



# COVID-19 : recommandations relatives à la vaccination de rappel avec un vaccin à ARNm (état au 21.12.2021)

(Supplément aux recommandations de vaccination avec les vaccins à ARNm contre le COVID-19)

## Table des matières

<b>Adaptations (21.12.21) depuis la dernière actualisation (26.11.2021)</b>	<b>2</b>
<b>1. Stratégie de vaccination et objectifs de la vaccination de rappel</b>	<b>3</b>
<b>2. Extension de l'autorisation de mise sur le marché pour une vaccination de rappel avec des vaccins à ARNm</b>	<b>3</b>
2.1 Comirnaty® de Pfizer/BioNTech	3
2.2 Spikevax® de Moderna	3
<b>3. Recommandations relatives à la vaccination de rappel avec un vaccin à ARNm</b>	<b>4</b>
3.1 Groupes-cibles recommandés pour une vaccination de rappel contre le COVID-19	4
3.2 Intervalle de temps recommandé entre la primovaccination et la vaccination de rappel (en fonction du vaccin ARNm utilisé et du statut de guérison)	5
3.3 Vaccins recommandés pour la vaccination de rappel contre le COVID-19	5
3.4 Groupes de personnes pour lesquels la vaccination de rappel n'est actuellement pas recommandée	7
<b>4. Immunogénicité et efficacité au cours du temps après la primovaccination avec un vaccin à ARNm</b>	<b>7</b>
4.1 Immunogénicité (Comirnaty® et Spikevax®)	7
4.2 Données internationales concernant l'évolution de la protection contre les formes graves et les hospitalisations dues au variant Delta du SARS-CoV-2 après une vaccination complète avec un vaccin à ARNm	8
4.2.1 Études cliniques	8
4.2.2 Études observationnelles avec le Comirnaty®	8
4.2.3 Études observationnelles avec le Spikevax®	9
4.3 Données suisses concernant la protection des personnes entièrement vaccinées contre le variant Delta du SARS-CoV-2	10
4.4 Infection après une vaccination complète et COVID long	10
4.5 Données concernant la protection contre le variant Omicron	10
<b>5. Immunogénicité, réactogénicité et sécurité de la vaccination de rappel avec le Comirnaty®</b>	<b>13</b>
5.1 Immunogénicité (Comirnaty®)	13
5.2 Réactogénicité (Comirnaty®)	13
5.3 Sécurité (Comirnaty®)	14
<b>6. Immunogénicité, réactogénicité et sécurité de la vaccination de rappel avec le Spikevax®</b>	<b>14</b>
6.1 Immunogénicité (Spikevax®)	14



6.2	Réactogénicité (Spikevax®)	14
6.3	Sécurité (Spikevax®)	15
<b>7.</b>	<b>Efficacité de la vaccination de rappel avec le Comirnaty® et le Spikevax®</b>	<b>15</b>
7.1	Études cliniques	15
7.2	Études observationnelles avec le Comirnaty®	15
7.3	Études observationnelles avec le Spikevax®	16
<b>8.</b>	<b>Immunogénicité et réactogénicité d'une vaccination de rappel hétérologue</b>	<b>16</b>
	<b>Références</b>	<b>17</b>

## **Adaptations (21.12.21) depuis la dernière actualisation (26.11.2021)**

Toutes les adaptations importantes du texte depuis la dernière mise à jour du 26.11.2021 apparaissent en bleu.

- En raison de la baisse de la protection contre les infections symptomatiques dues au variant Delta quelques mois après la primovaccination et des données actuellement disponibles concernant le variant Omicron, qui suggèrent une baisse plus rapide et plus marquée de la protection, un vaccin de rappel hors étiquette (off-label) est recommandé dès quatre mois après la primovaccination. Les premières données portant sur l'efficacité des doses de rappel indiquent également une forte hausse, du moins temporaire, de la protection contre les infections symptomatiques dues au variant Omicron. Pour plus d'informations sur le variant Omicron, cf. chap. 4.5.
- Chez les personnes ayant contracté le COVID-19 plus de quatre mois après leur primovaccination, l'infection fait office de rappel. Ainsi, aucune vaccination de rappel ne leur est recommandée pour le moment. Dans des cas spécifiques, une dose de rappel peut être recommandée aux personnes vulnérables et à celles particulièrement exposées (p. ex. personnel de santé) lorsque l'infection date de plus de quatre mois (cf. chap. 3.2).
- Compte tenu de la forte propagation attendue du variant Omicron, une vaccination de rappel hors étiquette est recommandée aux personnes présentant une immunodéficiences sévère après la primovaccination composée de 3 doses de vaccin à ARNm (cf. chap. 3.3).
- Une vaccination de rappel hors étiquette avec un produit à ARNm est recommandée aux personnes ayant reçu une dose du COVID-19 Vaccine Janssen® il y a au moins quatre mois (sauf si les vaccins à ARNm sont contre-indiqués ou refusés pour d'autres raisons ; cf. chap. 3.3).



## 1. Stratégie de vaccination et objectifs de la vaccination de rappel

Conformément à la stratégie de vaccination contre le COVID-19 (état au 22.6.2021), les objectifs principaux de la vaccination sont les suivants :

1. Diminution du fardeau de la maladie, notamment des formes graves et des cas mortels de COVID-19 ;
2. Maintien des capacités du système de santé ;
3. Réduction des conséquences sanitaires, psychiques, sociales et économiques négatives de la pandémie de COVID 19.

S'inscrivant dans cette stratégie, la vaccination de rappel<sup>1</sup> vise à réduire les formes graves et les cas mortels de COVID-19 en améliorant la protection individuelle directe des groupes de personnes vaccinées, chez qui la protection contre les formes graves a commencé à diminuer depuis la dernière injection (objectif 1). La réduction des formes graves et des hospitalisations contribue en outre à maintenir les capacités du système de santé (objectif 2). Par ailleurs, la vaccination de rappel permet d'augmenter à nouveau, pour tous les groupes d'âge, la protection contre les formes bénignes de la maladie, qui a diminué depuis la primovaccination, et de réduire ainsi, au moins temporairement, la circulation du virus dans la population. Elle contribue également à alléger le fardeau du système de santé (objectif 2) et à réduire les conséquences négatives de la pandémie de COVID-19 sur la santé physique, le psychisme, la société et l'économie (objectif 3). L'augmentation de la couverture vaccinale de base reste toutefois la mesure la plus efficace pour garantir la protection contre les formes graves de la maladie et pour maintenir les capacités du système de santé.

## 2. Extension de l'autorisation de mise sur le marché pour une vaccination de rappel avec des vaccins à ARNm

### 2.1 Comirnaty® de Pfizer/BioNTech

Le vaccin à ARNm de Pfizer/BioNTech (Comirnaty® / BNT162b2) contre le COVID-19 a obtenu le 26 octobre 2021 une extension de l'autorisation de mise sur le marché pour une vaccination de rappel au moins 6 mois après la deuxième dose, d'abord pour les personnes vulnérables à partir de l'âge de 12 ans et, depuis le 23 novembre, pour toutes les personnes âgées de 16 ans et plus. Le dosage recommandé pour une vaccination de rappel avec Comirnaty® est le même que celui utilisé pour la primovaccination (30 µg).

### 2.2 Spikevax® de Moderna

Le vaccin à ARNm de Moderna (Spikevax® / mRNA-1273) contre le COVID-19 a obtenu le 26 octobre 2021 une extension de l'autorisation de mise sur le marché pour une vaccination de rappel, au moins 6 mois après la deuxième dose, d'abord pour les personnes vulnérables à partir de l'âge de 12 ans et, depuis le 26 novembre, pour toutes les personnes âgées de 18 ans et plus. Le dosage recommandé pour une vaccination de rappel avec Spikevax® est la moitié de celui utilisé pour la primovaccination (50 µg au lieu de 100 µg).

