés contre le variant Bêta étaient également inférieurs à ceux contre la souche historique que ce soit chez les 18-55 ans ou les 65-85 ans. Après l'administration de la 3^{ème} dose, comparativement à la MGT observée 1 mois après l'administration de la 2^{ème} dose de Comirnaty, la MGT en anticorps neutralisants dirigés contre le variant Bêta augmentait de manière plus importante que la MGT en anticorps neutralisants dirigés contre la souche historique (augmentation d'un facteur 15 chez les sujets âgés de 18 à 55 ans et d'un facteur 20 chez les sujets âgés de 65 à 85 ans).

A noter qu'aucune donnée immunologique n'est disponible spécifiquement chez les sujets ayant reçu un rappel et présentant une comorbidité, ou une obésité.
D'autre part, la réponse cellulaire n'a pas été explorée.

Conclusion sur l'évaluation de l'immunogénicité

Le vaccin Comirnaty, administré en rappel à une dose de 30 µg environ 6 mois (entre 4,8 et 8 mois) après un schéma complet de primovaccination, induit une réponse humorale robuste, d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 à 1 mois après cette 3^{ème} dose, chez des sujets âgés entre 18 et 55 ans sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2.

La réponse humorale induite 1 mois après ce rappel était non inférieure à celle observée chez ces sujets 1 mois après leur 2^{ème} dose.

Les titres en anticorps neutralisants dirigés contre le variant Bêta ou le variant Delta étaient inférieurs à ceux développés contre la souche historique que ce soit chez les sujets âgés de 18-55 ans ou de 65-85 ans.

Une 3^{ème} dose de Comirnaty a entraîné une augmentation de la MGT en anticorps neutralisants comparativement à la MGT observée 1 mois après l'administration de la 2^{ème} dose de Comirnaty, contre la souche historique et de façon plus marquée contre les variants Delta et surtout Bêta.

4.3. Données d'efficacité en vie réelle relatives à un rappel par le vaccin Comirnaty

A défaut de données d'efficacité clinique fournies par les laboratoires Pfizer/BioNTech, ont été rapportées ci-après les données israéliennes disponibles observées en vie réelle, concernant l'administration d'une dose de rappel (3^{ème} dose) du vaccin Comirnaty, débutée le 30 juillet tout d'abord chez les personnes de 60 ans ou plus ayant reçu deux doses de vaccins au moins cinq mois auparavant.

L'étude de Bar-On a évalué la réduction du risque relatif d'infection confirmée et de Covid-19 grave apportée par la dose de rappel (74). Au total, 1 137 804 personnes âgées de 60 ans et plus éligibles à une dose de rappel ont été suivies entre le 30 juillet et le 31 août 2021. Les taux d'infection et de formes sévères de Covid-19 par personne-jour à risque ont été comparés entre des cohortes dynamiques (les sujets passant d'une cohorte "non-boostée" à une cohorte "boostée" 12 jours après l'injection de rappel) à l'aide d'une régression de Poisson, en ajustant les facteurs de confusion possibles. Ainsi, 12 jours ou plus après la dose de rappel, le taux d'infection confirmée était plus faible dans le groupe de rappel que dans le groupe sans rappel d'un facteur de 11,3 (IC à 95% [10,4-12,3]) ; le taux de maladie grave était inférieur d'un facteur de 19,5 (IC à 95% [12,9-29,5]). La cohorte "non-boostée" (4 millions de personnes-jours) a comptabilisé 3 473 cas d'infections confirmées et 330 cas de formes sévères, tandis que la cohorte "boostée" (3,4 millions de personnes-jours) en a comptabilisé respectivement 313 et 32. Dans le cadre d'une analyse de sensibilité secondaire (notamment analyse pondérée, analyse en faisant varier les périodes), le taux d'infection confirmée au moins 12 jours après la vaccination était inférieur au taux après 4 à 6 jours d'un facteur 5,4 (IC à 95% [4,8 -6,1]). Cette étude montre l'efficacité en vie réelle d'une 3^{ème} dose de Comirnaty pour réduire à la fois la transmission et la maladie grave.

Présentation des données d'efficacité en vie réelle concernant l'administration d'une dose de rappel en Israël lors du « Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting - Application for licensure of a booster dose for COMIRNATY (COVID-19 Vaccine, mRNA) » le 17 septembre 2021 - Ministère de la santé israélien (75).

La campagne de rappel a été progressivement étendue dans toutes les tranches d'âge : débutée le 30 juillet chez les sujets de plus de 60 ans, elle a été étendue le 13 août aux plus de 50 ans puis aux plus de 30 ans 1 semaine plus tard et à partir du 29 août aux sujets de plus de 16 ans.

Conclusions sur l'efficacité d'une dose de rappel en vie réelle

Plus de 2,8 millions de doses de rappel ont été effectuées à la date du 13 septembre, avec une couverture vaccinale de 85% chez les plus de 60 ans, de 70% entre 50 et 59 ans, de 60% entre 40 et 49 ans, de plus de 45% entre 30 et 39 ans, de plus de 35% entre 20 et 29 ans et de plus de 30% entre 16 et 19 ans. Une diminution du taux de reproduction a été observée assez rapidement suite à l'extension de l'injection du rappel par Comirnaty dans la population générale : proche de 1,3 au 30 juillet, il atteignait 0,96 le 28 août 2021.

De même, une diminution des cas d'infections confirmés chez les sujets de plus de 60 ans suite à l'injection de rappel par Comirnaty s'est amorcée dès la mi-août, pour atteindre mi-septembre entre 200 et 400 nouveaux cas/jour chez les sujets de plus de 60 ans ayant reçu un rappel vs entre 1100 et 1300 nouveaux cas/jour chez les sujets de plus de 60 ans sans rappel.

Une diminution des cas sévères s'est également amorcée dès la mi-août, pour atteindre mi-septembre une vingtaine de nouveaux cas/jour chez les sujets de plus de 60 ans ayant reçu un rappel (la couverture vaccinale étant alors supérieure à 80% dans cette tranche d'âge) vs entre 40 et 50 nouveaux cas sévères/jour chez les sujets non revaccinés par un rappel.

4.4. Données de tolérance relatives à un rappel par le vaccin Comirnaty

4.4.1. Données cliniques de tolérance d'un rappel par Comirnaty

Dans le rapport transmis par les laboratoires Pfizer/BioNTech du 23 août 2021 (date d'extraction des données au 17 juin 2021) l'évaluation de la tolérance d'une dose de rappel du vaccin COMIRNATY a été menée chez les sujets ayant participé à l'étude clinique C4591001 :

- 11 participants de 18 à 55 ans et 12 de 65 à 85 ans inclus lors de la phase 1, qui ont reçu une dose de rappel de 30 µg de COMIRNATY environ 8 mois après l'administration de la seconde dose de COMIRNATY.
- 306 participants de 18 à 55 ans inclus lors de la phase 3 qui ont reçu une 3^{ème} dose de 30 µg de COMIRNATY environ 6 mois après l'administration de la seconde dose de COMIRNATY

L'étude C4591001 est toujours en cours, afin d'évaluer la tolérance à plus long terme et la persistance de l'efficacité.

Tableau 11. Principales caractéristiques démographiques des sujets ayant reçu l'administration d'une 3ème dose de COMIRNATY.

	Phase 1 18-55ans (N=11) n (%)	Phase 1 65-85ans (N=12) n (%)	Phase 3 18-55 ans (N=306) n (%)
Sexe masculin	2 (18,2)	6 (50)	140 (45,8)
Sexe féminin	9 (81,8)	6 (50)	166 (54,2)
Age moyen en années au moment de la vaccination (ET)	38,3	69,3	41,3
Age médian au moment de la vaccination (années)	39,0	69,0	42,0
Age lors de la vaccination : Min, max (années)	(24,55)	(65,75)	(19, 55)
Co-morbidités ^a	0	0	56 (18,3)
Obésité ^b	0	0	122 (39,9)

a- Sujets ayant 1 ou plusieurs co-morbidités, facteur de risque de COVID-19 grave. Aucun sujet VIH+.

b- Obésité définie par un IMC≥30,0 kg/m²

Parmi les 306 sujets, sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 qui ont eu une administration de la dose de rappel de 30 µg COMIRNATY, la durée médiane entre la 2ème et la 3ème dose était de 6,8 mois (intervalle : 4,8-8 mois). La dose de rappel était administrée entre le 6ème et le 7ème mois chez 49,7% des sujets et moins de 10% des sujets avaient reçu l'administration de la 3ème dose dans un délai inférieur à 6 mois après la seconde dose.

Tableau 12. Moment de l'administration d'une 3ème dose de COMIRNATY.

Délai après la 2ème dose	Phase 1 18-55ans (N=11) n (%)	Phase 1 65-85ans (N=12) n (%)	Phase 3 18-55 ans (N=306) n (%)
< 5 mois	0	0	1 (0,3)
≥ 5 mois - < 6 mois	0	0	28 (9,0)
≥ 6 mois - < 7 mois	0	0	155 (49,7)
≥ 7 mois - ≤ 8 mois	-	-	128 (41,0)
≥ 7 mois - < 8 mois	3 (27,3)	0	-
≥ 8 mois - < 9 mois	8 (72,7)	12 (100)	-
Moyenne (DS)	8,2 (0,27)	8,4 (0,12)	6,8 (0,56)
Médiane	8,2	8,4	6,8
Min, max	7,9 – 8,8	8,2 -8,5	4,8 - 8

Chez les participants inclus en phase 3, la durée médiane de suivi après l'administration de la 3ème dose était de 2,6 mois (intervalle 1,1 à 2,8 mois). La durée médiane de suivi entre la 2ème dose et la date d'extraction des données (17 juin 2021) était de 9,5 mois (intervalle 7,7 à 10,8 mois).

Tableau 13. Durée du suivi après l'administration d'une 3ème dose de COMIRNATY.

Durée du suivi après la dose de rappel	Phase 1 18-55ans (N=11) n (%)	Phase 1 65-85ans (N=12) n (%)	Phase 3 18-55 ans (N=306) n (%)
De la dose de rappel à la date d'arrêt du suivi			
< 2 mois	0	0	1 (0,3)
≥ 2 mois - < 4 mois	11 (100)	12 (100)	305 (99,7)
Moyenne	2,7	2,7	2,7
Médiane	2,6	2,6	2,6
Min, max	2,1 – 2,9	2,6 – 2,8	1,1 -2,8

Date d'arrêt pour la phase 1 : 13 mai 2021

Date d'arrêt pour la phase 3 : 27 juin 2021

Les événements indésirables locaux et systémiques sollicités étaient recueillis via un journal numérique sur une période de 8 jours suivant chaque vaccination (Jour 0 à Jour 7).

Les événements indésirables non sollicités étaient recueillis sur une période d'un mois après la 3ème dose de vaccination.

Les événements indésirables graves peuvent être recueillis pendant 5 à 6 mois après l'administration de la 3ème dose de vaccination.

4.4.1.1. Manifestations locales sollicitées sur 7 jours après chaque injection

Les événements indésirables (EI) locaux sollicités étaient la douleur, la rougeur et le gonflement au point d'injection.

La douleur au point d'injection était l'événement indésirable local sollicité le plus fréquemment rapporté après l'administration de la dose de rappel (83%) parmi les 289 sujets ayant complété leur carnet de surveillance. Sa fréquence est comparable à celle observée après l'administration de la 1ère et 2ème dose dans la même tranche d'âge. L'effectif trop faible chez les sujets de 65 à 85 ans rend toute comparaison difficile.

La plupart des événements rapportés étaient d'intensité légère à modérée. Les événements sévères étaient rapportés par 2 sujets : 1 sujet ayant rapporté une douleur au point d'injection et 1 sujet ayant rapporté un gonflement (cf. Tableau ci-après).

Tableau 14. Événements indésirables locaux rapportés dans les 7 jours après l'administration d'une 3^{ème} dose de COMIRNATY.

	Dose 1	Dose 2	Rappel (dose 3)	Rappel (dose 3)
	16-55 ans Phase 2/3 en aveugle N=2899^a n (%)	16-55 ans Phase 2/3 en aveugle N=2682^a n (%)	18-55 ans Phase 2/3 N=289^b n (%)	65-85 ans Phase 1 N=12^c n (%)
Douleur au point d'injection				
Total	2426 (83.7)	2101 (78.3)	240 (83.0)	8 (66.7)
Léger^d	1464 (50.5)	1274 (47.5)	174 (60.2)	8 (66.7)
Modéré	923 (31.8)	788 (29.4)	65 (22.5)	0 (0.0)
Sévère	39 (1.3)	39 (1.5)	1 (0.3)	0 (0.0)
Gonflement				
Total (>2.0 cm)	184 (6.3)	183 (6.8)	23 (8.0)	0 (0.0)
Léger^e	124 (4.3)	110 (4.1)	13 (4.5)	0 (0.0)
Modéré	54 (1.9)	66 (2.5)	9 (3.1)	0 (0.0)
Sévère	6 (0.2)	7 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
Rougeur				
Total (>2.0 cm)	156 (5.4)	151 (5.6)	17 (5.9)	0 (0.0)
Léger^e	113 (3.9)	90 (3.4)	10 (3.5)	0 (0.0)
Modéré	36 (1.2)	50 (1.9)	7 (2.4)	0 (0.0)
Sévère	7 (0.2)	11 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

n: nombre de sujets avec une caractéristique spécifique.

%: n/N.

a Population ayant permis l'évaluation de la réactogénicité pendant la Phase 2/3 de l'étude C4591001 (partie réalisée en aveugle contre placebo)

b ayant reçu une 3^{ème} dose de Comirnaty (Phase 2/3, partie après la levée d'aveugle) avec un journal numérique

c ayant reçu une 3^{ème} dose de Comirnaty (Phase 1)

d léger : n'interférant pas avec l'activité; modéré: interférant avec l'activité; sévère: gêne l'activité quotidienne

e léger : 2.0 to 5.0 cm; modéré : 5.0 to 10.0 cm; sévère: >10.0 cm.

4.4.1.2. Événements systémiques sollicités sur 7 jours après chaque injection

Les EI systémiques sollicités étaient la fièvre, les céphalées, la fatigue, les frissons, les vomissements, la diarrhée, une nouvelle ou l'aggravation d'une douleur musculaire et une nouvelle ou l'aggravation d'une douleur articulaire.

Les EI systémiques sollicités, rapportés parmi les 289 sujets ayant complété leur carnet de surveillance, étaient, comparativement au même EI rapporté après la 1^{ère} dose (D1) et après la 2^{ème} dose (D2) :

- fatigue : 63,8% (49,4% après D1 et 61,5% après D2)
- céphalées : 48,4% (43,5% après D1 et 54% après D2)
- douleurs musculaires : 39,1% (22,9% après D1 et 39,3% après D2)
- frissons : 29,1% (16,5% après D1 et 37,8% après D2)
- douleurs articulaires : 25,3% (11,8% après D1 et 23,8% après D2)
- fièvre : 8,7% (4,1% après D1 et 16,4% après D2)
- diarrhées : 8,7% (10,7% après D1 et 10% après D2)
- vomissements : 1,7% (1,2% après D1 et 2,2% après D2)

La plupart des événements rapportés après la dose de rappel étaient d'intensité légère à modérée (cf. Tableau ci-après).