---

<sup>1</sup> Définition de la vaccination de rappel (« booster ») : une dose supplémentaire de vaccin administrée au moins quatre mois après la primovaccination en vue d'améliorer la protection vaccinale en réactivant la mémoire immunitaire.



### 3. Recommandations relatives à la vaccination de rappel avec un vaccin à ARNm

Une vaccination de rappel contre le COVID-19 est recommandée en premier lieu aux groupes de personnes qui, après une vaccination complète, présentent à nouveau un risque accru de forme grave de COVID-19 et d'hospitalisation en raison de la baisse de la protection vaccinale individuelle.

Une vaccination de rappel est également recommandée aux personnes qui disposent encore d'une bonne protection contre les formes graves de la maladie et les hospitalisations, mais dont l'effet protecteur du vaccin diminue contre les infections ainsi que contre les formes bénignes et leurs conséquences potentielles (p. ex. COVID long, arrêts de travail). Cette vaccination de rappel contribue aussi à diminuer la circulation du virus.

Les recommandations ci-après sont fondées sur l'état actuel des connaissances concernant l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'une vaccination de rappel par groupe de personnes et par vaccin à ARNm. Elles sont évaluées en continu dans le cadre de la procédure *Rolling review* de l'OFSP et de la CFV, et [contiennent les données actuellement disponibles sur le variant Omicron \(cf. chap. 4.5\)](#).

#### 3.1 Groupes-cibles recommandés pour une vaccination de rappel contre le COVID-19

Sur la base des données actuelles concernant la diminution de la protection contre les formes graves de la maladie et les hospitalisations, [les personnes de 65 ans et plus doivent avoir accès en priorité à la vaccination de rappel, suivies de celles dont la dernière injection remonte à au moins 6 mois](#). Selon les preuves actuelles (voir chap. 4 et 5) et les objectifs de la stratégie de vaccination, une dose de rappel contre le COVID-19 est recommandée aux personnes suivantes complètement vaccinées contre le COVID-19 (voir définition au chap. 3.2) (i) pour améliorer la protection directe et indirecte contre les formes graves de la maladie, notamment chez les personnes âgées, ainsi que contre les formes bénignes fréquentes dans tous les groupes d'âge, (ii) pour maintenir les capacités du système de santé et (iii) pour endiguer la vague épidémique en réduisant la circulation du virus :

##### a) Personnes âgées de $\geq 65$ ans

La CFV et l'OFSP recommandent une vaccination de rappel à **toutes** les personnes de **65 ans et plus**. Les présentes recommandations s'appliquent **en particulier**

- aux personnes âgées de  $\geq 75$  ans ;
- aux personnes résidant ou prises en charge dans des maisons de retraite, des établissements médico-sociaux ou des foyers de jour pour personnes âgées ; afin de protéger les personnes âgées, particulièrement exposées en cas de flambée, les personnes de moins de 65 ans appartenant à ce groupe-cible sont également incluses ;
- aux personnes âgées de  $\geq 65$  ans atteintes d'une maladie chronique à haut risque (cf. définition des maladies au tableau 2 des [recommandations pour les vaccins à ARNm](#)).

##### b) Personnes âgées de 16 à 64 ans

La CFV et l'OFSP recommandent la vaccination de rappel à toutes les personnes âgées de 16 à 64 ans. Le bénéfice individuel dépend des facteurs de risque déjà définis pour la primovaccination (âge, maladies chroniques, grossesse, risque d'exposition ; voir [recommandations pour les vaccins à ARNm](#)). Un ordre de priorité peut être défini en fonction de ce bénéfice individuel.

Les présentes recommandations s'appliquent **en particulier**

- **aux personnes vulnérables atteintes de maladies chroniques à haut risque** (cf. définition des maladies selon le tableau 2 des [recommandations pour les vaccins à ARNm](#)) **âgées de 16 à 64 ans ;**



- **au personnel de santé âgé de 16 à 64 ans en contact direct avec des patients et au personnel accompagnant les personnes vulnérables.**

De manière analogue aux recommandations de primovaccination, une vaccination de rappel est également recommandée **aux femmes enceintes** à partir du 2<sup>e</sup> trimestre ainsi que pendant la période d'allaitement, même si les données disponibles pour cette indication sont limitées en raison de la durée d'observation très courte (voir aussi la [prise de position de la société allemande de gynécologie et d'obstétrique DGGG](#)).

Compte tenu de la forte propagation attendue du variant Omicron, une vaccination de rappel hors étiquette est recommandée aux **personnes présentant une immunodéficience sévère** après la primovaccination composée de 3 doses de vaccin à ARNm (cf. chap. 3.3).

### 3.2 Intervalle de temps recommandé entre la primovaccination et la vaccination de rappel (en fonction du vaccin ARNm utilisé et du statut de guérison)

**La vaccination de rappel est recommandée aux groupes de personnes cités au chap. 3.1, au plus tôt quatre mois après la primovaccination.** Les doses de rappel administrées dans les six mois suivant la primovaccination le sont en dehors de l'autorisation délivrée par Swissmedic (utilisation hors étiquette, *off-label*). Il est important de se conformer au devoir d'information et, le cas échéant, les règles habituelles de responsabilité<sup>2</sup> s'appliquent (cf. OFSP – utilisation hors étiquette ou *off-label use*).

- *Définition de la primovaccination* : deux doses de vaccin, ou une infection confirmée et une dose de vaccin (dans cet ordre ou inversément), en respectant un intervalle minimal de 4 semaines.
- Si une infection confirmée au SARS-CoV-2 survient après la primovaccination (voir définition ci-dessus), une vaccination de rappel est recommandée **au plus tôt 4 mois** après cette infection (= dernière exposition).
- Chez les personnes ayant contracté le COVID-19 plus de quatre mois après leur primovaccination, l'infection fait office de rappel. Ainsi, aucune vaccination de rappel ne leur est recommandée pour le moment. Dans des cas spécifiques, une dose de rappel peut être recommandée aux personnes vulnérables et à celles particulièrement exposées (p. ex. personnel de santé) lorsque l'infection date de plus de quatre mois (cette recommandation se fonde sur le risque de réinfection de ces personnes avec le variant Omicron, qu'une vaccination de rappel récente permet de réduire grâce au taux élevé d'anticorps neutralisants).

### 3.3 Vaccins recommandés pour la vaccination de rappel contre le COVID-19

**Les présentes recommandations prévoient l'administration d'un vaccin à ARNm pour la vaccination de rappel contre le COVID-19.**

- La vaccination de rappel contre le COVID-19 s'effectue exclusivement avec l'un des deux vaccins à ARNm autorisés (Comirnaty<sup>®</sup>/Spikevax<sup>®</sup>). La dose recommandée est identique à celle utilisée pour la primovaccination dans le cas du Comirnaty<sup>®</sup> (30 µg ou 0,3 ml), est à une demi-dose dans le cas du Spikevax<sup>®</sup> (50 µg ou 0,25 ml), conformément à l'autorisation de mise sur le marché.

---

<sup>2</sup> Lorsque le professionnel responsable s'appuie sur les recommandations de l'OFSP pour choisir ou prescrire un vaccin, il peut démontrer qu'il a pris en considération les règles reconnues des sciences médicales et pharmaceutiques et ainsi satisfait au devoir de diligence inscrit dans la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh). Si le professionnel responsable a également respecté ses obligations de diligence découlant du contrat thérapeutique (notamment son devoir d'information, d'explication et de documentation), il ne peut généralement pas être tenu responsable (cf. [Bulletin OFSP 2015 : 13 :217](#)).



- En principe, le rappel doit être administrée si possible avec le vaccin à ARNm utilisé pour la primovaccination (cf. paragraphe suivant pour les personnes de moins de 30 ans). Si celui-ci n'est pas disponible sur place, il est possible d'utiliser l'autre vaccin à ARNm. Il n'existe encore que peu de données permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une vaccination de rappel hétérologue, c'est-à-dire avec un autre vaccin à ARNm ([Atmar et al.](#), [Munro et al.](#)). Les données disponibles, parfois encore non publiées, confirment toutefois l'interchangeabilité des vaccins à ARNm ([Atmar et al.](#), 2021, prépublication). L'utilisation d'un vaccin hétérologue pour le rappel est effectuée en dehors de l'autorisation de mise sur le marché de Swissmedic (hors étiquette = *off-label*). **Il est important de se conformer au devoir d'information et, le cas échéant, les règles habituelles de responsabilité<sup>3</sup> s'appliquent (cf. OFSP – utilisation hors étiquette ou *off-label use*).**
- Pour les personnes âgées de < 30 ans, la vaccination de rappel est recommandée de préférence avec le Comirnaty<sup>®</sup>, que la primovaccination ait été réalisée avec le Comirnaty<sup>®</sup> ou avec le Spikevax<sup>®</sup>. Cette recommandation est analogue à celle de la primovaccination, qui préconise l'utilisation préférentielle de Comirnaty<sup>®</sup> pour ce groupe de personnes (cf. chap. 10.4 des [recommandations pour les vaccins à ARNm](#)). Pour les personnes ayant reçu une primovaccination avec le Spikevax<sup>®</sup>, le rappel avec un vaccin hétérologue est effectué en dehors de l'autorisation de mise sur le marché de Swissmedic (*off-label*, voir paragraphe précédent). Pour les personnes âgées de 16 à 18 ans qui ne font pas partie des personnes vulnérables (PV, voir liste des catégories et chap. 4 de la stratégie de vaccination COVID-19), il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché de Swissmedic pour une vaccination de rappel avec le Spikevax<sup>®</sup>. Seule une vaccination de rappel avec Comirnaty<sup>®</sup> leur est recommandée.
- Lorsque différents vaccins à ARNm ont été utilisés pour la primovaccination, le rappel peut être administré avec l'un ou l'autre des vaccins à ARNm.
- Si la primovaccination avec un vaccin à ARNm a été bien tolérée, une surveillance de 5 minutes après la vaccination de rappel est suffisante.
- **Compte tenu de la forte propagation attendue du variant Omicron et de leur vulnérabilité, une vaccination de rappel hors étiquette est recommandée (Comirnaty<sup>®</sup> 30 µg ou Spikevax<sup>®</sup> 50 µg), au plus tôt quatre mois après la dernière injection, aux personnes âgées de ≥ 16 ans présentant une immunodéficience sévère qui ont reçu trois doses de vaccin à ARNm pour la primovaccination.**
- **Une vaccination de rappel hors étiquette<sup>4</sup> avec un produit à ARNm est recommandée aux personnes qui ont reçu une dose du COVID-19 Vaccine Janssen<sup>®</sup> il y a au moins quatre mois. Une étude réalisée sur un nombre restreint de participants a montré que la réaction immunitaire était meilleure avec ce schéma hétérologue par rapport à un rappel avec le COVID-19 Vaccine Janssen<sup>®</sup> ([Atmar et al.](#), [Garcia-Beltran et al.](#)). Des études effectuées aux États-Unis ont montré que le COVID-19 Vaccine Janssen<sup>®</sup> offre une protection nettement inférieure contre les hospitalisations dues au COVID-19 et les infections au SARS-CoV-2 (71 % contre les hospitalisations et 60 % contre les infections avec le variant Delta du SARS-CoV-2) que les produits à ARNm (88 à 93 % contre les hospitalisations et 80 à 95 % contre les infections avec le variant Delta du SARS-CoV-2) ([CDC](#) et [CDC](#)). En Allemagne, les personnes ayant reçu une dose unique de COVID-19 Vaccine Janssen<sup>®</sup> sont les plus représentées parmi celles ayant**

---

<sup>3</sup> Lorsque le professionnel responsable s'appuie sur les recommandations de l'OFSP pour choisir ou prescrire un vaccin, il peut démontrer qu'il a pris en considération les règles reconnues des sciences médicales et pharmaceutiques et ainsi satisfait au devoir de diligence inscrit dans la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh). Si le professionnel responsable a également respecté ses obligations de diligence découlant du contrat thérapeutique (notamment son devoir d'information, d'explication et de documentation), il ne peut généralement pas être tenu responsable (cf. [Bulletin OFSP 2015 ; 13 :217](#)).

<sup>4</sup> Sauf si les vaccins à ARNm sont contre-indiqués ou refusés pour d'autres raisons



contracté le COVID-19 suite à une vaccination ([RKI](#)). Pour les données relatives au variant Omicron du SARs-CoV-2, cf. chap. 4.5.

- Lorsqu'un vaccin non autorisé en Suisse a été utilisé pour la primovaccination, il est recommandé d'utiliser un vaccin à ARNm pour la dose rappel, à administrer au minimum 4 mois après la dernière dose. [Cette recommandation s'applique également aux personnes dont la primovaccination a été effectuée avec plusieurs produits différents \(cf. annexe 3 des recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19\).](#)

### 3.4 Groupes de personnes pour lesquels la vaccination de rappel n'est actuellement pas recommandée

- **Les personnes âgées de 5 à 15 ans.** Les données disponibles quant au bénéfice de la vaccination de rappel pour ces personnes sont encore très limitées.

## 4. Immunogénicité et efficacité au cours du temps après la primovaccination avec un vaccin à ARNm

Les données concernant l'immunogénicité et l'efficacité s'appliquent aux variants du SARS-CoV-2 circulant avant l'apparition du variant Omicron. Pour les données relatives au variant Omicron, cf. chap. 4.5.

### 4.1 Immunogénicité (Comirnaty® et Spikevax®)

*Immunité humorale* : les anticorps induits par une vaccination avec un vaccin à ARNm gardent leur effet neutralisant sur le variant Delta actuellement dominant. Les titres d'anticorps neutralisants nécessaires à cet effet sont toutefois plus élevés que pour le virus de type sauvage [1, 2]. Indépendamment du variant, la réponse humorale après une vaccination complète avec un vaccin à ARNm diminue nettement avec le temps. Des études comparant l'immunogénicité de différents vaccins indiquent que le Spikevax® induit une réponse humorale plus forte que le Comirnaty® [3, 4].

Durant les six premiers mois suivant une vaccination complète avec le Comirnaty®, les titres d'anticorps (IgG) dirigés contre la protéine Spike diminuent de manière significative et constante dans tous les groupes d'âge (Levin et al. 2021) (période d'observation : 6 mois après la 2<sup>e</sup> dose). Les valeurs mesurées sont en tout temps plus basses dans le groupe des ≥ 65 ans, ce qui concorde avec les observations cliniques selon lesquelles la protection contre l'infection après une vaccination complète est systématiquement plus faible dans cette tranche d'âge par rapport aux personnes plus jeunes [5]. S'agissant des anticorps neutralisants, la même évolution est observée dans chaque groupe d'âge au cours des trois premiers mois suivant la vaccination complète avec le Comirnaty®. Toutefois, trois mois après la deuxième dose, les valeurs se stabilisent dans toutes les catégories d'âge [6]. Une diminution similaire de l'immunité humorale au cours du temps est également observée chez les adultes vaccinés avec le Spikevax® [3, 7]. Les titres d'anticorps IgG dirigés contre la protéine Spike et d'anticorps neutralisants sont toutefois plus élevés qu'avec le Comirnaty®, tant au moment du pic (2-4 semaines après la 2<sup>e</sup> dose) que 6 et 8 mois après la première dose, y compris contre le variant Delta [3].