Tableau 15. Événements indésirables systémiques sollicités rapportés dans les 7 jours après l'administration d'une 3^{ème} dose de COMIRNATY

	Dose 1	Dose 2	Rappel (dose 3)	Rappel (dose 3)
	16-55 ans Phase 2/3 en aveugle N=2899^a n (%)	16-55 ans Phase 2/3 en aveugle N=2682^a n (%)	18-55 ans Phase 2/3 N=289^b n (%)	65-85 ans Phase 1 N=12^c n (%)
Fatigue				
Total	1431 (49.4)	1649 (61.5)	185 (63.8)	5 (41.7)
Léger^a	760 (26.2)	558 (20.8)	69 (23.8)	2 (16.7)
Modéré	630 (21.7)	949 (35.4)	103 (35.5)	3 (25.0)
Sévère	41 (1.4)	142 (5.3)	13 (4.5)	0 (0.0)
Céphalées				
Total	1262 (43.5)	1448 (54.0)	140 (48.4)	5 (41.7)
Léger^a	785 (27.1)	699 (26.1)	83 (28.7)	4 (33.3)
Modéré	444 (15.3)	469 (17.5)	54 (18.7)	1 (8.3)
Sévère	33 (1.1)	91 (3.4)	3 (1.0)	0 (0.0)
Nouvelle ou aggravation d'une douleur musculaire				
Total	664 (22.9)	1055 (39.3)	113 (39.1)	4 (33.3)
Léger^a	353 (12.2)	441 (16.4)	52 (18.0)	2 (16.7)
Modéré	296 (10.2)	552 (20.6)	57 (19.7)	2 (16.7)
Sévère	15 (0.5)	62 (2.3)	4 (1.4)	0 (0.0)
Frissons				
Total	479 (16.5)	1015 (37.8)	84 (29.1)	2 (16.7)
Léger^a	338 (11.7)	477 (17.8)	37 (12.8)	0 (0.0)
Modéré	126 (4.3)	469 (17.5)	44 (15.2)	2 (16.7)
Sévère	15 (0.5)	69 (2.6)	3 (1.0)	0 (0.0)
Nouvelle ou aggravation d'une douleur articulaire				

	Dose 1	Dose 2	Rappel (dose 3)	Rappel (dose 3)
	16-55 ans Phase 2/3 en aveugle N=2899 ^a n (%)	16-55 ans Phase 2/3 en aveugle N=2682 ^a n (%)	18-55 ans Phase 2/3 N=289 ^b n (%)	65-85 ans Phase 1 N=12 ^c n (%)
Total	342 (11.8)	638 (23.8)	73 (25.3)	2 (16.7)
Léger^a	200 (6.9)	291 (10.9)	36 (12.5)	0 (0.0)
Modéré	137 (4.7)	320 (11.9)	36 (12.5)	2 (16.7)
Sévère	5 (0.2)	27 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

Diarrhée				
Total	309 (10.7)	269 (10.0)	25 (8.7)	0 (0.0)
Léger^b	251 (8.7)	219 (8.2)	21 (7.3)	
Modéré	55 (1.9)	44 (1.6)	4 (1.4)	
Sévère	3 (0.1)	6 (0.2)	0	
Vomissements				
Total	34 (1.2)	58 (2.2)	5 (1.7)	0 (0.0)
Léger^c	29 (1.0)	42 (1.6)	5 (1.7)	
Modéré	5 (0.2)	12 (0.4)	0 (0.0)	
Sévère	0 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	
Fièvre				
≥38.0°C	119 (4.1)	440 (16.4)	25 (8.7)	0 (0.0)
≥38.0 à 38.4°C	86 (3.0)	254 (9.5)	12 (4.2)	
>38.4 à 38.9°C	25 (0.9)	146 (5.4)	12 (4.2)	
>38.9 à 40.0°C	8 (0.3)	39 (1.5)	1 (0.3)	
>40.0°C	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	
Recours à un antipyrétique ou antalgique	805 (27.8)	1213 (45.2)	135 (46.7)	4(33.3)

N = Nombre de sujets rapportant au moins 1 ou aucune réaction spécifique après la dose spécifiée

n = Nombre de sujets avec une réaction spécifique

%: n/N

* pour la fatigue, n=290 car un sujet l'a directement rapporté (hors journal numérique)

a léger : n'interférant pas avec l'activité; modéré: interférant avec l'activité; sévère: gêne l'activité quotidienne.

b léger : 2 à 3 selles molles dans les 24 heures ; modéré: 4 à 5 selles molles dans les 24 heures ; sévère: 6 ou plus selles molles dans les 24 heures ;

c léger : 1 à 2 fois en 24 heures ; modéré: >2 fois en 24 heures ; sévère: nécessitant une hydratation intraveineuse

d la sévérité n'a pas été recueillie pour le recours à un antipyrétique ou à un antalgique

4.4.1.3. Événements indésirables non sollicités

Période entre l'administration de la 3ème dose et jusqu'à 1 mois après l'administration de la 3ème dose

Au cours de la période entre l'administration de la 3ème dose et jusqu'à 1 mois après l'administration de la 3ème dose, 24/306 sujets (7,8%) ont rapporté un événement indésirable considéré en lien avec la vaccination.

L'événement indésirable considéré en lien avec la vaccination le plus fréquemment rapporté par les investisseurs était une lymphadénopathie (16/306, 5,2%). Elles survenaient 1 à 4 jours après l'administration de la 3ème dose de COMIRNATY, et la plupart ont été résolues dans un délai ≤ 5 jours. Ces événements étaient plus fréquemment rapportés par des femmes. Seul 1 sujet avait déjà précédemment rapporté une lymphadénopathie au cours de la période en aveugle, 4 jours après l'administration de la 2ème dose. A l'exception d'un événement sévère, résolu après 5 jours, toutes les lymphadénopathies rapportées étaient de grade 1 (cf. Tableau ci-après).

Pendant cette période, parmi les 23 sujets de la phase 1 ayant reçu la dose de rappel, aucun effet indésirable n'a été rapporté.

Tableau 16. Événements indésirables reliés à la vaccination, rapportés entre l'administration de la 3ème dose jusqu'à 1 mois après la 3ème dose - Population de tolérance.

	COMIRNATY (N=306)	
	N (%)	(IC95%)
Tout événement	24 (7.8)	(5.1, 11.4)
Affections sanguines et lymphatiques hématologiques et du système lymphatique	16 (5.2)	(3.0, 8.4)
Lymphadénopathie	16 (5.2)	(3.0, 8.4)
Affections gastro-intestinales	2 (0.7)	(0.1, 2.3)
Nausée	2 (0.7)	(0.1, 2.3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	7 (2.3)	(0.9, 4.7)
Douleur au point d'injection	2 (0.7)	(0.1, 2.3)
Douleur	2 (0.7)	(0.1, 2.3)
Frissons	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Fatigue	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Rougeur	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Douleur procédurale	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Affections musculosquelettiques et systémiques	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Douleur cervicale	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Affections du système nerveux	2 (0.7)	(0.1, 2.3)
Dysgueusie	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Céphalée	1 (0.3)	(0.0, 1.8)
Migraine	1 (0.3)	(0.0, 1.8)

Jusqu'à 1 mois après l'administration de la 3ème dose, il n'a pas été rapporté d'événement indésirable grave considéré en lien avec cette dose de rappel, ni de décès.

Période entre l'administration de la 3ème dose et jusqu'à la date d'extraction des résultats (soit au moins 2 mois de suivi post-dose 3)

Au cours de la période entre l'administration de la 3ème dose et jusqu'à la date d'extraction des résultats (17 juin 2021), 24/306 sujets (7,8%) ont rapporté un événement indésirable considéré en lien avec cette dose de rappel. Les événements restent les mêmes que ceux rapportés au cours de la période précédente. En plus de la lymphadénopathie considérée comme sévère déjà rapportée, 1 sujet a rapporté un événement indésirable sévère qui a été considéré comme étant sans lien avec la dose de rappel (infarctus du myocarde). Par ailleurs, il n'a pas été rapporté d'autre événement indésirable considéré en lien avec cette dose de rappel, ni de décès au cours de cette période.

4.4.1.4. Événements indésirables immédiats, sévères ou mettant en jeu le pronostic vital

Au cours de cette étude, après l'administration de la 3ème dose de COMIRNATY, il n'y a pas eu d'événement indésirable immédiat ni d'événement indésirable mettant en jeu le pronostic vital. Un seul événement indésirable sévère a été rapporté (lymphadénopathie résolutive en 5 jours).

4.4.1.5. Focus sur les événements indésirables remarquables considérés comme d'intérêt particulier par la HAS

Au cours de cette étude, après l'administration de la 3ème dose de COMIRNATY, il n'y a pas eu de réaction d'hypersensibilité, d'anaphylaxie, de paralysie faciale, d'appendicite, de cas de myocardite ou de péricardite. Une lymphadénopathie a été identifiée comme un événement indésirable en lien avec la vaccination.

A noter : aucun événement indésirable n'a conduit à une sortie de l'essai. Aucun signe suggérant la survenue de cas de COVID sévère n'a été identifié. Aucun décès, ni aucune grossesse n'ont été rapportés.

Conclusions sur la tolérance d'une dose de rappel dans les essais cliniques

Dans l'étude portant sur 306 sujets âgés de 18 à 55 ans, chez lesquels une dose de rappel de COMIRNATY a été administrée dans un délai entre 4,8 et 8 mois après la seconde dose, COMIRNATY a montré un profil de tolérance satisfaisant sur une durée médiane de suivi de 2,6 mois.

Les événements systémiques et locaux sollicités étaient généralement d'intensité légère à modérée.

L'événement local le plus fréquemment rapporté était une douleur au point d'injection.

Les événements systémiques les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue, les céphalées, des douleurs musculaires et articulaires et des frissons. Le profil de tolérance de la dose de rappel était généralement similaire à celui observé après l'administration de la seconde dose chez les sujets âgés de 16 à 55 ans (Dose 2, Dose 3) : douleur au point d'injection (78,3%, 83,0%), fièvre (16,4%, 8,7%), fatigue (61,5%, 63,7%), céphalées (54,0%, 48,4%), frissons (37,8%, 29,1%), douleur musculaire (39,3%, 39,1%), douleur articulaire (23,8%, 25,3%), diarrhée (10,0%, 8,7%), et vomissements (2,2%, 1,7%).

L'événement indésirable relié à la vaccination, le plus fréquemment rapporté était une lymphadénopathie, avec une faible incidence. Il n'a pas été rapporté d'événement indésirable grave.

Aucun cas de myocardite ou de péricardite n'a été rapporté.

4.4.2. Données de tolérance d'un rappel par Comirnaty observées en vie réelle

Israël a été le premier pays à mettre en œuvre une campagne de rappel le 30 juillet 2021, tout d'abord chez les plus de 60 ans. Les données israéliennes portant sur la tolérance observée en vie réelle d'une dose de rappel par Comirnaty ont été rapportées ci-après.

Une étude publiée (sous forme de preprint) par une équipe israélienne (76) a évalué les réactions à court terme, auto-rapportées et physiologiques après une 3ème dose de COMIRNATY. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective dans laquelle les participants sont équipés d'une montre connectée et remplissent chaque jour un questionnaire sur une application mobile, pendant une période de 21 jours, débutant 7 jours avant la vaccination. Sur les 1609 sujets de plus de 18 ans participants à l'étude, 223 ont reçu leur première dose, 351 ont reçu leurs 2 doses et 1344 ont reçu 3 doses. Le questionnaire quotidien relevait les réactions locales et systémiques mais aussi le niveau d'humeur, le niveau de stress, la durée de sport, la qualité du sommeil. La montre connectée enregistrait la fréquence cardiaque, sa variabilité et le niveau de saturation du sang en oxygène.

L'examen des événements rapportés révèle que la fréquence des événements systémiques rapportés après la 3ème dose est similaire à celle rapportée après la 2ème dose ($p=0,035$) mais considérablement plus élevée qu'après la 1ère dose. Ainsi, 60,4% des participants ne rapportaient aucun symptôme après la 3ème dose contre 86,5% après la 1ère dose et 63,6% après la 2ème dose. Les réactions les plus fréquentes (fatigue, céphalées, myalgies, fièvre, frissons) étaient rapportées par un pourcentage de participants équivalent après la 2ème et la 3ème dose. Ces réactions disparaissaient chez presque tous les participants en 3 jours.

Pour les indicateurs de bien-être, pendant les 2 premiers jours après la 3ème dose, les participants avaient une diminution significative de leur niveau d'humeur, de la durée du sport et de la qualité du sommeil et une augmentation notable de leur niveau de stress par rapport à l'inclusion. Ces modifications disparaissaient au 3ème jour post dose. Une tendance similaire était observée après la 2ème dose, sauf pour le niveau de stress qui restait sous le niveau d'inclusion pendant les 2 jours post dose. Concernant les mesures physiologiques, les tendances sont les mêmes : augmentation considérable de la fréquence cardiaque et de sa variabilité dans les 48 premières heures après la 3ème dose, revenant à leur niveau de base dans les 72 heures. Par contre, l'analyse des niveaux de saturation en oxygène suggère qu'il n'y a pas de modification par rapport au niveau de base.

Les réactions après la 3ème dose étaient plus fréquentes chez les participants les plus jeunes, chez les femmes et chez les sujets sans pathologie sous-jacente.

Ces données objectives et subjectives montrent, dans la population étudiée, la bonne tolérance d'une 3ème dose de vaccin COMIRNATY, en particulier chez les sujets de plus de 65 ans et ceux ayant des comorbidités.

Présentation des données de tolérance en vie réelle concernant l'administration d'une dose de rappel en Israël lors du « *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting - Application for licensure of a booster dose for COMIRNATY (COVID-19 Vaccine, mRNA)* » le 17 septembre 2021 - Ministère de la santé israélien (75)

L'administration d'une dose de rappel a débuté en Israël le 30 juillet 2021 chez les sujets de plus de 60 ans. Elle a été étendue le 13 août aux plus de 50 ans puis aux plus de 30 ans 1 semaine plus tard et à partir du 29 août aux sujets de plus de 16 ans.

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

Le taux d'événements indésirables systémiques rapportés 30 jours après la 3ème dose est moins élevé qu'après la 1ère ou la 2ème dose, même si une sous-notification est attendue dans tous les cas :

- Asthénie : 75,3 par million de doses versus 252,2 post dose 1 et 274,4 post dose 2
- Fièvre : 51,6 par million de doses versus 47 post dose 1 et 202,2 post dose 2
- Céphalées : 47,4 par million de doses versus 181 post dose 1 et 236,9 post dose 2
- Myalgies : 39,7 par million de doses versus 49,1 post dose 1 et 153,4 post dose 2
- Frissons : 24 par million de doses versus 18,7 post dose 1 et 110,1 post dose 2.

Le taux d'événements indésirables locaux rapportés 30 jours après la 3ème dose est globalement moins élevé qu'après la 1ère ou la 2ème dose :

- Douleur au point d’injection : 26,1 par million de doses versus 517,6 post dose 1 et 225,5 post dose 2
- Rougeur, gonflement : 39,4 par million de doses versus 94,6 post dose 1 et 136,5 post dose 2
- Limitation du mouvement : 32,8 par million de doses versus 90 post dose 1 et 40,2 post dose 2
- Lymphadénopathie : 20,6 par million de doses versus 9,1 post dose 1 et 23,4 post dose 2.

Le profil de tolérance global de la dose de rappel était donc généralement comparable à celui observé après l’administration de la seconde dose de vaccin.

Parmi les événements indésirables rapportés après la 3ème dose, sur plus de 2,8 millions de doses de rappel administrées, 1 328 étaient non graves et 19 étaient graves. Tous les dossiers des patients hospitalisés et décédés ont fait l’objet d’une investigation par un groupe de travail indépendant. A noter que chez la plupart des sujets jeunes vaccinés, le recul n’était que de 2 semaines.

Sept événements indésirables graves suivant la 3ème dose ont été rapportés chez les sujets de 12 à 64 ans, parmi 2 004 064 vaccinés. Parmi ceux-ci, on relève :

- **2 cas de réaction allergique dont une immédiate et l’autre 2,5 heures après l’injection**, considérés comme en lien avec la dose de rappel,
- **1 cas de myocardite chez un homme entre 30 et 34 ans**, survenu 3 jours après la 3ème dose, en cours d’investigation
- **1 cas de syndrome de Guillain Barré suivi d’une paralysie faciale** considéré comme possiblement en lien avec la dose de rappel.

Douze événements indésirables graves suivant la 3ème dose ont été rapportés chez les sujets de plus de 65 ans parmi 866 208 vaccinés. Parmi ceux-ci, une suspicion d’encéphalite et une hémorragie intra-vitréenne sont considérées comme possiblement en lien avec la dose de rappel.

Après la 3ème dose, 1 seul cas de myocardite a été rapporté chez un homme de plus de 30 ans. Par comparaison, 10 cas avaient été rapportés chez des hommes de cette tranche d’âge après la première dose (taux de notification de 5 cas par million de doses administrées) et 32 après la 2ème dose (taux de notification de 17 cas par million de dose administrées). Aucun cas n’a été rapporté après la 3ème dose dans les autres tranches d’âge quel que soit le genre. Il faut cependant rappeler que chez la plupart des sujets jeunes vaccinés, le recul après la 3ème dose n’était que de 2 semaines (cf. infra).