*Immunité à médiation cellulaire* : la cinétique de la réponse immunitaire cellulaire après une vaccination complète a fait l'objet de quelques études impliquant un petit nombre de participants. Contrairement à l'immunité humorale, aucune baisse de l'immunité à médiation cellulaire n'a été constatée s'agissant des lymphocytes T CD4+ et CD8+ 6 et 8 mois après la première dose. La différence entre les deux vaccins est minime [3].



## 4.2 Données internationales concernant l'évolution de la protection contre les formes graves et les hospitalisations dues au variant Delta du SARS-CoV-2 après une vaccination complète avec un vaccin à ARNm

### 4.2.1 Études cliniques

Des données de suivi issues d'une étude clinique de phase III portant sur l'efficacité du Comirnaty® contre les formes graves jusqu'à six mois après une vaccination complète sont disponibles ([Thomas et al.](#), prépublication) Il apparaît que, par rapport au variant Alpha du SARS-CoV-2, l'efficacité du Comirnaty® contre les formes graves chez les personnes âgées de  $\geq 12$  ans demeure très élevée, soit de 95,7 % (74-100), jusqu'à six mois après la deuxième dose.

S'agissant du Spikevax®, l'étude de phase III, dorénavant ouverte, compare, à compter du moment où le variant Delta est devenu dominant, le taux d'incidence de COVID-19 et de formes graves entre les participants ayant été vaccinés pendant l'étude et ceux l'ayant été plus tard, car ils faisaient initialement partie du groupe placebo. Un nombre plus faible de cas graves a été constaté chez les 1273 personnes du groupe placebo, vaccinées ultérieurement (6 ; 3,3/1000 personnes-années), par rapport au groupe des personnes vaccinées dans l'étude (13 ; 6,2/1000 personnes-années), à savoir une diminution de 46 % (95 % IC : 52,4 %-83,2 %). Dans le groupe des personnes vaccinées pendant l'étude, trois ont dû être hospitalisées et deux d'entre-elles sont décédées ([Baden et al.](#), 2021, prépublication).

### 4.2.2 Études observationnelles avec le Comirnaty®

On dispose actuellement de données de plusieurs études observationnelles (peu d'entre elles été évaluées par des pairs jusqu'à présent) analysant l'évolution de l'efficacité de Comirnaty® contre les formes graves ou l'hospitalisation en fonction du temps écoulé après l'administration de la deuxième dose (y c. pour le variant Delta). La période d'observation maximale après la deuxième dose est de 5-6 mois.

**Pour la grande majorité des personnes complètement vaccinées avec le Comirnaty®, aucune baisse significative** de la protection vaccinale contre l'hospitalisation ou les formes graves n'a été constatée jusqu'à six mois après la deuxième dose (États-Unis : [5] ; Israël : [8] ; prépublications : Royaume-Uni : rapport de [Public Health England](#) du 9.9.2021, [Andrews](#) et al. ; États-Unis : [Tenforde et al.](#), [Rosenberg](#) et al. du 9.10.2021).

**Dans certains sous-groupes uniquement**, trois de ces études mettent en évidence une tendance à la diminution de l'efficacité à 5 mois par rapport à 1-2 mois après la vaccination complète (la différence entre 1-2 mois et 3, 4 ou 5 mois après la 2<sup>e</sup> dose n'est toutefois pas toujours significative).

**Cette tendance est observée dans les groupes de personnes suivants :**

- **Personnes âgées de  $\geq 80$  ans** : selon des données du Royaume-Uni (figurant dans le rapport de [Public Health England](#) du 9.9.2021 mais non dans la prépublication [Andrews](#) et al.), l'efficacité du Comirnaty® contre l'hospitalisation s'élève à 69 % (39-81) chez les personnes âgées de  $\geq 80$  ans  $\geq 5$  mois après une vaccination complète, ce qui correspond à une diminution de  $\sim 31$  % par rapport à l'efficacité mesurée 2 à 6 semaines après la deuxième dose (efficacité de 100 % (30-100)).
- **Personnes âgées de  $\geq 65$  ans** : une étude israélienne ([8], sans analyse supplémentaire de sous-groupe pour les personnes âgées de 65 ans et plus) montre une réduction faible mais significative de l'efficacité contre les formes graves, qui passe de 92 % (87-95) 4 mois après une vaccination complète à 85 % (81-88) à 6 mois. Une étude menée aux États-Unis met en évidence une diminution légère comparable, de 90,4 % à 4 mois (88,8-91,6) à 86,2 % (83,6-88,5) à 6 mois ([Rosenberg](#) et al. du 9.10.2021). Une étude britannique ([Andrews](#) et al., prépublication) indique également une légère diminution de l'efficacité contre l'hospitalisation dans le groupe d'âge des  $\geq 65$  ans, qui passe de 97,9 % (94,3-96,8) 2-9 semaines après une



vaccination complète à 90,7 % (86–93.8) à  $\geq 5$  mois. Dans une analyse de sous-groupe, 94,6 % (90,5–97) des  $\geq 65$  ans sans maladie chronique à haut risque restent protégés  $\geq 5$  mois après une vaccination complète.

- **Personnes âgées de  $\geq 65$  ans atteintes d'une maladie chronique à haut risque** : des données du Royaume-Uni ([Andrews](#) et al., prépublication) montrent une réduction significative de l'efficacité contre l'hospitalisation, qui passe de 94,6 % (80,6–98,5) 2-9 semaines après une vaccination complète à 71,4 % (40,9–86,1) à  $\geq 5$  mois chez les personnes âgées de  $\geq 65$  ans considérées comme « *clinically extremely vulnerable* » (soit une catégorie similaire à celle des malades chroniques présentée dans le tableau 2 des recommandations de vaccination avec un vaccin à ARNm).

Il reste à déterminer si la tendance à la diminution de l'efficacité observée dans les sous-groupes mentionnés se poursuit ou si la protection se stabilise aux valeurs mesurées. Les données préliminaires d'une étude menée en Suède (en cours de publication, [Nordström](#) et al.) sur une période d'observation de plus de 6 mois indiquent que la protection contre les hospitalisations continue à diminuer. Alors que l'efficacité initiale était de 89 % (95 % IC : 82–93) par rapport aux hospitalisations ou aux cas mortels, l'efficacité était encore de 42 % six à neuf mois après l'administration de la deuxième dose (95 % IC : -35–75). Cependant, cette étude n'a pas fait de distinction entre les vaccins Comirnaty®, Spikevax® et le vaccin à vecteur adénoviral Vaxzevria®, et l'intervalle de confiance pour la période d'observation de 6 à 9 mois est très large, ce qui limite les conclusions pour les vaccins à ARNm.

Des études observationnelles analysant l'efficacité contre l'hospitalisation ou le décès chaque mois suivant le début de la vaccination (sans stratification selon le temps écoulé après la vaccination complète) ne mettent également en évidence aucune diminution de la protection, ou seulement dans une faible mesure, y compris à partir du moment où le variant Delta est devenu dominant (voir p. ex. [Rosenberg](#) et al., [Puranik](#) et al., [Andrews](#) et al., [Rosenberg](#) et al. du 9.10.2021, toutes en prépublication).

La **protection contre une infection symptomatique** diminue durant les quelques mois (4-6 mois) suivant l'administration de la 2<sup>e</sup> dose, passant de 90 % directement après la vaccination complète à environ 50 %, quel que soit le groupe d'âge. Les chiffres varient d'une étude à l'autre ([5, 8, 9], [Andrews](#) et al., [Young-Xu](#) et al., [Mallapaty](#) et al., [CDC](#)). En outre, une étude suédoise en cours de publication estime à 23 % l'efficacité du Comirnaty® contre une infection symptomatique sept mois après la vaccination complète ([Nordström](#) et al.).