Conclusions sur la tolérance d’une dose de rappel en vie réelle

Les données disponibles à ce jour quant à la campagne de rappel mise en œuvre en Israël (avec plus de 2,8 millions de doses de rappel effectuées à la date du 13 septembre), quoiqu’encore limitées en termes de recul, montrent un profil de tolérance global de la dose de rappel généralement comparable à celui observé après l’administration de la seconde dose de vaccin.

4.4.3. Données complémentaires sur la tolérance de la primovaccination par Comirnaty

4.4.3.1. Données post-utilisation

Données françaises de pharmacovigilance chez l’adulte (au 16 septembre 2021)

Depuis le début de la vaccination, 53 067 cas d’effets indésirables ont été analysés par les CRPV rapporteurs (Bordeaux, Marseille, Strasbourg et Toulouse). Au total, plus de 73 774 900 injections ont été réalisées au 16 septembre 2021 (77). La majorité des effets indésirables sont attendus et non graves.

Les signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance sont les suivants :

- Zona
- Troubles du rythme cardiaque

- Thrombopénie / thrombopénie immunologique / hématomes spontanés
- Déséquilibre diabétique dans des contextes de réactogénicité
- Echecs vaccinaux
- Pancréatite aigüe
- Syndrome d'activation des macrophages
- Réactivation à Virus Epstein-Barr
- Méningoencéphalite zostérienne
- Aplasie médullaire idiopathique
- Hémophilie acquise
- Polyarthrite rhumatoïde
- Néphropathies glomérulaires
- Troubles menstruels
- Syndrome inflammatoire multisystémique

Une revue des cas d'affections démyélinisantes centrales et périphériques et notamment des cas de syndrome de Guillain-Barré déclarés depuis le début de la vaccination a été réalisée. Au regard de la fréquence de ce type d'événements dans la population générale et du nombre d'injections réalisées, le nombre de cas analysés ne plaident pas en faveur d'un signal. Aucune présentation atypique n'a été mise en évidence. Ces effets ne constituent donc plus un signal potentiel. Ils resteront toutefois sous surveillance.

Concernant les cas de décès déclarés, les éléments transmis n'indiquent pas un rôle potentiel du vaccin. Ces événements continueront de faire l'objet d'une surveillance spécifique.

A ce stade, les cas rapportés d'événements thromboemboliques avec Comirnaty ne montrent pas de spécificité particulière en faveur d'un rôle du vaccin.

Les signaux confirmés sont les suivants,

- **Hypertension artérielle** : les cas d'hypertension artérielle continuent de faire l'objet d'une surveillance spécifique et sont partagés au niveau européen. L'ANSM recommande que devant tout symptôme évocateur d'une hypertension artérielle (malaise, céphalées, vertiges...), un contrôle de la pression artérielle devra être envisagé pour une prise en charge médicale la plus précoce possible, si elle s'avère nécessaire.
- **Myocardite/Péricardite** : au niveau européen, des cas de myocardite et de péricardite ont très rarement été signalés après la vaccination avec Comirnaty. Les cas sont principalement survenus dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la deuxième dose et chez des hommes plutôt jeunes. L'ANSM recommande à toute personne présentant des symptômes tels qu'un essoufflement (dyspnée), des douleurs dans la poitrine, des palpitations (battements cardiaques forts,) ou un rythme cardiaque irrégulier de consulter rapidement un médecin.

Focus sur la survenue de myocardites suite à la primovaccination par Comirnaty

➔ Données israéliennes

Le signal concernant le risque de myocardite avec les vaccins à ARN messager a eu son origine en Israël en avril 2021 (78).

Entre décembre 2020 et le 13 septembre 2021, 165 cas de myocardites survenus au cours de la vaccination contre la Covid-19 par Comirnaty ont été rapportés. Après la première dose, 27 cas sur un total de 5 975 141 de sujets vaccinés ont été rapportés, alors que 138 cas sur 5 541 566 sujets vaccinés ont été rapportés après la 2ème dose (ce qui correspond à un taux de notification d'environ 25 cas par million de doses administrées). Le taux de notification le plus élevé a été observé après la 2ème dose chez les hommes dans la tranche d'âge de 16 à 19 ans (152 cas par million de doses administrées) (79).

Après la 3ème dose, 1 seul cas de myocardite a été rapporté chez un homme de plus de 30 ans (soit 0,83 cas par million). Par comparaison, 10 cas avaient été rapportés chez des hommes de cette tranche d'âge après la première dose (taux de notification de 5 cas par million de doses administrées) et 32 après la 2ème dose (taux de notification de 17 cas par million de doses administrées). Aucun cas n'a été rapporté après la

3ème dose dans les autres tranches d'âge quel que soit le genre. Cependant, il faut rappeler que chez la plupart des sujets jeunes vaccinés, le recul après la 3ème dose n'était que de 2 semaines (79).

Une étude a été conduite en Israël en utilisant les bases médico-administratives du *Clalit Health Services* (CHS) couvrant 52% de la population du pays, soit plus de 4,7 millions de sujets. Cette étude analysait le risque de myocardites dans les 21 jours suivant chaque dose de vaccin Comirnaty, en comparaison au risque de myocardites associé à la Covid-19, après appariement des populations des vaccinés et de non-vaccinés sur les variables socio-démographiques et cliniques. La vaccination était associée à un RR de myocardites de 3,24 [IC 95% : 1,55-12,4] et une différence de risque de 2,7 pour 100 000 personnes vaccinées [IC 95% 1,0 ; 4,6]. L'infection par Sars-CoV-2 était associée à un RR de myocardites de 18,28 [IC 95% : 3,95 – 25,12] et à une différence de risque de 11 cas pour 100 000 personnes [IC 95% : 5,6 – 15,8]. 19 des 21 cas de myocardites ont concerné des sujets de sexe masculin, avec un âge médian de 25 ans (80).

➔ **Données américaines**

Au 18 août 2021, 2 574 cas de myopéricardites et de péricardites ont été rapportés au Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) (81), le système national de surveillance de la sécurité des vaccins aux Etats-Unis, dont 1 903 cas de myopéricardites (cette catégorie regroupe les myocardites seules, ainsi que les myocardites avec péricardite) et 671 cas de péricardites.

Les caractéristiques épidémiologiques des cas de myopéricardites rapportés après un vaccin à ARNm étaient similaires à celles déjà décrites dans les rapports précédents (82, 83) : en effet ces cas survenaient principalement chez les adolescents et les jeunes adultes (l'âge médian était de 26 ans après la 1ère dose et de 20 ans après la 2ème dose), plus souvent chez les hommes que chez les femmes (82% des cas après la 2ème dose concernaient des hommes), plus souvent après la 2ème dose du vaccin (80,68%). Le délai médian de survenue était de 3 jours après la première dose et de 2 jours après la 2ème dose. Seulement une partie des cas rapportés au VAERS a été réévaluée par des médecins. Au 18 août 2021, sur les 1 339 cas de myopéricardites rapportés après une vaccination par un vaccin à ARNm chez les sujets âgés de moins de 30 ans, 742 cas ont été confirmés comme répondant à la définition de cas fixée par les CDC (les autres sont encore en cours de révision). Les informations sur le suivi de ces cas sont donc encore limitées. 94,5 % de ces cas ont nécessité une hospitalisation et 95 % sont sortis de l'hôpital au moment de l'analyse. L'évolution clinique semble être généralement favorable et elle était connue pour 77% des cas (81). Selon les analyses conduites sur les données du *Vaccine Safety Datalink* (VSD), constitué des bases médico-administratives de 9 centres et portant sur une population de plus de 12 millions de sujets, au 21 août 78 cas de myocardites/péricardites après une vaccination par un vaccin à ARNm ont été confirmés, dont 56 chez les sujets âgés de 12 à 39 ans. Ces cas étaient survenus dans les 21 jours après la vaccination (1ère ou 2ème dose) (84). 16 cas ont été rapportés dans la tranche d'âge 16-29 ans pour le vaccin Comirnaty. Si ces sujets sont souvent hospitalisés, la durée médiane de séjour est de 1,9 jours (85).

Le calcul du taux de notification brut par classe d'âge par million de 2èmes doses administrées a été mis à jour avec les données recueillies jusqu'au 18 août et en distinguant la tranche d'âge 12-15 ans de la tranche d'âge 16-17 ans. Le taux de notification le plus élevé était observé pour la population masculine âgée de 16 à 17 ans (71,5), suivi par celui chez les sujets âgés de 12 à 15 ans (42,6) et de 18 à 24 ans (37,1). Le taux de notification était nettement plus bas chez les femmes (8,1 pour la tranche d'âge 16-17 ans) (81).

Une mise à jour au 18 août de l'analyse du rapport des cas observés/attendus dans les 7 jours après la 2ème dose a également été conduite, avec stratification par tranche d'âge et par sexe. Cette analyse montre un excès de cas observés chez les hommes âgés de moins de 50 ans et chez les femmes âgées de moins de 25 ans. Ce phénomène était plus marqué pour les sujets de sexe masculin âgés de moins de 25 ans et en particulier chez les garçons âgés de 16 à 17 ans, pour lesquels les cas observés étaient au moins 40 fois plus nombreux que les cas attendus (81).

Le risque relatif ajusté (aRR) de myocardites/péricardites ont été calculés pour la population âgée de 12 à 39 ans sur les données du Vaccine Safety Datalink (VSD) sur les données recueillies jusqu'au 21 août. Ces données montraient un risque accru de myocardites/péricardites dans les 7 jours après chaque dose des vaccins à ARNm et après la 2^{ème} dose pour de Comirnaty par rapport aux sujets à 22-42 jours après leur deuxième dose (groupe contrôle). Après la 2^{ème} dose de Comirnaty l'aRR était de 22,88 [IC 95% : 6,60 – 106,13] (81).

L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) a mis à jour à la fin du mois d'août l'analyse de la balance bénéfice/risque des vaccins à ARN messenger au niveau individuel après la 2^{ème} dose, pour la population de 16 à 29 ans. Cette analyse a utilisé les taux d'incidence au 31 juillet multiplié par un facteur d'1,5 pour tenir compte de l'augmentation des cas au mois d'août (un facteur de 3 était appliqué pour les hospitalisations). Cette analyse prenait en compte les cas de Covid-19, en particulier graves, évités (hospitalisations, accès aux soins intensifs, décès), ainsi que les risques représentés par les myocardites. L'analyse a été stratifiée sur le sexe et l'âge. **Cette évaluation a confirmé que les bénéfices l'emportent sur les risques dans toutes les tranches d'âge de 16 à 29 ans et pour les 2 sexes, même si ce rapport est meilleur pour la population plus âgée et pour les femmes.** Pour les garçons âgés de 16 à 17 ans, sur une période de 120 jours, 500 hospitalisations, 170 accès aux soins intensifs et 4 décès étaient évités pour 73 cas de myocardites survenus après la vaccination. Cette analyse n'a pas pris en compte les cas de PIMS ou les Covid-long, ce qui sous-estime donc probablement l'impact réel de la vaccination. Dans une analyse à plus long terme (180 ou 365 jours), les bénéfices estimés étaient plus marqués, pour un nombre de myocardites inchangé (85).

La balance bénéfice/risque a également été évaluée par l'ACIP pour la dose de rappel pour les sujets âgés de 18 ans et plus. Cette évaluation s'est servie des données de circulation virale du 9 septembre et des données d'hospitalisation (COVID-NET) du 21 août (86).

La balance bénéfice/risque varie en fonction de l'âge, du sexe, de l'efficacité vaccinale avant et après la dose de rappel, du risque de myocardites et de l'incidence de l'infection par SARS-CoV-2. Des analyses de sensibilité ont été menées en faisant varier ces paramètres. Il a été pris pour hypothèse que l'efficacité vaccinale après la dose de rappel était de 95% contre le risque d'hospitalisation et de 90% contre l'infection. Concernant le risque de myocardites, deux hypothèses ont été testées : que le risque après la dose de rappel soit comparable au risque après la deuxième dose ou qu'il soit multiplié par deux (86).

La balance bénéfice/risque est plus favorable pour les sujets âgés de 65 ans et plus comparativement aux sujets plus jeunes. En particulier, les bénéfices augmentent dans les scénarios qui ont pris pour hypothèse une efficacité vaccinale moins élevée contre le risque d'infection et d'hospitalisation. Avec une baisse de la circulation du virus (en revenant à des niveaux similaires à ceux du mois de juin, avec des hospitalisations liées à la Covid-19 réduites d'1/3 par rapport au mois d'août), le rapport entre le nombre d'hospitalisations évitées et le nombre de myocardites secondaires à la vaccination est moins favorable, en particulier pour les hommes âgés de 18 à 29 ans et dans l'hypothèse d'un risque de myocardites deux fois plus élevée que le risque lié à la 2^{ème} dose (86).

Cependant, cette analyse présente des limites : le risque de myocardites après la dose de rappel est inconnu à ce stade et il pourrait varier avec l'âge et le sexe. Le calcul de la balance bénéfice/risque se fonde sur l'hypothèse que l'incidence de l'infection par Sars-CoV-2 soit stable dans le temps. De plus, les données disponibles sur l'efficacité vaccinale avant la dose de rappel par tranche d'âge ne renseignent pas sur le délai depuis l'administration de la 2^{ème} dose. Enfin, l'efficacité vaccinale en vie réelle après la dose de rappel n'est pas connue (86).

L'étude en preprint de Singer *et al.* en utilisant les bases médico-administratives de 48 centres, a estimé chez les adolescents âgés de 12 à 19 ans le risque de myocardites liées à la Covid-19. Ce risque a été rapporté au risque de myocardites secondaires à la vaccination. Les auteurs ont analysé la période du 1^{er} avril 2020 au 31 mars 2021 et ont pris en compte les cas de myocardites dans les 90 jours après l'infection. Le taux ajusté de myocardites par millions de cas de Covid-19 dans la population masculine a été estimé à 450 (Intervalle de Wilson Score : 206 - 982) pour les sujets de 12 à 17 ans, à 601 (Intervalle de Wilson Score : 257 – 1 406) pour ceux de 12 à 15 ans et à 561 (Intervalle de Wilson Score : 240 – 1 313) pour ceux de 16 à 19 ans. Chez les filles, dans les mêmes tranches d'âge, le taux a été estimé respectivement à 213 (Intervalle de Wilson Score : 73 – 627), 235 (Intervalle de Wilson Score : 64 – 857) et 708 (Intervalle de Wilson Score :

359 – 1,397). Ces résultats, rapportés au taux de myocardites/péricardites issues du VAERS, montrent un risque de développer une myocardite 6 fois plus élevé chez les garçons de 12 à 17 ans et 21 fois plus élevé chez les filles du même âge (87).

Une étude des CDC sur une cohorte rétrospective de sujets, créée à partir des bases médico-administratives, a permis d'estimer le risque de myocardites chez les sujets avec Covid-19 par rapport aux sujets sans Covid-19 pour la période de mars 2020 à janvier 2021, en excluant de l'analyse les sujets vaccinés. Selon les résultats de cette étude, le taux de myocardites en 2020 dépassait de 42,3% le taux en 2019. Le risque de myocardite était 15,7 fois plus élevé chez les sujets infectés par rapport aux sujets non-infectés [IC 95% : 14,1 17,2]. Cependant, le risque absolu de myocardites était faible (0,146% chez les infectés vs 0,009% pour les non-infectés). Les populations les plus à risque étaient les sujets âgés de moins de 16 ans et de 75 ans et plus, pour lesquelles le risque de myocardite était 30 fois plus élevé chez les sujets infectés par rapport aux non-infectés. Pour les sujets âgés de 16 à 39 ans le risque était 7 fois plus élevé chez les infectés comparativement aux non-infectés. Le aRR de myocardites était plus élevé pour les femmes (aRR = 17,8 [IC 95% : 15,2 – 20,0] que pour les hommes (aRR=13,8 [IC 95% : 12,3 – 15,3], probablement à cause du plus faible risque de base dans la population féminine. En revanche, la différence de risque était plus importante chez les hommes (88).

Dans l'étude en preprint de Hoeg *et al.*, les cas de myopéricardites issus du VAERS ont été rapportés aux hospitalisations liées à la Covid-19. Toutefois, les taux d'incidence utilisés dans les analyses étaient bien plus élevés que ceux rapportés par le VAERS (système de notification pourtant peu spécifique, ne se limitant pas aux cas validés) et la méthode d'identification des cas n'était pas documentée. Pour ces raisons, il a été décidé de ne pas retenir cette étude dans la revue de la littérature (89).