Une étude anglaise en cours de publication décrit la **protection contre la transmission** et sa diminution avec le temps ([Eyre](#) et al.). Celle-ci estime que le risque de transmission est environ 66 % plus faible en cas d'infection après une vaccination complète que chez les personnes non vaccinées. La protection contre la transmission diminue pour atteindre environ 20 % au cours des 14 semaines qui suivent l'administration de deux doses de vaccin ([STF Évaluation de la situation épidémiologique, 16.11.21](#)).

#### 4.2.3 Études observationnelles avec le Spikevax®

Il n'existe que peu de données issues d'études observationnelles analysant, sur une longue période, l'efficacité du Spikevax® contre l'hospitalisation en fonction de l'intervalle de temps écoulé après la vaccination complète. Aucune diminution significative de la protection contre les formes graves et les hospitalisations n'a été démontrée à ce jour, y compris dans les tranches d'âges supérieures.

Une étude menée aux États-Unis ([Rosenberg](#) et al., prépublication du 9.10.2021) a évalué mensuellement, de mai à août 2021, l'efficacité de différents vaccins contre l'hospitalisation dans plusieurs groupes d'âge en fonction de la date de vaccination. S'agissant du Spikevax®, aucune baisse de l'efficacité contre l'hospitalisation n'a été observée chez les personnes des groupes d'âge 18-49 ans, 50-64 ans et  $\geq 65$  ans en fonction de l'intervalle de temps écoulé après une vaccination complète (de 1 à 6 mois au maximum) : l'efficacité à 4, 5 ou 6 mois est supérieure à 95 % dans les tranches d'âge inférieures et atteint 93 % chez les  $\geq 65$  ans.



Entre mai et août 2021, l'efficacité du Spikevax<sup>®</sup> contre l'hospitalisation baisse légèrement chaque mois chez les personnes âgées de  $\geq 65$  ans, passant de 97 % (96,7–97,7) à 94 % (93,3–94,8), ce qui pourrait indiquer une efficacité légèrement moindre contre le variant Delta. À noter que, dans cette étude, l'efficacité de la vaccination avec le Spikevax<sup>®</sup> chez les plus de 65 ans, après une vaccination complète, était en tout temps supérieure à celle observée avec le Comirnaty<sup>®</sup>.

Comme observé avec le Comirnaty<sup>®</sup>, la **protection contre une infection symptomatique** avec le Spikevax<sup>®</sup> diminue pour tous les groupes d'âge en l'espace de quelques mois après la 2<sup>e</sup> dose ([9], [Andrews](#) et al., [Burxvoort](#) et al., [Young-Xu](#) et al., [Mallapaty](#) et al.). D'après l'étude suédoise en cours de publication, l'efficacité contre une infection symptomatique diminue, passant de 96 % deux semaines après l'administration de la 2<sup>e</sup> dose à 59 % après 7 mois ([Nordström](#) et al.).

#### 4.3 Données suisses concernant la protection des personnes entièrement vaccinées contre le variant Delta du SARS-CoV-2

L'analyse mensuelle de l'efficacité des vaccins contre les formes graves (hospitalisations et décès) ne montre aucune diminution dans aucun groupe d'âge jusqu'à septembre 2021 ([rapport scientifique](#) du 26 octobre 2021 de la Swiss National COVID-19 Science Task Force). En revanche, une baisse de la protection contre l'hospitalisation est constatée chez les personnes âgées depuis octobre 2021 : l'efficacité chez les personnes de plus de 80 ans est passée de 89-94 % en septembre à 73-87 % en octobre. Elle reste toutefois supérieure à 90 % dans les tranches d'âges inférieures.

#### 4.4 Infection après une vaccination complète et COVID long

Jusqu'à présent, les données sont limitées en ce qui concerne la survenue d'un COVID long (« *post acute Covid* ») après l'infection de personnes complètement vaccinées. Une petite étude réalisée chez le personnel de santé en Israël a montré que les infections contractées après une vaccination complète (N = 39) étaient généralement légères ou asymptomatiques, mais que 19 % des personnes infectées présentaient encore des symptômes après 6 semaines [10]. D'après une étude britannique, on a observé que le risque d'un COVID long diminue d'environ 50 % en cas d'infection après une vaccination complète par rapport à une infection chez les personnes non vaccinées [11]. En outre, une étude américaine en cours de publication a montré que, chez les vétérans ayant contracté une infection légère après une vaccination complète, le risque de survenue d'un COVID long était faible et moins fréquent que chez les personnes hospitalisées ou non vaccinées ([Al-Aly](#) et al.).

#### 4.5 Données concernant la protection contre le variant Omicron

Le 26 novembre 2021, l'OMS a classifié le nouveau variant Omicron (B.1.1.529) comme préoccupant (OMS). Les données actuellement disponibles sont limitées, et il n'est pas encore possible d'évaluer si les infections dues au variant Omicron entraînent des formes plus légères ou aussi graves que le variant Delta, dominant jusque-là, ni s'il touche des tranches d'âges plus jeunes ou déclenche chez celles-ci des formes plus graves de la maladie ([ECDC](#)). Les premières données concernant les transmissions dans les ménages suggèrent que la contagiosité et la transmissibilité sont deux fois plus élevées, voire plus, qu'avec le variant Delta ([UKHSA](#)). Des modélisations effectuées au Royaume-Uni indiquent que le variant Omicron a le potentiel de causer une hausse significative des cas de maladies, des hospitalisations et des décès dans des groupes de population ayant déjà un niveau d'immunité élevé ([Barnard et al.](#)). En Grande-Bretagne et au Danemark, la proportion du variant Omicron augmente très rapidement (doublement tous les 2 à 4 jours), ce qui laisse supposer un avantage de progression dans les populations majoritairement vaccinées ([ECDC](#), [Évaluation de la situation épidémiologique, 14 décembre 2021 – Swiss National COVID-19 Science Task Force](#)). Selon les modèles de prévision, le variant Omicron deviendra probablement le variant dominant en Europe durant les deux premiers mois de 2022, en fonction de cet avantage de progression, de sa capacité à échapper à l'immunité, de la rapidité des primovaccinations et des vaccinations rappels contre le COVID-19 et de l'extension des mesures non-pharmaceutiques



([ECDC](#)) . Le risque d'infection chez les personnes complètement vaccinées et guéries (suite à une infection due à un variant du SARS-CoV-2 avant l'arrivée du variant Omicron) est élevé ([Roessler et al.](#)). D'après les premières évaluations effectuées en Afrique du Sud, le risque relatif de réinfection avec le variant Omicron chez les personnes guéries d'une infection due au variant Delta est d'environ 40 %, et le *hazard ratio* est estimé à 2.39 par rapport à une primo-infection ([Press Release Discovery](#) ; [Pulliam et al.](#)). Dans une étude allemande, les personnes ayant contracté le variant Delta après une vaccination complète présentaient une neutralisation du variant Omicron environ 30 fois plus faible que contre le variant Delta ([Wilhelm et al.](#)).