➔ **Données européennes**

Le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) a poursuivi l'évaluation des cas de myocardites/péricardite survenant après la vaccination avec les vaccins ARNm et les conclusions au 8 septembre sont inchangées par rapport à celles issues de l'évaluation précédente. Les myocardites et les péricardites ont été ajoutées dans la partie « effets indésirables » du RCP des 2 vaccins à ARNm. Les recommandations concernant la vaccination et l'importance de la détection précoce des signes et symptômes des myocardites et des péricardites n'ont pas été modifiées (90).

➔ **Données françaises**

Dans le 18ème rapport sur l'enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer, un total de 238 cas de myocardites, dont 175 dans la période du 1er juillet au 26 août 2021, ont été rapportés en France. Les cas de péricardites étaient respectivement 299 et 187. Les nouveaux cas transmis dans la période sont conformes aux cas déjà analysés en détail dans le rapport précédent. Les données françaises indiquent que les myocardites sont, pour la grande majorité, résolutives et non sévères (91).

Suivi spécifique des effets indésirables rapportés chez les jeunes (12-18 ans) :

Depuis le 15 juin 2021, la vaccination chez les sujets les plus jeunes (12-18 ans) est possible avec le vaccin Comirnaty. Au 2 septembre 2021, près de 6,4 millions de doses ont été administrées. Au total, 591 effets indésirables dont 206 graves ont été rapportés après la vaccination (77).

Aucun signal n'a été identifié chez les sujets les plus jeunes. Au vu des données, le profil des effets indésirables chez les jeunes de 12 à 18 ans est similaire à celui des adultes.

Au 2 septembre, 33 cas de myocardites (dont 3 cas de myopéricardites) ont été observés chez des personnes jeunes (4 femmes / 29 hommes) dont 3 cas chez les sujets âgés de 12 à 15 ans et 30 cas chez les sujets âgés de 16 à 18 ans. Parmi ces 33 cas, 13 sont survenus après la D1, 18 après la D2 et deux cas inconnus, dans un délai moyen de survenue de 7,6 jours (12,8 jours après D1 et 4,2 jours après D2). D'après les données disponibles à ce jour, la très grande majorité de ces cas (87,9%) ont eu une évolution favorable. Par ailleurs, 15 cas de péricardites, dont 13 sur la période, ont été notifiés chez les jeunes (6 femmes / 9 hommes) dont 1 cas chez les sujets âgés de 12 à 15 ans et 14 cas chez les sujets âgés de 16 à 18 ans. Parmi ces 15 cas, 8 sont survenus après la D1, 6 après la D2 et un cas inconnu, dans un délai moyen de survenue de 8,5 jours (7,3 jours après D1 et 7,5 jours après D2). D'après les données disponibles à ce jour, la plupart de ces cas (60%) ont eu une évolution favorable.

Tableau 17. Taux de notification des myocardites par million de doses administrées de Comirnaty, données de pharmacovigilance israéliennes et nord-américaines (79,81).

NB : Ce tableau est à interpréter avec prudence : les données de PV américaines et israéliennes pourraient ne pas prendre en compte la même définition de myocardite. De plus l'intervalle de temps post-vaccination pris en compte est différent (7 jours pour les USA et 21 jours pour Israël). Les tranches d'âge ne sont pas tout à fait les mêmes.

Pays	Sexe	Tranche d'âge	1ère dose	2ème dose	3ème dose
Israël*	Hommes	12-15 ans	5,73	71,02	0
		16-19 ans	12,06	152,07	0
		20-24 ans	22,01	104,52	0
		25-29 ans	11,75	84,42	0
		≥ 30 ans	5,07	17,00	0,83
	Femmes	12 – 15 ans	0	7,43	0
		16 – 19 ans	0	9,27	0
		20 – 24 ans	3,84	25,06	0
		25 – 29 ans	0	4,42	0
		≥ 30 ans	1,42	4,47	0
Etats-Unis [§]	Hommes	12-15 ans	4,8	42,6	
		16 – 17 ans	5,2	71,5	
		18-24 ans	2,4	37,1	
		25-29 ans	1,8	11,1	
		30 – 39 ans	1,1	6,8	
		40-49 ans	0,7	4,4	
		50-64 ans	0,2	0,5	
		≥ 65 ans	0,2	0,4	
	Femmes	12-15 ans	0,5	4,3	
		16 – 17 ans	0	8,1	
		18-24 ans	0	2,6	
		25-29 ans	0,3	1,3	
		30 – 39 ans	0,6	1,0	
		40-49 ans	0,1	1,8	
		50-64 ans	0,3	0,8	
		≥ 65 ans	0,2	0,4	

* Les données israéliennes prennent en compte les cas de myocardites survenus dans les 21 jours après la vaccination.

§ Les données américaines prennent en compte les cas de myocardites et de myopéricardites survenus dans les 7 jours après la vaccination.

Conclusions sur les données complémentaires sur la tolérance de la primovaccination par Comirnaty (focus sur les myocardites)

Les données françaises de pharmacovigilance relatives à la primovaccination par Comirnaty en post-utilisation, montrent différents signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance, et 2 signaux confirmés, l'un pour l'hypertension artérielle et l'autre pour les myocardites/péricardites survenus principalement chez des adolescents et de jeunes adultes, plus souvent chez les hommes que chez les femmes, plus souvent après la 2ème dose du vaccin Comirnaty. 238 myocardites ont été rapportées au total depuis le début de la vaccination, dont 33 dans la population âgée de 12 à 18 ans. Les nouveaux cas transmis depuis le mois de juillet sont conformes aux cas déjà analysés en détail dans le rapport précédent. Les données françaises indiquent que les myocardites sont, pour la grande majorité, résolutives et non sévères.

Concernant les données israéliennes de pharmacovigilance (actualisées au 13 septembre), le taux de notification global est de 25 cas de myocardites par million de doses administrées. Le taux le plus élevé a été observé après la 2ème dose chez les hommes dans la tranche d'âge de 16 à 19 ans avec un taux de notification de 152 cas par million de doses administrées.

En ce qui concerne les données américaines (VAERS), au 18 août le taux de notification le plus élevé est observé pour la population masculine âgée de 16 à 17 ans (71,5), suivi par celui chez les sujets âgés de 12 à 15 ans (42,6) et de 18 à 24 ans (37,1). Le taux de notification était nettement plus bas chez les femmes (8,1 pour la tranche d'âge 16-17 ans). Chez les garçons âgés de 16 à 17 ans, les cas observés étaient au moins 40 fois plus nombreux que les cas attendus. Selon les données du *Vaccine Safety Datalink* (VSD) recueillies jusqu'au 21 août, après la 2ème dose de Comirnaty l'aRR de myocardites/péricardites dans les 7 jours était de 22,88 [IC 95% : 6,60 – 106,13] pour la population âgée de 12 à 39 ans.

L'analyse de l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), mise à jour à la fin du mois d'août pour la population jeune (16 à 29 ans), confirme que les bénéfices d'une primovaccination par Comirnaty l'emportent sur les risques dans toutes les tranches d'âge et pour les 2 sexes, même si ce rapport est meilleur pour la population plus âgée et pour les femmes.

La balance bénéfice/risque a également été évaluée par l'ACIP pour la dose de rappel pour les sujets âgés de 18 ans et plus. La balance bénéfice/risque est plus favorable pour les sujets âgés de 65 ans et plus comparativement aux sujets plus jeunes. Le rapport bénéfice/risque chez les jeunes varie en fonction de l'âge, du sexe, du niveau de circulation du virus, de l'efficacité vaccinale après la dose de rappel et du risque de myocardites. Les bénéfices augmentent lorsque l'efficacité vaccinale contre le risque d'infection et d'hospitalisation est moins élevé. En revanche, si le niveau de circulation du virus baisse, le rapport entre le nombre d'hospitalisations évitées et le nombre de myocardites secondaires à la vaccination est moins favorable, en particulier pour les hommes âgés de 18 à 29 ans et en cas de risque élevé de myocardites. Cependant, le risque de myocardites après une dose de rappel n'est pas encore connu.

Deux études internationales conduites en utilisant les bases médico-administratives ont rapporté un risque de myocardite plus élevé en cas de Covid-19 par rapport au risque de survenue de myocardites après la vaccination.

Une étude des CDC sur une cohorte rétrospective de sujets, créée à partir des bases médico-administratives, a permis d'estimer le risque de myocardites chez les sujets avec Covid-19 par rapport aux sujets sans Covid-19. Le risque de myocardite était 15,7 fois plus élevé chez les sujets infectés par rapport aux sujets non-infectés [IC 95% : 14,1 17,2]. Les populations les plus à risque étaient les sujets âgés de moins de 16 ans et de 75 ans et plus, pour lesquelles le risque de myocardite était 30 fois plus élevé chez les sujets infectés par rapport aux non-infectés.

4.4.3.2. Effets indésirables (extrait du RCP)

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Comirnaty a été évaluée chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant participé à 2 études cliniques qui ont inclus 23 205 participants (dont 22 074 participants âgés de 16 ans et plus et 1 131 adolescents âgés de 12 à 15 ans) ayant reçu au moins une dose de Comirnaty.

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les adolescents de 12 à 15 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus.

Par ailleurs, 306 participants à l'actuelle phase 3 âgés de 18 à 55 ans ont reçu une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty 6 mois environ après la deuxième dose. Le profil de sécurité global de la dose de rappel (troisième dose) a été similaire à celui observé après les 2 premières doses.

Participants âgés de 16 ans et plus - après 2 doses

Durant l'étude 2, un total de 22 026 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty et un total de 22 021 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu un placebo (dont 138 et 145 adolescents de 16 ou 17 ans, dans les groupes vaccin et placebo respectivement). Un total de 20 519 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu 2 doses de Comirnaty.

Au moment de l'analyse de l'étude 2, à la date du 13 mars 2021 où les données ont cessé d'être prises en compte concernant les participants suivis en double aveugle, contrôlés contre placebo jusqu'à la date de levée de l'aveugle, un total de 25 651 (58,2 %) participants (13 031 vaccinés par Comirnaty et 12 620 ayant reçu le placebo) âgés de 16 ans et plus ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la seconde dose. Parmi ces derniers, un total de 15 111 participants (7 704 vaccinés par Comirnaty et 7 407 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 16 à 55 ans et un total de 10 540 (5 327 vaccinés par Comirnaty et 5 213 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 56 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 50 %), des myalgies (> 40 %) et des frissons (> 30 %), des arthralgies (> 20 %), une fièvre et un gonflement au site d'injection (> 10 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère ou modérée et se sont résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Le profil de sécurité chez les 545 participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu Comirnaty et séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion était identique à celui observé dans le reste de la population.

Adolescents âgés de 12 à 15 ans - après 2 doses

Dans une analyse de l'étude 2, basée sur les données collectées jusqu'à la date limite du 13 mars 2021, 2 260 adolescents (1 131 vaccinés par Comirnaty et 1 129 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 12 à 15 ans ayant reçu 2 doses. Parmi ces derniers, 1 308 adolescents (660 vaccinés par Comirnaty et 648 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant au moins 2 mois après avoir reçu la seconde dose de Comirnaty. L'évaluation de la sécurité dans l'étude 2 se poursuit.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les adolescents de 12 à 15 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 90 %), une fatigue et des céphalées (> 70 %), des myalgies et des frissons (> 40 %), des arthralgies et une fièvre (> 20 %).

Participants âgés de 18 ans et plus – après la dose de rappel (troisième dose)

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 306 adultes âgés de 18 à 55 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de vaccination initial par Comirnaty, a reçu une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty 6 mois environ (intervalle : 4,8 à 8,0 mois) après la deuxième dose.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 18 à 55 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 30 %), des frissons et des arthralgies (> 20 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus

Classe de système d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Lymphadénopathie 1		
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire 2, angio-œdème 2)		Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit		
Affections psychiatriques			Insomnies		
Affections du système nerveux	Céphalées		Léthargie	Paralysie faciale périphérique aiguë 3	
Affections cardiaques					Myocardite 4 ; Péricardite 4
Affections gastro-intestinales	Diarrhée 4	Nausées ; Vomissements 4			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhydrose, Sueurs nocturnes	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhydrose, Sueurs nocturnes		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies ; myalgies		Douleur dans les extrémités 5		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre 6 ; gonflement au site d'injection	Rougeur au site d'injection	Asthénie ; Malaise ; Prurit au site d'injection	Gonflement étendu d'un membre vacciné 4 ; Gonflement du visage 7	Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre 6 ; gonflement au site d'injection

1. Une fréquence plus élevée de la lymphadénopathie (5,2 % contre 0,4 %) a été observée chez les participants recevant une dose de rappel (troisième dose) par comparaison avec les participants ayant reçu les 2 premières doses.
2. La fréquence dans laquelle l'urticaire et l'angio-œdème ont été classés est « rare ».
3. Sur la période de suivi de la sécurité de l'essai clinique jusqu'au 14 novembre 2020, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) a été rapportée chez quatre participants dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19. La paralysie faciale est apparue le jour 37 après la première dose (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les jours 3, 9 et 48 après la dose 2. Aucun cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) n'a été rapporté dans le groupe placebo.
4. Effets indésirables identifiés après l'autorisation.

5. Fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré.
6. Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la seconde dose par **comparaison avec la première dose**.
7. Des cas de gonflement du visage chez les personnes vaccinées ayant reçu des injections de produits de comblement dermique ont été signalés lors de la phase post-commercialisation.

5. Données manquantes

Au regard des données disponibles, à ce jour, il est important de noter que certaines données sont manquantes, soit parce que les essais sont toujours en cours, soit parce que les évaluations n'ont pas été prévues aux protocoles :

Concernant l'immunogénicité : Aucune donnée d'immunogénicité n'est spécifiquement disponible chez les 16-18 ans et chez les plus de 55 ans (alors que la demande du laboratoire repose sur une variation de l'AMM pour une dose de rappel chez les plus de 16 ans) adultes ayant reçu une dose de rappel présentant une comorbidité, ou une obésité. La durée de l'immunogénicité à plus long terme n'est pas connue. L'exploration de la réponse cellulaire n'a pas été réalisée.

Concernant l'efficacité vaccinale : Aucune donnée n'est également disponible sur l'efficacité de cette dose de rappel sur les formes asymptomatiques/symptomatiques, sur les formes graves, sur les hospitalisations, sur les décès, ni sur la transmission.

Concernant la tolérance : Aucune donnée de tolérance n'est disponible chez les adultes ayant reçu une dose de rappel présentant une comorbidité, ou une obésité ; absence de données de tolérance à plus long terme.

Ces données sont manquantes également chez les sujets ayant eu des antécédents de Covid-19 avant/ après primovaccination (exclus de la population d'analyse) et chez les femmes enceintes.

6. Etudes et développement en cours

6.1. Etudes en cours ou à venir

Le laboratoire indique dans son dossier que les études ci-dessous sont prévues ou en cours de développement.