## Protection vaccinale :

### a) Anticorps neutralisants

Contrairement à ce que l'on observe pour le variant Delta, les anticorps neutralisants sont fortement réduits contre le variant Omicron chez les personnes vaccinées (10-40x). De premières études en prépublication fournissent des valeurs d'anticorps neutralisants contre le variant Omicron nettement inférieures jusqu'à quatre semaines après la primovaccination (2 doses de Comirnaty®) ([Dejnirattisai et al.](#), [Cele et al.](#), [Roessler et al.](#)). Dans une étude allemande, les anticorps neutralisants contre le variant Omicron sont environ 10 fois plus bas que contre le variant Delta six mois après la primovaccination ([Wilhelm et al.](#)). Selon cette même étude, une dose de rappel de Comirnaty® a augmenté les titres de neutralisation contre le variant Omicron chez les personnes primovaccinées, que ce soit avec le Comirnaty® ou avec le Spikevax®. Cependant, même après la vaccination de rappel, les titres d'anticorps mesurés étaient plus bas contre le variant Omicron que contre le variant Delta. L'étude de Gruell et al. montre que les anticorps neutralisants contre le variant Omicron sont peu détectables un mois après la primovaccination, c'est-à-dire que seuls 30 à 37 % des échantillons présentaient une neutralisation détectable. ([Gruell et al.](#)). Cependant, les anticorps neutralisants contre le variant Omicron ont plus que centuplé après une dose de rappel de Comirnaty® (administrée plus de six mois après la dernière injection) et étaient détectables dans les 30 échantillons prélevés (100 %). Après une vaccination de rappel, les titres d'anticorps neutralisants contre le variant Omicron sont même plus élevés que les titres d'anticorps neutralisants contre le variant sauvage après la primovaccination (2 doses de Comirnaty®). Les études de [Garcia-Beltran et al.](#), de [Nemet et al.](#) et de [Basile et al.](#) ont confirmé ces conclusions. Par rapport au variant D614G, les moyennes géométriques des titres ID50 (GMT) contre le variant Omicron étaient 49 à 84 fois inférieures pour Spikevax® quatre semaines après la primovaccination (deux doses à 100 µg de Spikevax®). L'injection d'une dose de rappel de 50 µg de Spikevax® a augmenté le titre d'anticorps neutralisants contre le variant Omicron (12x) et peut donc réduire le risque de réinfection après une vaccination ([Doria-Rose et al.](#)).

Les premières données semblent indiquer que la neutralisation du variant Omicron est également fortement réduite chez les personnes ayant reçu une dose unique de COVID-19 Vaccine Janssen®. Le schéma de rappel hétérologue avec un vaccin à ARNm (Comirnaty®) entraîne cependant une hausse significative du titre de neutralisation contre le variant Omicron, et les personnes n'étaient que légèrement moins bien protégées contre ce variant (réduction d'un facteur 13 de la neutralisation du variant Omicron par rapport au variant Delta) par rapport à celles qui ont reçu un vaccin à ARNm pour la primovaccination et le rappel (réduction d'un facteur 5 de la neutralisation du variant Omicron par rapport au variant Delta) ([Garcia-Beltran et al.](#)).



## **b) Protection contre une infection symptomatique :**

Une étude en prépublication menée au Royaume-Uni a montré une diminution de la protection contre une infection symptomatique due au variant Omicron : elle passe de 88 % (95 % IC : 65,9-95,8 %) 2 à 9 semaines après la deuxième dose de Comirnaty® à 35 % (95 % IC : 9,7-52 %) après 15 semaines ([Andrews et al.](#)). Cette protection est nettement inférieure en comparaison avec le variant Delta, avec une efficacité de 72,2 % (95% IC : 71-73,4 %). La même étude révèle qu'au moins deux semaines après une vaccination de rappel, la protection contre une infection symptomatique avec le variant Omicron peut être augmentée à 75,5 % (IC : 56,1-86,3 %). En raison de la courte période de suivi, il n'est pas encore possible d'évaluer la protection à long terme contre une infection due au variant Omicron après une vaccination de rappel.

Selon les [données](#) de la plus grande caisse d'assurance-maladie privée d'Afrique du Sud, une efficacité de 25 % contre l'infection a été observée 3 à 4 mois après la deuxième dose de Comirnaty®.

Actuellement, il n'existe pas de données sur Spikevax® ni sur le COVID long.

## **c) Protection contre les hospitalisations et les formes graves de la maladie :**

Actuellement, il n'est pas encore possible d'évaluer l'efficacité contre les hospitalisations et les formes graves de la maladie. Celle-ci devrait toutefois être nettement supérieure à l'efficacité contre les infections symptomatiques. Dans le cas des variants précédents (p. ex. Delta), l'efficacité contre les hospitalisations et les formes graves de la maladie était bien plus élevée et plus durable que l'efficacité contre les évolutions légères. La réponse immunitaire cellulaire joue vraisemblablement un rôle plus important que les anticorps dans la protection contre les formes graves de la maladie et dans la protection contre les nouveaux variants ([Andrews et al.](#)).

Les premières [données](#) sud-africaines indiquent une réduction de la protection de Comirnaty® contre les hospitalisations, passant de 93 % face aux variants initialement en circulation à 70 % face au variant Omicron. Il manque toutefois des données sur l'intervalle de confiance et l'intervalle de temps après la deuxième dose de vaccin. La réduction de la protection était plus marquée chez les personnes âgées (67 % chez les 60-69 ans et 59 % chez les 70-79 ans, contre 75-92 % chez les < 50 ans).

En raison de la diminution de la protection contre une infection symptomatique quelques mois après la primovaccination pour le variant Delta et des données disponibles concernant le variant Omicron, qui indiquent une baisse plus rapide et plus marquée de la protection, une vaccination de rappel est recommandée dès 4 mois après la dernière injection. En raison de la moins bonne réponse immunitaire attendue, un rappel n'est pas recommandé avant 4 mois suivant la primovaccination, par analogie avec d'autres schémas de vaccination. Les données actuelles montrent une nette augmentation des anticorps neutralisants contre le variant Omicron après la vaccination de rappel, ce qui pourrait temporairement réduire considérablement le risque d'infection après une vaccination complète. Les premières données issues du Royaume-Uni concernant l'efficacité de la vaccination de rappel confirment une forte hausse de la protection contre les infections symptomatiques. L'effet à long terme du vaccin de rappel contre le variant Omicron n'est pas encore connu, mais on peut supposer qu'il permettra de réduire la circulation du virus au sein de la population.

Même si la gravité de la maladie due au variant Omicron est égale ou inférieure à celle du variant Delta, l'augmentation de la transmissibilité et la hausse exponentielle du nombre de cas qui en résulte contrebalanceront probablement rapidement les avantages d'une gravité potentiellement plus faible. Il est donc probable que le variant Omicron provoquera des hospitalisations et des décès supplémentaires, en plus de ceux déjà inclus dans les prévisions précédentes, qui ne prenaient en compte que le variant Delta ([Risk Assessment ECDC](#)).



## 5. Immunogénicité, réactogénicité et sécurité de la vaccination de rappel avec le Comirnaty®

L'immunogénicité, la réactogénicité et la sécurité d'une troisième dose de Comirnaty® ont fait l'objet d'une étude de phase I/II/III (C4591001) chez des personnes âgées de  $\geq 12$  ans. Le dosage utilisé était le même que pour la primovaccination.

Dans une sous-étude de phase I, des personnes de 18 à 55 ans (n=11) et de 65 à 85 ans (n=12) ont reçu une vaccination de rappel environ huit mois après la deuxième dose [12].

Dans une sous-étude de phase II/III, des personnes de 18 à 55 ans (n=306) ont reçu une vaccination de rappel six mois (intervalle de 4,8 à 8 mois) après la deuxième dose (voir information professionnelle de Swissmedic).