Tableau 19 : Études prévues et/ou en cours de développement par le laboratoire Pfizer (septembre 2021)

Etude	Objectif de l'étude
C4591009	Evaluer la survenue d'événements indésirables d'intérêt, dont les myocardites et les péricardites, dans la population générale aux Etats-Unis, chez les femmes enceintes, les sujets immunodéprimés et les sujets avec un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2.
C4591001	Evaluer l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance de COMIRNATY, y compris avec l'administration d'une dose de booster.
C4591011	Evaluer la survenue d'événements indésirables identifiés, incluant les cas de COVID-19 graves ou atypiques chez une cohorte de sujets vaccinés par COMIRNATY avec le Department of Defense Healthcare System. (USA)- (population étudiée : militaires et leur famille)
C4591012	Evaluer en vie réelle, la survenue d'événements indésirables identifiés, incluant les cas de COVID-19 graves ou atypiques chez les sujets vaccinés par COMIRNATY (population étudiée : Vétérans des Etats-Unis)
C4591010	Evaluer en vie réelle, la survenue d'événements indésirables, incluant les cas de COVID-19 graves ou atypiques chez les sujets vaccinés par COMIRNATY (population étudiée : population générale aux Etats-Unis)
C4591015	Evaluer l'immunogénicité et la tolérance de COMIRNATY chez les femmes enceintes.
C4591014	Evaluer l'efficacité de 2 doses de COMIRNATY contre les hospitalisations et les admissions dans un service d'urgence pour une insuffisance respiratoire aiguë liée à une infection SARS-CoV-2.
WI235284	Evaluer l'efficacité de COMIRNATY contre les hospitalisations pour pathologie respiratoire aiguë en raison d'une infection SARS-CoV-2. (USA)
WI255886	Evaluer l'efficacité de COMIRNATY contre les hospitalisations pour pathologie respiratoire aiguë en raison d'une infection SARS-CoV-2. (Royaume-Uni)
C4591018	Evaluer l'immunogénicité et la tolérance de COMIRNATY pendant 12 mois.
C4591024	Evaluer l'immunogénicité et la tolérance de COMIRNATY pendant 12 mois, chez des sujets âgés avec des comorbidités (cancer du poumon non à petites cellules, leucémie lymphoïde chronique, hémodialyse en insuffisance rénale terminale).
C4591021	Evaluer les événements indésirables d'intérêt particulier en vie réelle.
Pediatric Heart Network study	Caractériser les éléments cliniques, les facteurs de risque, les séquelles à long-terme, et la qualité de vie chez les enfants et les jeunes adultes <21 ans, développant une myocardite post-vaccination.
Co-administration study with seasonal influenza vaccine	Evaluer l'immunogénicité et la tolérance de COMIRNATY et d'un vaccin antigrippal tétravalent administrés de manière séparée ou concomitante.
BNT162-01 Cohort 13	Evaluer la réponse immunitaire chez des sujets adultes immunodéprimés.

Une recherche effectuée le 28 septembre 2021 sur clinicaltrials.gov a retrouvé par ailleurs les essais suivants avec Comirnaty (actif et/ou en cours de recrutement) (cf. Annexe 2)

Dans le cadre de l'obtention de son AMM conditionnelle, le laboratoire s'est engagé à effectuer les études suivantes :

Tableau 2 : Engagement pris par le laboratoire dans le cadre de l'obtention de son AMM conditionnelle

Demande d'études cliniques complémentaires ou d'études de suivi	En vue de confirmer l'efficacité et la sécurité de COMIRNATY, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre le rapport final d'étude clinique pour l'étude randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle (étude C4591001).
---	---

Suivi particulier de pharmacovigilance/PGR	1) Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 – Envoi aux CRPV de Bordeaux et Marseille et à l'ANSM : Listing des cas graves France - hebdomadaire Fiches CIOMS des cas graves France- hebdomadaire Rapport mensuel demandé par l'EMA - mensuel Dernière version du PGR- ponctuelle Copie des fiches CIOMS des cas de décès français 2) Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 – Données grossesses et allaitement : Envoi aux CRPV de Lyon et Toulouse et à l'ANSM : Listing des cas France d'exposition pendant la grossesse et l'allaitement hors cas ANSM- hebdomadaire Fiches CIOMS des cas France graves hors cas ANSM - hebdomadaire Tableau des données cumulatives des cas France d'exposition pendant la grossesse- hebdomadaire Rapport mensuel demandé par l'EMA - mensuel Dernière version du PGR- ponctuelle Copie des fiches CIOMS des cas de décès français 3) PGR
--	---

6.2. Développement en cours ou à venir

Les résultats relatifs à l'évaluation d'une 3^{ème} dose et potentiellement d'une 4^{ème} dose du prototype BNT162b2VOC à la dose de 30 µg (basé sur le variant Bêta) seront fournis ultérieurement.

Les résultats relatifs à l'évaluation d'une 3^{ème} injection du vaccin BNT162b2 à une dose de 5 ou 10 µg seront fournis ultérieurement.

Une formulation stable à 4°C, une forme prédiluée, une forme lyophilisée et des dosages pédiatriques sont à l'étude.

7. Données récentes d'acceptabilité de la vaccination contre la Covid-19 et d'un rappel en particulier

Une enquête en ligne a été réalisée du 2 au 6 septembre 2021 auprès d'un échantillon de 2 116 personnes représentatif des Français âgés de 15 ans et plus (méthode des quotas et redressement appliqués sur les variables suivantes : sexe, âge, catégorie socioprofessionnelle, région et taille d'agglomération) par l'Institut Harris Interactive à la demande de la Délégation à l'information et la communication des Ministères sociaux (non publiée). Dans cette enquête, 85% des personnes interrogées sont déjà totalement ou partiellement vaccinées et 10% ne veulent pas se faire vacciner ou préfèrent attendre (17% parmi les moins de 35 ans). Spontanément, les Français réticents à la vaccination mettent en avant un manque de confiance dans le vaccin, notamment dans son élaboration et ses potentiels effets indésirables. Le sentiment d'un manque de recul et les doutes concernant l'efficacité des vaccins contre les variants ou la transmission constituent les principaux freins à la vaccination des publics réticents. Concernant le rappel vaccinal, 9 personnes interrogées sur 10 déclarent avoir entendu parler de la possibilité d'une 3ème dose de vaccin, cette proportion montant même à 95% parmi les personnes elles-mêmes concernées (personnes âgées de plus de 65 ans, personnes à risques de formes graves face au Covid-19), personnes primovaccinées avec le vaccin Janssen). **Parmi les personnes concernées par le rappel vaccinal, 57% déclarent qu'elles iront « certainement » se faire vacciner une fois le délai de 6 mois écoulé, et 19% « probablement ». Plus largement, l'idée d'une 3ème dose apparaît bien accueillie par 70% des personnes qui ne sont pas encore concernées individuellement, mais qui sont engagées dans la vaccination.** Parmi les personnes réticentes au rappel vaccinal, un sentiment de lassitude est exprimé par de nombreuses personnes.

8.Recommandations internationales

Le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech est le premier vaccin contre le SARS-CoV-2 ayant demandé une variation de son AMM relative à une dose de rappel auprès des autorités de santé américaines et européennes.

Au Royaume-Uni, une recommandation de revaccination a été émise par le JCVI visant toutes les personnes âgées de 50 ans et plus, ainsi que d'autres groupes tels que les professionnels de santé (tout comme le Danemark, l'Italie et les Etats-Unis).

L'ACIP aux États-Unis vient de recommander l'administration d'une dose de rappel pour les personnes âgées de 65 ans et plus et celles âgées de 18 ans et plus avec un risque élevé de complication qui avaient reçu le vaccin de Pfizer-BioNTech pour leur primovaccination, l'intervalle pour le rappel étant de 6 mois ou plus (mais pas chez les professionnels soignants).

Le tableau ci-dessous reprend les recommandations internationales relatives à la dose de rappel dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19.

Par ailleurs, les gouvernements de nombreux pays en Europe (Allemagne, Espagne, Grèce, Hongrie, Pologne, République Tchèque, Roumanie) ou dans le Monde (Chili, Turquie, Thaïlande, Uruguay –chez ces derniers la primovaccination avait été réalisée par Sinovac) ont débuté ou annoncé la mise en place prochaine d'une campagne de rappel, par un vaccin à ARNm, en général à 6 mois, chez les personnes âgées (dont le seuil d'âge varie d'un pays à l'autre) voire les personnes atteintes de comorbidités.

Il est à noter que l'Organisation mondiale de la Santé (92) ne préconise pas pour le moment l'administration de doses de rappel dans un contexte de pénurie de vaccin au niveau mondial et de faibles niveaux de couverture vaccinale dans de nombreux pays.

Tableau 21 : Recommandations internationales relatives au rappel vaccinal COVID-19

Pays	Date début	Eligibilité					Vaccin autorisé	Délai après 2ème dose
		Age	Exposition à risque		Comorbidités	Population générale		
			Profession	Institution				
Belgique (Conseil supérieur de la santé) (93)	24 septembre	> 65 ans		Patients et résidents en institutions			Comirnaty ou Spikevax	4 mois après Covid-19 Janssen ou Vaxzevria 6 mois après mRNA
Danemark (Danish Health Authority) (94)	1er octobre	> 65 ans	Professionnel de santé	Résidents en institutions	+	Vaccinés par Covid-19 Janssen	Comirnaty ou Spikevax	
Etats Unis (FDA, CDC) (95, 96)	22 septembre	> 65 ans	18-64 ans profession exposée	18-64 ans avec exposition à risque en institution	Sujets de 18 à 64 ans à haut risque de COVID sévère		Comirnaty	6 mois
Canada (Comité consultatif national de l'immunisation) (97)	28 septembre			Résidents long séjour et institutions			Vaccin autorisé Vaccin à vecteur viral possible en cas de CI ou non disponible	> 6 mois
Québec Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (98)				Résident en centre d'hébergement et de soins de longue durée et en résidence privée pour aînés			Comirnaty ou Spikevax	6 mois
Irlande (National Immunisation Advisory Committee) (99)	27 Septembre	> 80 ans		> 65 ans résidents en institutions			Comirnaty ou Spikevax	6 mois
Israël (Ministry of Health) (100)	30 juillet	> 16 ans				+	Comirnaty	> 5 mois
Italie (Ministère de la santé) (101)	20 septembre	> 80 ans	Professionnel de santé	Résidents en institutions			Comirnaty ou Spikevax	6 mois
Royaume Uni (NHS, PHE) (102, 103)	16 septembre	≥ 50 ans	Professionnel de santé et soignant ≥ 16 ans	Résidents et travaillant en institutions	Sujets ≥ 16 ans à haut risque de COVID sévère Sujets ≥ 16 ans dans l'entourage d'un immunodéprimé		Comirnaty ou Spikevax	> 6 mois

Suède
(Swedish Public Health
Agency) (104)

28 septembre

≥ 80ans

Résidents en institu-
tions et ayant des
soins à domicile

Comirnaty
ou Spikevax

6 mois

9.Recommandations vaccinales

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

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

- La situation sanitaire française actuelle, marquée par une **amélioration de l'ensemble des indicateurs épidémiologiques dans les régions métropolitaines** (la situation reste cependant très préoccupante en Guyane), mais qui est caractérisée par une circulation quasi-exclusive du variant Delta, dont les données disponibles indiquent clairement sa transmissibilité accrue et une augmentation du taux de reproduction de base (R_0) par rapport aux souches virales de référence et aux autres VOC. Ce variant semble également associé à une augmentation du risque d'hospitalisation, voire de formes sévères.
- Les études les plus récentes confirment une **baisse au cours du temps de l'efficacité vaccinale** observée en vie réelle **contre les infections liées au variant Delta** (de 30 à 70%) avec toutefois une efficacité contre les formes **graves** qui reste à un niveau élevé (supérieur à 80-90%) durant la période où le variant Delta est devenu prédominant, et ce quel que soit le vaccin administré. Bien que cette baisse progressive de la protection au cours des 6 mois suivant la primo-vaccination soit essentiellement observée chez les plus âgés, certaines études rapportent qu'elle est constatée dans tous les groupes d'âge (plus de 18 ans). En l'état des données disponibles, il est probable que cette baisse de la protection relève de **la conjonction d'une moindre efficacité des vaccins vis-à-vis du variant Delta et de la diminution progressive de l'efficacité vaccinale à distance du schéma avec 2 doses de vaccin**.
- L'existence depuis le début de l'épidémie en France, d'infections nosocomiales³¹ pour lesquelles la part des professionnels de santé parmi les cas signalés est non négligeable (39%), et semble avoir été impactée par la première phase de la campagne de vaccination incluant les soignants (avec la réserve des limites observationnelles d'un système d'alerte - e-SIN -, qui n'est pas un outil épidémiologique).
- Les données israéliennes d'efficacité observée en vie réelle³² concernant une dose de rappel du vaccin Comirnaty, approuvée le 30 juillet quant à l'administration tout d'abord **chez les personnes de 60 ans ou plus complètement vaccinées au moins cinq mois auparavant** (plus de 2,8 millions de doses de rappel ont été effectuées à la date du 13 septembre), montrent un impact assez rapide en termes de diminution du taux de reproduction, de diminution des cas d'infections confirmés et des cas sévères chez les sujets de plus de 60 ans. D'autres données israéliennes³³ portant sur 1 137 804 **personnes âgées de 60 ans et plus éligibles** à une dose de rappel suivies entre le 30 juillet et le 31 août 2021, montrent que 12 jours ou plus après une injection de rappel du vaccin Comirnaty, le taux d'infection confirmée était plus faible dans le groupe de rappel que dans le groupe sans rappel (primovaccinées au moins cinq mois auparavant) d'un facteur de 11,3 (IC à 95% [10,4-12,3]) ; le taux de maladie grave était inférieur d'un facteur de 19,5 (IC à 95% [12,5-29,5]).
- Les données israéliennes de tolérance observées en vie réelle, quant à l'administration d'une dose de rappel (étendue depuis le 13 août aux plus de 50 ans puis aux plus de 30 ans 1 semaine plus tard et à partir du 29 août aux sujets de plus de 16 ans) quoiqu'encore limitées en termes de recul et de nombres de doses injectées semblent montrer au 17 septembre un profil de tolérance global de la dose de rappel généralement comparable à celui observé après l'administration de la seconde dose de vaccin. Ainsi, parmi les événements indésirables rapportés après la 3ème dose, sur plus de 2,8 millions de doses de rappel

³¹ Données transmises par SPF

³² Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. BNT162b2 [COMIRNATY (COVID-19 Vaccine, mRNA)]. Evaluation of a booster dose (third dose). Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee briefing document meeting date: 17 september 2021. Silver Spring: VRBPAC; 2021. <https://www.fda.gov/media/152161/download>

³³ Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine booster against Covid-19 in Israel. N Engl J Med 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2114255>

administrées³⁴, 1 328 cas étaient non graves et 19 cas étaient graves dont un seul cas de myocardite rapporté chez un homme jeune³⁵.

- Des données complémentaires **sur la cinétique virale du variant Delta chez des personnes primovaccinées**^{36 37} indiquant :
 - une excrétion virale plus courte (sur une durée de 3 jours) comparativement aux personnes non vaccinées ;
 - une probabilité d'isoler du virus infectieux significativement plus faible chez les vaccinés (68,6% des cas) que chez les non vaccinés (84,9% des cas), suggérant une moindre contagiosité des vaccinés ;
 - des données discordantes quant à une différence au pic de charge virale chez des patients infectés par le variant Delta après leur primovaccination complète comparativement à celle des personnes non vaccinées (et si la charge virale chez les vaccinés apparaît plus basse au pic, la différence s'estompe quand on s'éloigne de la primo vaccination).
- Malgré les données limitées d'une étude rétrospective israélienne³⁸ portant sur 11 889 cas d'infections (avec seulement 245 infections survenues chez des personnes ayant reçu une dose de rappel en Israël), l'administration d'une dose de rappel est associée à une diminution statistiquement significative de la charge virale en comparaison à celle des personnes primovaccinées qui n'avaient pas reçu leur dose de rappel (n=1 910), suggérant ainsi que l'administration d'un rappel diminuerait la charge virale et de fait, probablement la contagiosité des personnes développant une infection par le SARS-CoV-2 (variant Delta).
- **La confirmation de l'efficacité et de la tolérance de certains schémas hétérologues en primovaccination**, notamment ceux dans lesquelles les vaccins ARNm sont utilisés pour la 2e dose.
- Les données d'immunogénicité publiées pour le rappel avec une demi-dose de Spikevax³⁹, induisant des titres en anticorps neutralisants plus élevés contre la souche historique, et des titres comparables contre les variants Bêta et Gamma comparativement aux titres observés après primovaccination.
- Les recommandations internationales de différentes agences nationales (NHS, FDA malgré l'avis contraire de l'ACIP, Italian Medicines Agency- AIFA, Danish Health Authority) préconisant une dose de rappel chez les professionnels de santé.

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

- L'EMA a délivrée une **variation à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle** quant à « l'administration d'une dose de rappel (3ème dose) de Comirnaty, injectée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la seconde dose, chez les personnes âgées de 18 ans et plus ». L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalles réguliers jusqu'à la fin de l'étude pivotale et de l'analyse de ses résultats.

³⁴ Plus de 2,8 millions de doses de rappel ont été effectuées à la date du 13 septembre, avec une couverture vaccinale de 85% chez les plus de 60 ans, de 70% entre 50 et 59 ans, de 60% entre 40 et 49 ans, de plus de 45% entre 30 et 39 ans, de plus de 35% entre 20 et 29 ans et de plus de 30% entre 16 et 19 ans.

³⁵ Sept événements indésirables graves suivant la 3ème dose ont été rapportés parmi 2 004 064 vaccinés âgés de 12 à 64 ans : 2 cas de réaction allergique considérés comme en lien avec la dose de rappel, 1 cas de myocardite chez un homme entre 30 et 34 ans, survenu 3 jours après la 3ème dose, en cours d'investigation, 1 cas de syndrome de Guillain Barré suivi d'une paralysie faciale considéré comme possiblement en lien avec la dose de rappel.

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

³⁶ Shamier MC, Tostmann A, Bogers S, de Wilde J, Ijpelaar J, van der Kleij WA, et al. Virological characteristics of SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections in health care workers [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.20.21262158>

³⁷ Chia PY, Xiang Ong SW, Chiew CJ, Ang LW, Chavatte J-M, Mak T-M, et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study [preprint]. medRxiv 2021:2021.07.28.21261295. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.28.21261295> %J medRxiv

³⁸ Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzel E, Kuint J, et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV2 breakthrough infections following vaccination and booster with the BNT162b2 vaccine [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.29.21262798>

³⁹ Choi A, Koch M, Wu K, Chu L, Ma L, Hill A, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. Nat Med 2021. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01527-y>

- **La tendance à la baisse progressive de l'efficacité du vaccin Comirnaty sur les formes symptomatiques** (baisse d'environ 6% en moyenne tous les 2 mois) rapportée dans l'étude de Thomas et al⁴⁰ quant au suivi de l'essai de phase 3 initial portant sur plus de 40 000 participants. Cette étude suggère que l'efficacité du vaccin Comirnaty persiste pendant au moins 6 mois (mais les données sur la persistance des titres d'anticorps neutralisants ne sont disponibles qu'à 2 mois après la primovaccination et pas à 6 mois).
- **Les données d'immunobridging**⁴¹ d'une dose de rappel par le vaccin Comirnaty qui, administré à une dose de 30 µg environ 6 mois (entre 4,8 et 8 mois) après un schéma avec 2 doses de vaccin, chez des sujets âgés de 18 à 55 ans sans antécédent d'infection, induit une réponse humorale (anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2) un mois après la 3ème injection, non inférieure à celle observée chez ces mêmes sujets un mois après leur 2nde dose. La dose de rappel induit **une augmentation des titres en anticorps neutralisants y compris contre les variants Bêta ou Delta**, même si pour ceux-ci les titres étaient inférieurs à ceux neutralisant la souche historique, que ce soit chez les sujets âgés de 18-55 ans (n=11) ou de 65-85 ans (n=12).
- Aucune donnée n'est disponible dans la sous-étude de phase 3 sur l'efficacité de cette dose de rappel sur les formes graves et la mortalité (du fait de l'effectif de la population analysée), ni sur l'infection ou la transmission virale.
- **Les données de tolérance obtenues dans la sous-étude de phase 3** chez 306 adultes âgés de 18 ans à 55 ans ayant reçu une dose de rappel, et suivis sur une période médiane de 2,6 mois (délai compris entre 4,8 et 8 mois), montrant un profil de tolérance du vaccin Comirnaty globalement satisfaisant, généralement similaire à celui observé après l'administration de la 2nde dose :
 - La plupart des événements (EI) rapportés, consistaient en des manifestations locales (douleur au point d'injection) ou des symptômes généraux (fatigue, céphalées, frissons, douleurs musculaires et articulaires, fièvre) et étaient généralement d'intensité légère à modérée ;
 - Parmi les EI présentant un intérêt particulier, un cas de lymphadénopathie généralisée a été rapporté (résolutive en 5 jours) ;
 - Aucun choc anaphylactique ou réaction de type anaphylactique n'a été rapporté.
 - Aucun cas de paralysie faciale ou de myo/péricardite n'a été signalé.
- **Les données françaises de pharmacovigilance à date**⁴² relatives à la primovaccination par Comirnaty en post-utilisation, montrent différents signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance, et 2 signaux confirmés, l'un pour l'hypertension artérielle et l'autre pour **les myocardites/péricardites survenus principalement chez des adolescents et de jeunes adultes**, plus souvent chez les hommes que chez les femmes, plus souvent après la 2ème dose du vaccin Comirnaty, et généralement dans les 8 jours après la vaccination toute dose confondue (chez les 12-18 ans, avec plutôt 12,8 jours après la 1ère dose et 4,2 jours après la 2nde dose). Les données de pharmacovigilance ne permettent pas totalement d'écarter un lien de causalité entre le vaccin Comirnaty et la myocardite. Les myocardites font désormais partie intégrante des effets indésirables listés dans le RCP du vaccin Comirnaty. Les données françaises et internationales indiquent que les myocardites sont, pour la grande majorité, résolutes et non sévères. **Les péricardites** constituent également un signal confirmé au niveau européen et font désormais partie intégrante des effets indésirables listés dans le RCP du vaccin Comirnaty. Les cas français ne permettent pas d'écarter un rôle potentiel du vaccin dans la survenue de cet effet indésirable.
- **L'analyse de l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) mise à jour à la fin du mois d'août**⁴³ pour la population âgée de 16 à 29 ans, confirme que les bénéfices d'une primovaccination par

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

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

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

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

Comirnaty l'emportent sur les risques dans toutes les tranches d'âge et pour les 2 sexes, même si ce rapport est meilleur pour la population plus âgée et pour les femmes.

- **L'analyse de l'ACIP concernant la balance bénéfice/risque pour la dose de rappel** pour les sujets âgés de 18 ans et plus⁴⁴, **qui est plus favorable pour les sujets âgés de 65 ans et plus comparativement aux sujets plus jeunes.** Chez les jeunes, elle varie en fonction de l'âge, du sexe, du niveau de circulation du virus, de l'efficacité vaccinale de la primovaccination et après la dose de rappel et du risque de myocardites. Les bénéfices augmentent lorsque l'efficacité vaccinale de la primovaccination contre le risque d'infection et d'hospitalisation est moins élevé. En revanche, si le niveau de circulation du virus baisse, le rapport entre le nombre d'hospitalisations évitées et le nombre de myocardites secondaires à la vaccination est moins favorable, en particulier pour les hommes âgés de 18 à 29 ans et en cas de risque élevé de myocardites. Cependant, le risque de myocardites après une dose de rappel n'est pas encore connu.

⁴⁴ Centers for Disease Control and Prevention, Wallace M. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine booster: benefits-risk discussion. ACIP meeting, september 23, 2021. Atlanta: CDC; 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-9-23/02-COVID-Wallace-508.pdf>

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

Ces recommandations concernent le cas de l'administration d'une dose **de rappel au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination**, qui est à distinguer de l'administration d'une dose supplémentaire administrée plus précocement, notamment dans des populations immunodéprimées et déjà préalablement recommandée par la HAS⁴⁵.

L'actualisation des données les plus récentes conforte les recommandations de la HAS du 23 août 2021⁴⁶, relatives à l'administration d'une dose de rappel pour les personnes de 65 ans et plus, ainsi que pour toutes les personnes présentant des comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès liés à la Covid-19.

La HAS note par ailleurs, bien que le nombre de doses injectées soit encore limité, que les données de tolérance observées en vie réelle suite à l'injection d'une dose de rappel chez les jeunes adultes sont rassurantes concernant notamment la survenue de myocardites, de péricardites et de myo-péricardites. La situation sanitaire actuelle, dont les indicateurs s'améliorent, et les données encore limitées sur les conséquences d'un déclin de l'efficacité vaccinale au cours du temps chez les adultes jeunes, sans comorbidité, ne permettent pas à ce stade de modifier les recommandations de la HAS quant à la pertinence d'un rappel en population générale. La HAS souligne toutefois que l'administration d'une dose de rappel deviendra probablement nécessaire au cours des mois qui viennent. La HAS sera donc amenée à revoir ses recommandations dès que des données nouvelles le justifieront.

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

En revanche, compte tenu du risque accru d'exposition et d'infection au virus du SARS-CoV-2 par rapport à la population générale, la HAS recommande d'étendre l'administration d'une dose de rappel aux professionnels du secteur de la santé et du secteur médico-social, en contact avec les patients et chez les professionnels du transport sanitaire (quel que soit leur mode d'exercice, y compris bénévole, et quel que soit leur âge). En effet ces professionnels sont à la fois plus exposés et plus susceptibles de transmettre la maladie par leur contact direct avec les patients, aussi la dose de rappel a pour objectif de leur conférer la meilleure protection possible face au variant Delta, plus transmissible, et de contribuer, en limitant la propagation de la maladie, à la protection des personnes vulnérables qu'ils prennent en charge (certaines d'entre elles n'étant pas immunisées car non répondeuses ou encore non ou incomplètement vaccinées)^{47 48}.

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

⁴⁵ Décision HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281548/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab

⁴⁶ Avis relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/avis_n2021.0061.ac.seesp_du_23_aout_2021_du_college_de_la_has_sur_la_campagne_de_rappel_vaccinal_contre_la_covid_19.pdf

⁴⁷ Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner ; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_2020-11-30_10-40-59_242.pdf

⁴⁸ Stratégie de vaccination contre le Sars-CoV-2 Rôle des facteurs socio-économiques et professionnels dans le risque d'infection et de formes graves de Covid-19 et actualisation des recommandations https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/recommandation_vaccinale_strategie_de_vaccination_contre_le_sars_cov2_-_role_des_facteurs_socio-economiques_et_professionnel.pdf

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

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

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

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

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

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

La HAS rappelle en outre, au-delà des considérations éthiques⁴⁹, l'intérêt épidémiologique à contrôler l'épidémie au niveau européen et au niveau mondial, y compris pour l'épidémiologie en France.

La HAS rappelle toutefois, l'existence de la liste de contre-indication mentionnées à l'annexe 2 du décret n°2021-1059 du 7 août 2021⁵⁰ prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire.

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

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

⁴⁹ L'OMS a appelé début août à un moratoire sur les doses de rappel des vaccins anti-Covid pour pouvoir mettre ces doses à disposition des pays qui n'ont pu immuniser qu'une partie infime de leur population

⁵⁰ Décret no 2021-1059 du 7 août 2021 modifiant le décret no 2021-699 du 1er juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire

complémentaires sur l'acceptabilité de la vaccination, en particulier sur les motifs des refus de vaccination chez les professionnels du secteur de la santé et du médico-social.

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

11. Estimation du nombre de personnes concernées par ces recommandations

Les estimations suivantes sont tirées du rapport de la HAS sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner (105) datant de novembre 2020 et demanderaient à être mises à jour.

En ce qui concernent les personnes à risque de formes graves : 13,75 millions de personnes ont 65 ans et plus, et parmi les moins de 65 ans, 9,8 millions ont au moins un critère de vulnérabilité (prise en compte des pathologies listées et identifiées par différents algorithmes s'appuyant, en fonction des pathologies, sur les hospitalisations et/ou les affections longues durées et/ou les traitements médicamenteux à partir du SNDS).

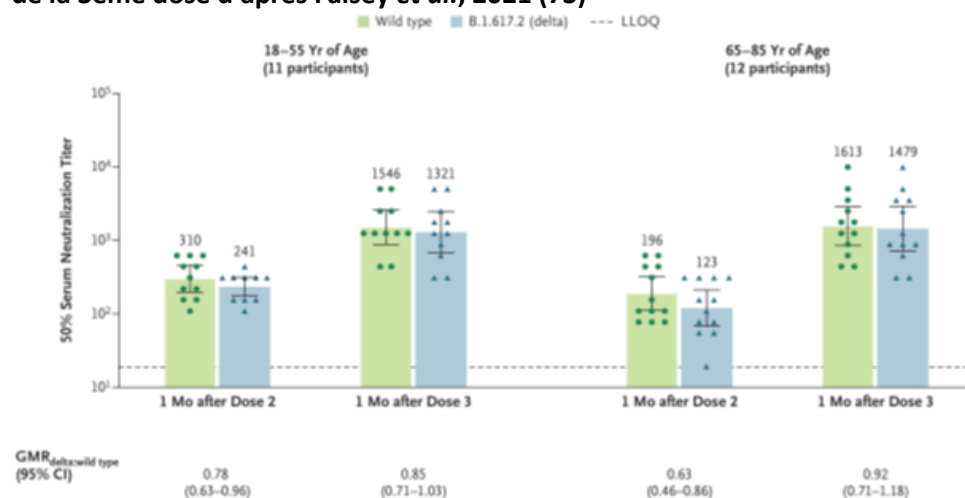
Par ailleurs, la France compte près de 2,2 millions de professionnels de santé et de 1,2 million de professionnels du secteur social et médico-social.

Enfin, l'entourage des personnes immunodéprimées a été estimé, selon l'avis du Comité d'orientation de la stratégie vaccinale (COSV) du 6 avril 2021, à 2 à 3 personnes de 150 000 foyers, soit 300 à 450 000 personnes (106).

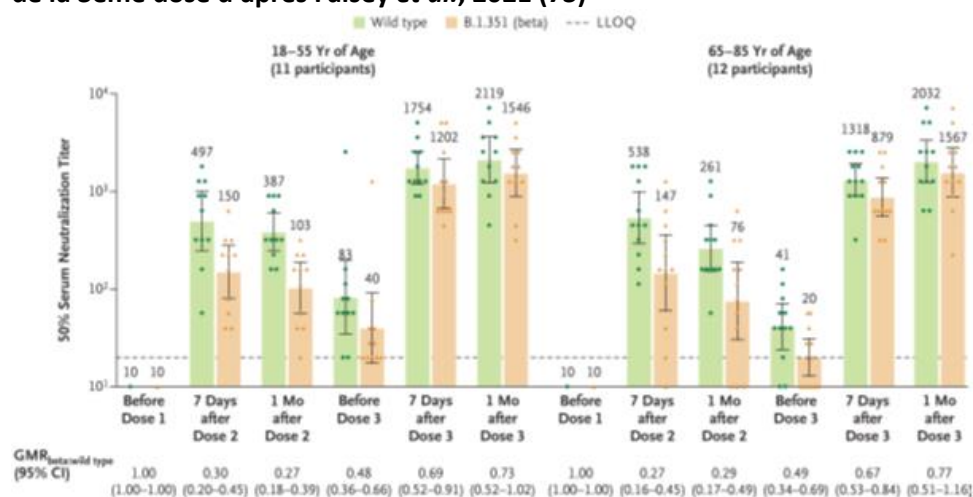
ANNEXES

Annexe 1.