### 5.1 Immunogénicité (Comirnaty®)

Dans l'étude de phase II/III, des titres d'anticorps neutralisants trois fois supérieurs à ceux mesurés après la deuxième dose ont été mis en évidence chez les 18-55 ans (n=210) après la vaccination de rappel avec le Comirnaty®, y compris contre le variant Delta ([document d'information de la FDA](#) du 17.9.2021). La non-infériorité des réponses immunitaires (moyennes géométriques des titres et taux de réponse sérologique) a été démontrée un mois après la vaccination de rappel par rapport à un mois après la deuxième dose chez les participants qui, jusqu'à un mois après la dose de rappel, ne présentaient aucune indication sérologique ou virologique d'une infection COVID-19 antérieure.

Dans la petite sous-étude de phase I, les titres d'anticorps neutralisants contre le variant Delta mesurés chez les adultes de 18 à 55 ans (n=11) et de 65 à 85 ans (n=12) étaient respectivement 5 fois et 12 fois plus élevés un mois après la vaccination de rappel qu'un mois après la deuxième dose [12].

### 5.2 Réactogénicité (Comirnaty®)

Les études de phase II et III ont recensé les effets indésirables des vaccinations (EIV) chez 306 participants âgés de 18 à 55 ans jusqu'à un mois après l'administration de la troisième dose (et les EIV graves pendant 6 mois) ; la réactogénicité a fait l'objet d'un relevé systématique jusqu'à 7 jours après l'injection (cf. information professionnelle de Swissmedic et [document d'information de la FDA](#) du 17.9.2021).

La fréquence des EIV locaux et systémiques rapportés après la troisième dose est comparable à celle observée pour la deuxième dose.

**EIV locaux** survenus le plus fréquemment chez les adultes de 18 à 55 ans dans les 7 jours suivant la vaccination de rappel : douleur au point d'injection (83 % contre 78,3 % après la 2<sup>e</sup> dose), tuméfaction (8 % contre 6,8 %), rougeur (5,9 % contre 5,6 %) ([document d'information de la FDA](#) du 17.9.2021).

**EIV systémiques** les plus fréquents rapportés chez les adultes de 18 à 55 ans dans les 7 jours suivant la vaccination de rappel : fatigue (63,8 % contre 61,5 % après la 2<sup>e</sup> dose), céphalées (48,4 % contre 54 %), douleurs musculaires (39,1 % contre 39,3 %), frissons (29,1 % contre 37,8 %), douleurs articulaires (25,3 % contre 23,8 %), fièvre (8,7 % contre 16,4 %) ([document d'information de la FDA](#) du 17.9.2021).

Un mois après l'administration de la troisième dose, le nombre d'EIV recensés par système d'organes était inférieur à celui rapporté après la deuxième dose pour tous les participants de l'étude (n=12 995). Des cas de lymphadénopathie ont plus souvent été observés chez les participants ayant reçu une vaccination de rappel (3<sup>e</sup> dose) que chez ceux ayant reçu les deux doses (5,2 % contre 0,4 %) ([document d'information de la FDA](#) du 17.9.2021).



Sur les 305 participants, aucun cas de myocardite, de péricardite ou d'anaphylaxie n'ont été signalés jusqu'à six mois après la vaccination de rappel. Cependant, le nombre de personnes est trop faible pour pouvoir évaluer le risque d'EIV rares après la vaccination de rappel.

Étant donné le faible nombre de personnes des groupes d'âge des 12-16 ans (n=11) et des 65-75 ans (n=12) ayant participé à l'étude de phase I, les données cliniques actuelles ne permettent pas d'inférer d'éventuelles différences de réactogénicité d'une tranche d'âge à l'autre.

### 5.3 Sécurité (Comirnaty®)

En Israël, plus d'un million de personnes âgées de  $\geq 60$  ans avaient reçu une vaccination de rappel avec le Comirnaty® à la fin août 2021 [13]. La vaccination de rappel a depuis été recommandée à toute la population. Israël n'a pas encore publié de données sur la sécurité. Aucun signal de sécurité ne semble toutefois avoir été identifié sur les 2,7 millions de personnes vaccinées à la mi/fin septembre 2021 ; le nombre d'EIV déclarés après la troisième dose n'était par ailleurs pas supérieur à celui rapporté après la deuxième dose ([Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, FDA, présentation du 17 septembre 2021](#)).

## 6. Immunogénicité, réactogénicité et sécurité de la vaccination de rappel avec le Spikevax®

L'immunogénicité et la sécurité d'une vaccination de rappel ont été examinées dans le cadre du second volet (essai ouvert) d'une étude de phase II en cours, P201 (NCT04405076), chez des adultes âgés de  $\geq 18$  ans. 171 participants qui avaient reçu deux doses à 100  $\mu\text{g}$  pour la primovaccination ont reçu une vaccination de rappel avec une demi-dose (50  $\mu\text{g}$ )  $\geq 6$  mois après la deuxième dose ([document d'information de la FDA](#) du 14.10.2021).

### 6.1 Immunogénicité (Spikevax®)

L'étude de phase II montre que, un mois après la dose de rappel (50  $\mu\text{g}$ ), les titres d'anticorps neutralisants (GMT) contre le variant initial mesurés chez les adultes âgés de  $\geq 18$  ans (n=149, dont 37 de  $\geq 65$  ans) sont 1,7 fois plus élevés par rapport aux GMT du groupe contrôle (n=1053) un mois après la deuxième dose ([document d'information de la FDA](#) du 14.10.2021). Les critères de non-infériorité prédéfinis sont donc remplis. Cela vaut aussi pour le sous-groupe des personnes âgées de  $\geq 65$  ans (ratio GMT de 1,8) ; après la vaccination de rappel, les GMT d'anticorps neutralisants de ces derniers étaient toutefois plus bas que chez les jeunes adultes.

Une nette hausse des titres d'anticorps neutralisants (GMT) contre le variant Delta a également été observée dans les deux groupes d'âge ([document d'information de la FDA](#) du 14.10.2021).

La proportion de personnes ayant réagi à la dose de rappel avec une augmentation d'au moins 4 fois le taux d'anticorps neutralisants (taux de réponse sérique) est toutefois inférieur de 10,5 % à celui relevé un mois après la deuxième dose (critères de non-infériorité non remplis). Les personnes qui présentaient des titres plus élevés avant la vaccination de rappel ont eu une réponse moins forte que les personnes avec des titres inférieurs. Ces dernières appartenaient plus fréquemment aux tranches d'âge supérieures.

### 6.2 Réactogénicité (Spikevax®)

Dans l'étude de phase II, des EIV ont été observés, sur une période moyenne de 5,7 mois, chez 171 participants âgés de  $\geq 18$  ans ayant reçu une vaccination de rappel ; la réactogénicité a fait l'objet d'un relevé systématique jusqu'à 7 jours après l'administration de la troisième dose chez 167 personnes ([document d'information de la FDA](#) du 14.10.2021).

La fréquence des EIV locaux et systémiques rapportés après la vaccination de rappel est comparable (voire plutôt inférieure) à celle constatée après la deuxième dose.



**EIV locaux** survenus le plus fréquemment chez les adultes âgés de 18 à 65 ans dans les 7 jours suivant la vaccination de rappel : douleur au point d'injection (86 % contre 88,4 % après la 2<sup>e</sup> dose), tuméfaction (24,8 % contre 22,6 %), rougeur (6,2 % contre 10,3 %) ([document d'information de la FDA](#) du 14.10.2021). Les EIV locaux étaient légèrement plus rares chez les participants âgés de ≥ 65 ans.

**EIV systémiques** les plus fréquents rapportés chez les adultes âgés de 18 à 65 ans dans les 7 jours suivant la vaccination de rappel : fatigue (62 % contre 67,7 % après la 2<sup>e</sup> dose), céphalées (58,9 % contre 56,1 %), douleurs musculaires (49,6 % contre 57,4 %), douleurs articulaires (41,9 % contre 42,6 %), frissons (40,3 % contre 45,8 %), fièvre (7 % contre 15,5 %) ([document d'information de la FDA](#) du 14.10.2021).