Moyennes géométriques des titres en anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 dirigés contre la souche historique et le variant Delta (neutralisation de 50%) jusqu'à 1 mois après l'administration de la 3ème dose d'après Falsey *et al.*, 2021 (73)



Moyennes géométriques des titres en anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 dirigés contre la souche historique et le variant Bêta (neutralisation de 50%) jusqu'à 1 mois après l'administration de la 3ème dose d'après Falsey *et al.*, 2021 (73)



Annexe 2. Essais cliniques en cours, actifs, référencés sur clinicaltrials.gov

Tableau 3 : Essais cliniques en cours, actifs, référencés sur clinicaltrials.gov (consulté le 28 septembre 2021)

Numéro	Titre de l'étude	Phase	Population	Lieu	Date de début	Date de fin
NCT05057182	Third Dose of mRNA Vaccination to Boost COVID-19 Immunity	Recruiting	30 Years and older (Adult, Older Adult)	Phase 4	September 27, 2021	December 31, 2023
NCT05057169	Randomized Trial of COVID-19 Booster Vaccinations (Cobovax Study)	Not yet recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Phase 4	October 5, 2021	March 31, 2024
NCT05049226	Third Dose Vaccination With Astra-Zeneca or Pfizer COVID-19 Vaccine Among Adults Received Sinovac COVID-19 Vaccine	Not yet recruiting	18 Years to 59 Years (Adult)	Phase 2	September 2021	September 2023
NCT05047640	COVID-19 3rd Dose Vaccine in Transplant Patients	Not yet recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Phase 3	September 9, 2021	May 30, 2022
NCT05034679	Impact of Corona Vaccination on AMH- Anti Mullerian Hormone	Recruiting	18 Years to 44 Years (Adult)		July 15, 2021	October 15, 2022
NCT05025514	Retrospective Study of COVID-19 Vaccines in Patients Undergoing Immunotherapy for Cancer.	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)		January 1, 2021	June 1, 2024
NCT05022329	COVID-19 Vaccine Boosters in Patients With CKD	Not yet recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Phase 2 Phase 3	September 25, 2021	August 30, 2023
NCT05020145	COVID-19 Vaccination and Break-through Infections Among Persons With Immunocompromising Conditions in the United States	Active, not recruiting	12 Years and older (Child, Adult, Older Adult)		August 25, 2021	December 31, 2021
NCT05016622	Booster Dose Trial	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Phase 2	August 10, 2021	September 2024
NCT05007860	Vaccine Responsiveness in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia	Active, not recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)		July 16, 2020	June 30, 2022
NCT05004181	Safety and Immunogenicity of a SARS CoV 2 Multivalent RNA Vaccine in Healthy Participants	Recruiting	18 Years to 85 Years (Adult, Older Adult)	Phase 2	August 25, 2021	December 2022
NCT05000216	COVID-19 Booster Vaccine in Auto-immune Disease Non-Responders	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Phase 2	August 13, 2021	December 2022
NCT04999111	A Study of Ad26.COV2.S Administered as Booster Vaccination in Adults Who Have Previously Received Primary Vaccination With Ad26.COV2.S or BNT162b2	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Phase 2	August 6, 2021	March 2, 2022
NCT04996238	Local and General Immune Response After Coronavirus Disease (COVID-19) Vaccination in Volunteers	Active, not recruiting	18 Years to 100 Years (Adult, Older Adult)	Not Applicable	February 11, 2021	January 31, 2022
NCT04993560	Safety and Efficacy of COVID-19 Prime-boost Vaccine in Bahrain	Recruiting	21 Years and older (Adult, Older Adult)		July 18, 2021	October 19, 2021

NCT04992182	Reactogenicity, Safety, and Immunogenicity of Covid-19 Vaccine Booster	Active, not recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Phase 2	July 8, 2021	June 30, 2022
NCT04969601	Anti-Covid-19 Vaccine in Children With Acute Leukemia and Their Siblings	Not yet recruiting	1 Year to 15 Years (Child)	Phase 1 Phase 2	August 2021	February 2023
NCT04969250	Vaccination for Recovered Inpatients With COVID-19 (VATICO)	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Phase 4	August 25, 2021	July 2022
NCT04961502	Humoral and Cellular Responses to Vaccination Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the Very Elderly Living in Geriatric Institutions	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Not Applicable	March 11, 2021	September 2021
NCT04961229	Booster Dose of COVID-19 Vaccine for Kidney Transplant Recipients Without Adequate Humoral Response	Not yet recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Phase 4	September 2021	July 2022
NCT04955626	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Booster Dose of BNT162b2 Against COVID-19 in Participants > 16 Years of Age.	Recruiting	16 Years and older (Child, Adult, Older Adult)	Phase 3	July 1, 2021	September 29, 2022
NCT04952766	Study Evaluating SARS-CoV-2 (COVID-19) Humoral Response After BNT162b2 Vaccine in Immunocompromised Adults Compared to Healthy Adults	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Phase 4	March 29, 2021	March 2022
NCT04951323	Impact of the Immune System on Response to Anti-Coronavirus Disease 19 (COVID-19) Vaccine in Allogeneic Stem Cell Recipients (Covid Vaccin Allo)	Recruiting	18 Years to 100 Years (Adult, Older Adult)	Phase 3	March 22, 2021	January 1, 2023
NCT04949490	A Trial Investigating the Safety and Effects of One or Two Additional Doses of Comirnaty or One Dose of BNT162b2s01 in BNT162-01 or BNT162-04 Trial Subjects	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Phase 2	July 26, 2021	July 2023
NCT04932876	The Response of the Immune System of Patients With End Stage Kidney Disease on Dialysis and Kidney Transplant Recipients Vaccinated for COVID-19	Recruiting	18 Years to 90 Years (Adult, Older Adult)		April 24, 2021	March 2023
NCT04932863	BNT162b2 Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Covid-19 Vaccine in Cancer Patients on Active Treatment	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)		March 15, 2021	March 15, 2023
NCT04910971	Quantification of Binding and Neutralizing Antibody Levels in COVID-19 Vaccinated Health Care Workers Over 1 Year	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)		January 31, 2021	July 28, 2022
NCT04905862	Assessment of Immune Response After Vaccination Against COVID-19 in Patients Treated With Renal Replacement Therapy	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)		February 15, 2021	May 31, 2022
NCT04900467	Compare Immunological Efficacy of a Vaccine Regimen Combining Two Covid19 mRNA Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna) With That of a Homologous Vaccination of Each Covid19 mRNA Vaccine	Active, not recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Not Applicable	May 28, 2021	January 2022

NCT04898946	Serological Response to mRNA and Inactivated COVID-19 Vaccine in Health Care Workers in Hong Kong	Recruiting	18 Years and older Â (Adult, Older Adult)		March 8, 2021	March 8, 2022
NCT04895982	Study to Evaluate Safety, Tolerability & Immunogenicity of BNT162b2 in Immunocompromised Participants â2 Years	Not yet recruiting	2 Years and older Â (Child, Adult, Older Adult)	Phase 2	October 8, 2021	February 11, 2023
NCT04894435	Mix and Match of the Second COVID-19 Vaccine Dose for Safety and Immunogenicity	Recruiting	18 Years to 99 Years Â (Adult, Older Adult)	Phase 2	May 20, 2021	March 2023
NCT04889209	Delayed Heterologous SARS-CoV-2 Vaccine Dosing (Boost) After Receipt of EUA Vaccines	Recruiting	18 Years to 99 Years Â (Adult, Older Adult)	Phase 1 Phase 2	May 28, 2021	May 28, 2025
NCT04887948	Safety and Immunogenicity Study of 20vPnC When Coadministered With a Booster Dose of BNT162b2	Active, not recruiting	65 Years and older Â (Older Adult)	Phase 3	May 20, 2021	November 29, 2021
NCT04881396	Response of Haemodialysis Patients to BNT162b2 mRNA Cov-19 Vaccine	Not yet recruiting	18 Years to 130 Years (Adult, Older Adult)		May 10, 2021	June 1, 2022
NCT04880447	Special Investigation of COMIRNATY in the Population With Underlying Diseases	Recruiting	16 Years and older Â (Child, Adult, Older Adult)		May 26, 2021	May 6, 2022
NCT04878796	Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccines on Cancer Patients:Observational Study. (ANTICOV)	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)		May 24, 2021	May 2022
NCT04865900	Prevalence of Perimyocarditis After Covid-19 Vaccine	Recruiting	16 Years to 60 Years Â (Child, Adult)		March 9, 2021	April 2022
NCT04862806	Safety, Efficacy of BNT162b2 mRNA Vaccine in CLL	Recruiting	18 Years and older Â (Adult, Older Adult)	Not Applicable	February 1, 2021	March 2022
NCT04848584	Pfizer-BioNTech COVID-19 BNT162b2 Vaccine Effectiveness Study - Kaiser Permanente Southern California	Active, not recruiting	16 Years and older Â (Child, Adult, Older Adult)		May 15, 2021	July 30, 2023
NCT04848441	Risk of COVID-19 Infection After Vaccination	Not yet recruiting	up to 110 Years (Child, Adult, Older Adult)		May 1, 2021	August 1, 2021
NCT04844489	Study of the Humoral Response to SARS-CoV-2 Variants and of the Cellular Response After Vaccination Against COVID-19 in Immunocompromised People	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Not Applicable	April 16, 2021	July 31, 2023
NCT04842305	Mucosal Immunity in Terms of SARS-CoV-2 Antibodies in Saliva After COVID-19 Infection and Vaccination	Not yet recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)		April 2021	March 15, 2024
NCT04824651	Covid-19 Vaccine Cohort in Specific Populations	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)		March 25, 2021	September 25, 2024
NCT04824638	BNT162b2 Vaccination With Two Doses in COVID-19 Negative Adult Volunteers and With a Single Dose in COVID-19 Positive Adult Volunteers	Active, not recruiting	18 Years and older Â (Adult, Older Adult)	Phase 2	March 8, 2021	October 30, 2023
NCT04816669	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Multiple Formulations of BNT162b2 Against COVID-19 in Healthy Adults	Active, not recruiting	18 Years to 55 Years Â (Adult)	Phase 3	April 1, 2021	October 30, 2021

NCT04816643	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 in Healthy Children <12 Years of Age	Recruiting	6 Months to 11 Years Â (Child)	Phase 2 Phase 3	March 24, 2021	September 27, 2023
NCT04805216	Covid-19 Vaccine Response in Immunocompromised Haematology Patients	Recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)		March 15, 2021	November 15, 2021
NCT04805125	Immunocompromised Swiss Cohorts Based Trial Platform	Active, not recruiting	18 Years and older (Adult, Older Adult)	Phase 3	April 19, 2021	July 2022
NCT04800133	Covid-19 Vaccination in Adolescents	Recruiting	11 Years to 100 Years Â (Child, Adult, Older Adult)	Phase 2	May 8, 2021	March 31, 2025
NCT04778033	Semen Analysis Parameters Following Pfizer's COVID-19 Vaccine	Recruiting	18 Years to 45 Years Â (Adult)		February 9, 2021	May 1, 2021
NCT04775069	Antibody Response to COVID-19 Vaccines in Liver Disease Patients	Recruiting	18 Years and older Â (Adult, Older Adult)	Phase 4	May 21, 2021	March 31, 2022
NCT04761822	COVID19 SARS Vaccinations: Systemic Allergic Reactions to SARS-CoV-2 Vaccinations	Recruiting	12 Years and older Â (Child, Adult, Older Adult)	Phase 2	April 7, 2021	November 2021
NCT04756817	Immunogenicity of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Elderly People Aged 85 and Older in Greece	Recruiting	85 Years to 100 Years (Older Adult)		February 13, 2021	September 30, 2021
NCT04754594	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of SARS CoV-2 RNA Vaccine Candidate (BNT162b2) Against COVID-19 in Healthy Pregnant Women 18 Years of Age and Older	Recruiting	Child, Adult, Older Adult	Phase 3	February 16, 2021	October 15, 2022
NCT04743388	Study of the Kinetics of Antibodies Against COVID-19 (SARS-CoV-2) and of Cellular Subpopulations of the Immune System	Recruiting	18 Years and older Â (Adult, Older Adult)		January 4, 2021	April 2022
NCT04733807	Antibodies Response to mRNA Vaccine Against Covid-19	Recruiting	18 Years to 80 Years Â (Adult, Older Adult)		January 28, 2021	February 1, 2022
NCT04713553	A Phase 3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Multiple Production Lots and Dose Levels of BNT162b2 RNA-Based COVID-19 Vaccines Against COVID-19 in Healthy Participants	Completed	12 Years to 50 Years Â (Child, Adult)	Phase 3	February 15, 2021	July 22, 2021
NCT04649021	Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162b2) in Chinese Healthy Population	Active, not recruiting	18 Years to 85 Years Â (Adult, Older Adult)	Phase 2	December 4, 2020	December 2021
NCT04380701	A Trial Investigating the Safety and Effects of Four BNT162 Vaccines Against COVID-2019 in Healthy and Immunocompromised Adults	Recruiting	18 Years to 85 Years Â (Adult, Older Adult)	Phase 1 Phase 2	April 23, 2020	April 2023
NCT04368728	Study to Describe the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals	Recruiting	12 Years and older Â (Child, Adult, Older Adult)	Phase 2 Phase 3	April 29, 2020	May 2, 2023

Références bibliographiques

1. Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Vaccination en très haute priorité des personnes à très haut risque. Liste de pathologies rares justifiant une vaccination en très haute priorité contre la COVID-19. Paris: COSV; 2021.
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_maladies_rares_cosv_fmr-2.pdf
2. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la HAS relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283044/fr/avis-n-2021-0061/ac/seesp-du-23-aout-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-la-definition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-complexe-contre-la-covid-19
3. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
4. European Medicines Agency. Comirnaty concentrate for dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf
5. European Medicines Agency. Comirnaty. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified). Amsterdam: EMA; 2020.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/comirnaty#opinion-section>
6. European Medicines Agency. Comirnaty concentrate for dispersion for injection. COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf
7. Santé publique France, CNR des virus des infections respiratoires. Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 réalisée conjointement par Santé publique France et le CNR des virus des infections respiratoires. Mise à jour du 22/09/2021. Saint-Maurice: SPF; 2021.
<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
8. Agence européenne des médicaments. Comirnaty dispersion à diluer pour solution injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf
9. European Medicines Agency. Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses and boosters, 4 octobre 2021 [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2021.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>
10. Haute Autorité de Santé. Casirivimab/imdevimab RONAPREVE. Solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée. Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM. Avis du 3 août 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281625/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab-prophylaxie-post-exposition-de-l-infection-a-sars-cov-2
11. Ameli. Les gestes barrières à adopter pour limiter la transmission des virus saisonniers et du Covid-19, 20 août 2021 [En ligne] 2021.
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/gestes-barrieres/les-gestes-barrieres-adopter>
12. Haut conseil de la santé publique. Avis du 18 avril 2021 relatif à l'établissement d'une stratégie permettant de définir des mesures à mettre en œuvre pour la réouverture des activités dans les Établissements recevant du public (ERP) et des activités à l'issue de la période du 3e confinement. Paris: HCSP; 2021.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1010>
13. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. N Engl J Med 2021.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2110345>
14. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® (BNT162b2) dans la stratégie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-bnt162b2
15. Centre de crise sanitaire, Santé publique France, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Guide d'investigation des échecs vaccinaux liés à la vaccination contre la Covid-19. Version du 26 mai 2021. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2021.
https://www.iledefrance.ars.sante.fr/system/files/2021-06/MSante-DGS_2021-05-26_MinSante_2021-071_Guide-investigation_echecs-vaccinaux.pdf
16. Iacobucci G. Covid-19: how is vaccination affecting hospital admissions and deaths? BMJ 2021;374:n2306.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2306>

17. Office for National Statistics. Deaths involving COVID-19 by vaccination status, England: deaths occurring between 2 January and 2 July 2021. London: ONS; 2021.
<https://www.ons.gov.uk/releases/deathsinvolvingcovid19byvaccinationstatusenglanddeathsoccurringbetween1januaryand2july2021>
18. Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Khunti K, et al. Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ* 2021;374:n2244.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2244>
19. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 1er juillet 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-1er-juillet-2021>
20. Charmet T, Schaeffer L, Grant R, Galmiche S, Chény O, von Platen C, et al. Impact of original, B.1.1.7, and B.1.351/P.1 SARS-CoV-2 lineages on vaccine effectiveness of two doses of COVID-19 mRNA vaccines: results from a nationwide case-control study in France. *Lancet Reg Health Eur* 2021;8:100171.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100171>
21. Lefèvre B, Tondeur L, Madec Y, Grant R, Lina B, van der Werf S, et al. Beta SARS-CoV-2 variant and BNT162b2 vaccine effectiveness in long-term care facilities in France [commentary]. *Lancet Healthy Longev* 2021.
[http://dx.doi.org/10.1016/s2666-7568\(21\)00230-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2666-7568(21)00230-0)
22. Kissling E, Hooiveld M, Sandonis Martín V, Martínez-Baz I, William N, Vilcu AM, et al. Vaccine effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 infection in adults aged 65 years and older in primary care: I-MOVE-COVID-19 project, Europe, december 2020 to may 2021. *Euro Surveill* 2021;26(29):2100670.
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2021.26.29.2100670>
23. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0051/AC/SEESP du 15 juillet 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'identification des données nécessaires pour permettre d'évaluer la pertinence éventuelle d'un rappel chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278153/fr/avis-n-2021-0051/ac/seesp-du-15-juillet-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-l-identification-des-donnees-necessaires-pour-permettre-d-evaluer-la-pertinence-eventuelle-d-un-rappel-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-complete-contre-la-covid-19
24. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness [letter]. *Lancet* 2021;397(10293):2461-2.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01358-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01358-1)
25. McKeigue PM, McAllister DA, Hutchinson SJ, Robertson C, Stockton D, Colhoun HM. Efficacy of vaccination against severe COVID-19 in relation to Delta variant and time since second dose: the REACT-SCOT case-control study [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.12.21263448>
26. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet* 2021.
[http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)
27. Grannis SJ, Rowley EA, Ong TC, Stenehjem E, Klein NP, DeSilva MB, et al. Interim estimates of COVID-19 Vaccine effectiveness against COVID-19-associated emergency department or urgent care clinic encounters and hospitalizations among adults during SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant predominance - nine states, june-august 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(37):1291-3.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7037e2>
28. Thiruvengadam R, Awasthi A, Medigeshi G, Bhattacharya S, Mani S, Sivasubbu S, et al. Cellular immune responses are preserved and may contribute to ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine effectiveness against infection due to SARS-CoV-2 B.1.617.2 delta variant despite reduced virus neutralisation [preprint]. *SSRN* 2021.
<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3884946>
29. Pramod S, Govindan D, Ramasubramani P, Kar SS, Aggarwal R, Manoharan N, et al. Effectiveness of Covishield vaccine in preventing Covid-19: a test-negative case-control study [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.19.21260693>
30. Ministry of Health. Benefits of the vaccine: according to the result and date of the vaccine 20.6.21-17.7.21. Discussion from 20.07.21. Jerusalem: MoH; 2021.
https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_two-dose-vaccination-data.pdf
31. Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Khatib HA, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the Delta (B.1.617.2) variant in Qatar [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.11.21261885>
32. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>
33. Fowlkes A, Gaglani M, Groover K, Thiese MS, Tyner H, Ellingson K. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among frontline workers before and during B.1.617.2 (Delta) variant predominance - eight U.S. locations, december 2020-august 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(34):1167-9.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e4>
34. Tenforde MW, Self WH, Naioti EA, Ginde AA, Douin DJ, Olson SM, et al. Sustained effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines against COVID-19 associated hospitalizations among adults - United States, march-july 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(34):1156-62.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e2>
35. Bajema KL, Dahl RM, Prill MM, Meites E, Rodriguez-Barradas MC, Marconi VC, et al. Effectiveness of COVID-19

- mRNA Vaccines against COVID-19-associated hospitalization - five Veterans Affairs Medical Centers, United States, february 1-august 6, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(37):1294-9. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7037e3>
36. de Gier B, Kooijman M, Kemmeren J, de Keizer N, Dongelmans D, van Iersel SC, et al. COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalizations and ICU admissions in the Netherlands, april- august 2021 [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.15.21263613>
 37. Nunes B, Rodrigues AP, Kislaya I, Cruz C, Peralta-Santos A, Lima J, et al. mRNA vaccine effectiveness against COVID-19-related hospitalisations and deaths in older adults: a cohort study based on data linkage of national health registries in Portugal, february to august 2021. *Euro Surveill* 2021;26(38):2100833. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2021.26.38.2100833>
 38. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, AlMukdad S, Yassine HM, Benslimane FM, et al. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.25.21262584>
 39. Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein N, Peretz A, Perez G, Ben-Tov A, et al. Correlation of SARS-CoV-2 breakthrough infections to time-from-vaccine; preliminary study [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.29.21261317>
 40. Israel A, Merzon E, Schäffer AA, Shenhar Y, Green I, Golan-Cohen A, et al. Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risk of SARS-CoV-2 infection in a large cohort [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.03.21261496>
 41. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: a nationwide study from Israel [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423>
 42. Nasreen S, Chung H, He S, Brown KA, Gubbay JB, Buchan SA, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.06.28.21259420>
 43. Puranik A, Lenahan PJ, Silvert E, Niesen MJ, Corchado-Garcia J, O'Horo JC, et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.06.21261707>
 44. Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, Conroy M, Greene D, Lutterloh E, et al. New COVID-19 cases and hospitalizations among adults, by vaccination status - New York, may 3-july 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(37):1306-11. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7037a7>
 45. Nanduri S, Pilishvili T, Derado G, Soe MM, Dollard P, Wu H, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among nursing home residents before and during widespread circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant - National Healthcare Safety Network, march 1-august 1, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(34):1163-6. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e3>
 46. Keehner J, Horton LE, Binkin NJ, Laurent LC, Pride D, Longhurst CA, et al. Resurgence of SARS-CoV-2 infection in a highly vaccinated health system workforce [letter]. *N Engl J Med* 2021;385(14):1330-2. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2112981>
 47. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. *N Engl J Med* 2021;385(7):585-94. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108891>
 48. Elliott P, Haw D, Wang H, Eales O, Walters C, Ainslie K, et al. REACT-1 round 13 final report: exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2 and vaccine effectiveness associated with Delta variant in England during may to july 2021 [preprint]. https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/90800/2/react_1_r13_final_preprint_final.pdf
 49. Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW, Vihta KD, et al. Impact of Delta on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.18.21262237>
 50. Scobie HM, Johnson AG, Suthar AB, Severson R, Alden NB, Balter S, et al. Monitoring incidence of COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths, by vaccination status - 13 U.S. jurisdictions, april 4-july 17, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(37):1284-90. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7037e1>
 51. Mostaghimi D, Valdez CN, Larson HT, Kalinich CC, Iwasaki A. Prevention of host-to-host transmission by SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00472-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00472-2)
 52. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell* 2020;182(5):1284-94.e9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.012>
 53. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, Servellita V, Wang C, Morris MK, et al. Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARS-CoV-2 variant. *Cell* 2021;184(13):3426-37.e8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.025>
 54. Cherian S, Potdar V, Jadhav S, Yadav P, Gupta N, Das M, et al. SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, T478K, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *Microorganisms* 2021;9(7):1542. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9071542>
 55. Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Xiong Q, et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.07.21260122>
 56. Teyssou E, Delagrèverie H, Visseaux B, Lambert-Niclot S, Brichler S, Ferre V, et al. The Delta SARS-CoV-2 variant has a higher viral load than the Beta and the historical variants in nasopharyngeal samples from newly diagnosed COVID-19 patients [letter]. *J Infect* 2021;83(4):e1-e3.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.027>

57. Blanquart F, Abad C, Ambroise J, Bernard M, Cosentino G, Giannoli JM, et al. Characterisation of vaccine breakthrough infections of SARS-CoV-2 Delta and Alpha variants and within-host viral load dynamics in the community, France, June to July 2021. *Euro Surveill* 2021;26(37):2100824.
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2021.26.37.2100824>
58. Acharya CB, Schrom J, Mitchell AM, Coil DA, Marquez C, Rojas S, et al. No significant difference in viral load between vaccinated and unvaccinated, asymptomatic and symptomatic groups infected with SARS-CoV-2 Delta variant [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.28.21264262>
59. Riemersma KK, Grogan BE, Kita-Yarbro A, Halfmann P, Kocharian A, Florek KR, et al. Shedding of infectious SARS-CoV-2 despite vaccination when the Delta variant is prevalent - Wisconsin, July 2021 [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.07.31.21261387>
60. Luo CH, Morris CP, Sachithanandham J, Amadi A, Gaston D, Li M, et al. Infection with the SARS-CoV-2 Delta Variant is associated with higher infectious virus loads compared to the Alpha Variant in both unvaccinated and vaccinated individuals [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.15.21262077>
61. Shamier MC, Tostmann A, Bogers S, de Wilde J, Ijpelaar J, van der Kleij WA, et al. Virological characteristics of SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections in health care workers [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.20.21262158>
62. Chia PY, Xiang Ong SW, Chiew CJ, Ang LW, Chavatte JM, Mak TM, et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.28.21261295>
63. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzel E, Kuint J, et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV2 breakthrough infections following vaccination and booster with the BNT162b2 vaccine [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.29.21262798>
64. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshylla K, Hastor H, Thibeault C, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021.
[http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00357-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00357-x)
65. Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nat Med* 2021;27(9):1530-5.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01464-w>
66. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021;398(10295):121-30.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01420-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01420-3)
67. Liu X, Shaw RH, Stuart AS, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2021;398(10303):856-69.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01694-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01694-9)
68. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Morillas Ramos G, et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med* 2021;27(9):1525-9.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01449-9>
69. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Nguyen Van-Tam JS, Snape MD. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data [letter]. *Lancet* 2021;397(10289):2043-6.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01115-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01115-6)
70. Groß R, Zanoni M, Seidel A, Conzelmann C, Gilg A, Krnavek D, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.05.30.21257971>
71. Behrens GM, Cossmann A, Stankov MV, Nehlmeier I, Kempf A, Hoffmann M, et al. SARS-CoV-2 delta variant neutralisation after heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination [letter]. *Lancet* 2021;398(10305):1041-2.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01891-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01891-2)
72. Li Y, Bi Y, Xiao H, Yao Y, Liu X, Hu Z, et al. A novel DNA and protein combination COVID-19 vaccine formulation provides full protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Emerg Microbes Infect* 2021;10(1):342-55.
<http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2021.1887767>
73. Falsey AR, Frenck RW, Walsh EE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. SARS-CoV-2 neutralization with BNT162b2 Vaccine dose 3 [letter]. *N Engl J Med* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2113468>
74. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2114255>
75. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. BNT162b2 [COMIRNATY (COVID-19 Vaccine, mRNA)]. Evaluation of a booster dose (third dose). Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee briefing document meeting date: 17 September 2021. Silver Spring: VRBPAC; 2021.
<https://www.fda.gov/media/152161/download>
76. Mofaz M, Yechezkel M, Guan G, Brandeau ML, Patalon T, Gazit S, et al. Self-reported and physiological reactions to the third BNT162b2 mRNA COVID-19 (booster) vaccine dose [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.15.21263633>
77. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins COVID-19. Données du 03/09/2021 au 16/09/2021. Saint-Denis: ANSM; 2021.

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/28/20210923-vaccins-covid-19-fiche-de-synthese-24092021-vf-3.pdf>

78. Ministry of Health. Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between december 2020 and may 2021 (including), 2 june 2021 [En ligne]. Jerusalem: MoH; 2021.

<https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>

79. U.S. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee september 17, 2021 meeting presentation. Booster protection against confirmed infections and severe disease: data from Israel. Silver Spring: FDA; 2021.

<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-september-17-2021-meeting-announcement#event-materials>

80. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med* 2021;385(12):1078-90.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2110475>

81. Centers for Disease Control and Prevention, Su JR. Myopericarditis following COVID-19 vaccination: Updates from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), aug 30, 2021. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-30/03-COVID-Su-508.pdf>

82. Advisory Committee on Immunization Practices, Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, june 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(27):977-82.

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7027e2>

83. Advisory Committee on Immunization Practices, Shimabukuro T. COVID-19 Vaccine safety updates, june 23, 2021 [En ligne]. Atlanta: ACIP; 2021.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>

84. Kaiser Permanente Vaccine Study Center, Klein N. Rapid cycle analysis to monitor the safety of COVID-19 vaccines in near real-time within the Vaccine Safety Datalink: myocarditis and anaphylaxis [En ligne] 2021.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-30/04-COVID-Klein-508.pdf>

85. Centers for Disease Control and Prevention, Rosenblum H. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine and myocarditis in individuals aged 16-29 years: benefits-risk discussion. ACIP meeting, august 30, 2021. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-30/06-COVID-Rosenblum-508.pdf>

86. Centers for Disease Control and Prevention, Wallace M. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine booster: benefits-risk discussion. ACIP meeting, september 23, 2021. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-9-23/02-COVID-Wallace-508.pdf>

87. Singer ME, Taub IB, Kaelber DC. Risk of myocarditis from COVID-19 infection in people under age 20: a population-based analysis [preprint]. *medRxiv* 2021.

<http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.23.21260998>

88. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, Hsu J, Ko JY, Yusuf H, et al. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data - United States, march 2020-january 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(35):1228-32.

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7035e5>

89. Høeg TB, Krug A, Stevenson J, Mandrola J. SARS-CoV-2 mRNA vaccination-associated myocarditis in children ages 12-17: a stratified national database analysis [preprint]. *medRxiv* 2021.

<http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.30.21262866>

90. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine safety update. COMIRNATY BioNTech Manufacturing GmbH, 8 september 2021. Amsterdam: EMA; 2021.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-8-september-2021_en.pdf

91. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty. Rapport n°18 : période du 2 juillet 2021 au 26 août 2021. CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille, CRPV de Toulouse, CRPV de Strasbourg. Saint-Denis: ANSM; 2021.

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/09/24/20210923-covid-19-vaccins-comirnaty-pfizer-rapport-18.pdf>

92. World Health Organization. Interim statement on COVID-19 vaccine booster doses, 10 august 2021 [En ligne]. Geneva: WHO; 2021.

<https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccine-booster-doses>

93. Conseil supérieur de la santé. Avis 9650. Vaccination pour les personnes âgées, immunodéprimées et malades chroniques : une dose supplémentaire de vaccin ARNm contre la COVID-19. Partie 1 : personnes âgées. Bruxelles: CSP; 2021.

<https://www.health.belgium.be/fr/avis-9650-dose-supplementaire-de-vaccin-arnm-covid-19-partie-1-personnes-agees>

94. Danish Health Authority. The Danish Health Authority presents plan for revaccination, 29 september 2021 [En ligne]. Copenhagen: DHA; 2021.

<https://www.sst.dk/en/English/News/2021/The-Danish-Health-Authority-presents-plan-for-revaccination>

95. U.S. Food and Drug Administration. FDA authorizes booster dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for certain populations, september 22, 2021. Silver Spring: FDA; 2021.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-booster-dose-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-certain-populations>

96. Centers for Disease Control and Prevention. CDC statement on ACIP booster recommendations, september 24, 2021 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p0924-booster-recommendations-.html>

97. Comité consultatif national de l'immunisation. Déclaration rapide du CCNI : dose de rappel chez les résidents en établissements de soins de longue durée et les aînés vivant dans d'autres milieux de vie collectifs, 28 septembre 2021. Ottawa: CCNI; 2021.

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/declaration-28-septembre-2021-dose-rappel-residents-etablissements-soins-longue-duree-aines-autres-milieus-vie-collectifs.html>

98. Comité sur l'immunisation du Québec. Pertinence d'offrir durant l'automne 2021 une dose de rappel d'un vaccin contre la COVID-19 aux personnes qui résident en CHSLD ou RPA. Avis du 24 septembre 2021. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2021.

<https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3172-pertinence-dose-rappel-vaccin-covid-19-chsld-rpa.pdf>

99. National Immunisation Advisory Committee. Interim recommendations regarding booster doses of COVID-19 Vaccine for those aged 80 years and older, those aged 65 and older in long term care facilities. Dublin: NIAC; 2021.

<https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2021/09/NIAC-Recommendations-re-booster-doses-07.09.2021.pdf>

100. Ministry of Health. PM Bennett on the widening of the eligibility for the third dose of the vaccine, 29.08.2021 [En ligne]. Jerusalem: MoH; 2021.

https://www.gov.il/en/departments/news/spoke_third290821

101. Ministero della Salute. Avvio della somministrazione di dosi "booster" nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19, 27 settembre 2021. Roma: Ministero della Salute; 2021.

<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=82953&parte=1%20&serie=null>

102. National Health Service. Coronavirus (COVID-19) booster vaccine, 30 september 2021 [En ligne]. London: NHS; 2021.

<https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/coronavirus-booster-vaccine/>

103. Public Health England. JCVI issues updated advice on COVID-19 booster vaccination, 14 september 2021 [En ligne]. London: PHE; 2021.

<https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-updated-advice-on-covid-19-booster-vaccination>

104. Swedish Public Health Agency. Booster shot for more groups, 28 september 2021 [En ligne] 2021.

<https://www.krisinformation.se/en/news/2021/september2/booster-shot-for-those-older-than-80-years>

105. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner

106. Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Avis du 6 avril 2021 : élargissement des priorités d'accès à la vaccination anti-Covid-19. Paris: COSV; 2021.

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_6_avril_2021pdf.pdf

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Covid-19	Coronavirus Disease 2019
CTV	Commission Technique des Vaccinations
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EI	Evènement Indésirable
EIG	Evènement Indésirable Grave
EMA	Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)
EV	Efficacité Vaccinale relative
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HR	Hazard Ratio
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IM	Intramusculaire
IMC	indice de masse corporelle
ITT	Intention de traiter (Intention To Treat)
J	Jour
MGT	Moyenne Géométrique des Titres
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NHRA	National Health Regulatory Authority
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PCR	Réaction en Chaîne par Polymérase
PGR	Plan de Gestion des Risques
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SNDS	Système national des données de santé
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