### 6.3 Sécurité (Spikevax®)

Des données sur la sécurité d'une vaccination de rappel avec le Spikevax® (période d'observation d'un mois) sont disponibles pour 171 personnes âgées de ≥ 18 ans ayant participé l'étude de phase II P201B. Le nombre d'EIV rapportés jusqu'à 6 mois après la vaccination de rappel était plus faible qu'après la deuxième dose (12,9 % contre 31,1 %). Le nombre d'EIV graves était quant à lui comparable à celui constaté pour la deuxième dose (1,2 % contre 1,4 %) ; aucun lien avec la vaccination n'a été mis en évidence. Le nombre de participants est toutefois trop faible pour tirer des conclusions sur les EIV non fréquents.

## 7. Efficacité de la vaccination de rappel avec le Comirnaty® et le Spikevax®

### 7.1 Études cliniques

S'agissant de l'efficacité d'une vaccination de rappel contre les infections, les hospitalisations ou les formes graves, on ne dispose d'aucunes données d'études cliniques de phase II et III pour les deux vaccins à ARNm utilisés en Suisse. Le fabricant du Comirnaty® a fourni des données préliminaires dans un [communiqué de presse](#) (21.10.2021). D'après ses indications, l'efficacité est de 95,6% (95% IC : 89,3-98,6) contre les infections symptomatiques au SARS-CoV-2 à partir du septième jour après la vaccination de rappel, par rapport aux personnes qui ont reçu un placebo en guise de troisième dose. Le suivi médian était de 2,5 mois au moment où le variant Delta était dominant.

### 7.2 Études observationnelles avec le Comirnaty®

Une étude observationnelle menée en Israël [13] a analysé, pendant un laps de temps très court (4 semaines), l'efficacité du Comirnaty® contre les infections et les formes graves de COVID-19 chez les personnes âgées de ≥ 60 ans ayant reçu la 3<sup>e</sup> dose de vaccin au minimum 5 mois après la primovaccination par rapport à celles vaccinées avec deux doses. Les résultats montrent, après une 3<sup>e</sup> dose, une réduction par 11,4 du risque d'infection avec test PCR positif et par 15,5 du risque de formes graves. Cela signifie globalement que, 12 à 21 jours après une troisième dose, l'efficacité de Comirnaty® contre les infections et les formes graves augmente pour atteindre une valeur (95%) comparable à celle mesurée après la deuxième dose (env. 95 %).

Une autre étude menée en Israël a examiné l'efficacité d'une 3<sup>e</sup> dose (dose de rappel) pour toute la population (âge médian : 52 ans) [14]. Cette étude a porté sur environ 1,4 million de personnes avec un suivi médian de 13 jours (55 jours au maximum). Par rapport aux personnes doublement vaccinées qui avaient reçu leur 2<sup>e</sup> dose au moins 5 mois plus tôt, on a observé, 7 jours après l'administration de la 3<sup>e</sup> dose, une efficacité de 92 % contre les formes graves, 93 % contre les hospitalisations et 81 % contre les cas mortels. L'efficacité de la vaccination de rappel a été estimée à 88 % contre les infections et à 91% contre les infections symptomatiques.

Une efficacité similaire de la 3<sup>e</sup> dose contre les infections symptomatiques a été relevée par une étude britannique réalisée auprès de personnes de plus de 50 ans ([Andrews](#) et al., en cours de publication).



Par rapport aux personnes qui ont reçu 2 doses, on a observé, 14 jours après l'administration de la 3<sup>e</sup> dose, une efficacité contre les infections symptomatiques de 84,4 %, la 3<sup>e</sup> dose ayant été administrée au moins 6 mois après la primovaccination. En comparant l'efficacité de la 3<sup>e</sup> dose par rapport aux personnes non vaccinées, l'étude a montré qu'elle était de 94 %.

Il a en outre pu être établi qu'en cas d'infection après la 3<sup>ème</sup> dose, la charge virale était plus faible que celle des personnes non vaccinées ou celle des personnes ayant été infectées après l'administration de la 2<sup>e</sup> dose d'une vaccination complète et que, par conséquent, la transmission de l'infection s'en trouvait aussi probablement réduite [15].

La durée de l'efficacité de la vaccination de rappel contre les infections et les formes graves est inconnue. On peut toutefois partir du principe que la protection contre les formes graves se maintient à un niveau très élevé au moins aussi longtemps qu'après la primovaccination.

### **7.3 Études observationnelles avec le Spikevax®**

Il n'existe pas de données publiées issues d'études observationnelles analysant l'efficacité de la vaccination de rappel avec le Spikevax® contre les hospitalisations.

## **8. Immunogénicité et réactogénicité d'une vaccination de rappel hétérologue**

L'immunogénicité et la réactogénicité de la vaccination de rappel homologue ou hétérologue avec les vaccins Spikevax®, Comirnaty® ou Covid-19 Vaccine Janssen® après la primovaccination avec le Spikevax®, le Comirnaty® ou le Covid-19 Vaccine Janssen® ont fait l'objet d'une petite étude ([Atmar et al., 2021, prépublication](#)), impliquant une cinquantaine de participants par combinaison (9 au total). Selon les résultats, une vaccination de rappel homologue ou hétérologue avec le Spikevax®, le Comirnaty® ou le Covid-19 Vaccine Janssen® est bien tolérée et immunogène. La vaccination de rappel avec le Comirnaty® semble moins réactogène qu'avec le Spikevax®, tant dans un schéma homologue qu'hétérologue ; à noter toutefois que le dosage utilisé pour le Spikevax® était de 100 µg (dose de rappel actuellement recommandée : 50 µg).



## Références

- 1 Liu J, Liu Y, Xia H, Zou J, Weaver SC, Swanson KA et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. *Nature* 2021;596(7871):273–5. 10.1038/s41586-021-03693-y.
- 2 Choi A, Koch M, Wu K, Dixon G, Oestreicher J, Legault H et al. Serum Neutralizing Activity of mRNA-1273 Against SARS-CoV-2 Variants. *Journal of virology* 2021:JV10131321. 10.1128/JVI.01313-21.
- 3 Collier A-RY, Yu J, McMahan K, Liu J, Chandrashekar A, Maron JS et al. Differential Kinetics of Immune Responses Elicited by Covid-19 Vaccines. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMc2115596.
- 4 Steensels D, Pierlet N, Penders J, Mesotten D, Heylen L. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination With BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA* 2021;326(15):1533–5. 10.1001/jama.2021.15125.
- 5 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 (London, England)* 2021;398(10309):1407–16. 10.1016/S0140-6736(21)02183-8.
- 6 Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2114583.
- 7 Pegu A, O'Connell SE, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* 2021;373(6561):1372–7. 10.1126/science.abj4176.
- 8 Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *The New England journal of medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2114228.
- 9 Cohn BA, Cirillo PM, Murphy CC, Krigbaum NY, Wallace AW. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. *Science* 2021:eabm0620. 10.1126/science.abm0620.
- 10 Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *The New England journal of medicine* 2021;385(16):1474–84. 10.1056/NEJMoa2109072.
- 11 Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet. Infectious diseases* 2021. 10.1016/S1473-3099(21)00460-6.
- 12 Falsey AR, Frenck RW, Walsh EE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A et al. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *New England Journal of Medicine* 2021;385(17):1627–9. 10.1056/NEJMc2113468.
- 13 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. *New England Journal of Medicine* 2021;385(15):1393–400. 10.1056/NEJMoa2114255.
- 14 Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet (London, England)* 2021. 10.1016/S0140-6736(21)02249-2.
- 15 Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzog E, Kuint J et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2. *Nature medicine* 2021. 10.1038/s41591-021-01575-4.