



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER

LES BONNES PRATIQUES

**RECOMMANDATION
VACCINALE**


Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place du vaccin à ARNm
SPIKEVAX

Validé par le Collège le 5 novembre 2021

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre la Covid-19 Place du vaccin à ARNm SPIKEVAX
Méthode de travail	RECOVAC
Objectif(s)	Définir la place d'un rappel par le vaccin Spikevax des laboratoires Moderna dans la stratégie de vaccination contre l'infection à SARS-CoV-2
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Direction générale de la Santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Annalisa MONTANTE
Recherche documentaire	Marie GEORGET, Sylvie LASCOLS, Marina RENNESSON,
Auteurs	Annalisa MONTANTE, Dominic THORRINGTON
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 novembre 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 – novembre 2021 – ISBN :

Sommaire

Synthèse	6
Introduction	16
1. Contexte	18
1.1. Objet de la précédente recommandation	18
1.2. Pathologie prévenue	18
1.3. Données épidémiologiques françaises	18
1.3.1. Evolution de l'épidémie à SARS-CoV-2	18
1.3.2. Evolution de la couverture vaccinale	21
1.3.3. Surveillance des variants préoccupants : prédominance du variant Delta	22
2. Informations générales sur le vaccin Spikevax	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. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles. Posologie et mode d'administration	23
2.4.3. Contre-indication	24
2.4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	25
2.5. Autorisation de mise sur le marché	26
2.6. Compareurs	27
3. Données nouvelles étayant l'intérêt d'une injection de rappel dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19	28
3.1. Suivi de l'efficacité et de la persistance des titres d'anticorps neutralisants dans le temps dans les essais cliniques	28
3.2. Suivi des échecs vaccinaux et du statut vaccinal des nouveaux cas de Covid-19	29
3.2.1. En France	29
3.2.2. Au niveau international	33
3.3. Suivi de l'efficacité vaccinale dans le temps dans les études observationnelles en vie réelle	35
3.3.1. En France	35
3.3.2. Au niveau international	36
3.3.3. Efficacité vaccinale de Spikevax par rapport à Comirnaty	36
3.4. Impact de la primovaccination ou d'un rappel sur la charge virale	37
3.5. Impact de la primovaccination sur la transmission de l'infection	38
3.6. Données d'efficacité en vie réelle relatives à un rappel par le vaccin Comirnaty	38

4.	Données cliniques relatives à un rappel par le vaccin Spikevax	41
4.1.	Essais cliniques réalisés dans le cadre de l'évaluation d'une dose de rappel par le vaccin Spikevax	41
4.1.1.	Etude à promotion industrielle	41
4.1.2.	Autres essais cliniques	42
4.1.2.1.	Données cliniques complémentaires supportant la pertinence d'une injection de rappel	43
4.2.	Participants et sous-populations de l'étude mRNA-1273-P201 partie B	44
4.3.	Données d'immunogénicité relatives à un rappel par le vaccin Spikevax	45
4.3.1.	Données d'immunogénicité de l'étude P201 partie B	45
4.3.2.	Résultats d'immunogénicité de l'étude DMID 21-0012	53
4.4.	Données complémentaires en support de l'intérêt d'une dose de rappel avec le vaccin Spikevax	57
4.5.	Données de tolérance relatives à un rappel par le vaccin Spikevax	57
4.5.1.	Données cliniques de tolérance d'un rappel par Spikevax	57
4.5.1.1.	Manifestations locales sollicitées sur 7 jours après chaque injection	58
4.5.1.2.	Évènements systémiques sollicités sur 7 jours après chaque injection	60
4.5.1.3.	Évènements indésirables non sollicités	64
5.	Données complémentaires sur la tolérance de la vaccination par Spikevax	68
5.1.	Données post-utilisation	68
5.1.1.	Données françaises de pharmacovigilance chez l'adulte (au 14 octobre 2021)	68
5.1.2.	Données françaises de pharmacovigilance relative aux injections de rappel (au 30/09/2021)	69
5.2.	Focus sur la survenue de myocardites suite à la primovaccination par Spikevax et Comirnaty	71
5.2.1.	Données américaines	71
5.2.2.	Données européennes	74
5.2.3.	Données françaises	75
5.2.3.1.	Analyse des données issues de la notification spontanée au 30/09/21	75
5.2.3.2.	Résultats d'une étude de pharmaco-épidémiologie sur l'association entre la vaccination contre la Covid-19 et le risque de myocardite et péricardites en France avec les vaccins a ARNm	76
5.3.	Les données israéliennes concernant les myocardites après une dose de rappel	80
5.4.	Effets indésirables (extrait du RCP (8))	82
6.	Données manquantes	86
7.	Etudes et développement en cours	87
7.1.	Etudes en cours ou à venir	87
8.	Recommandations internationales	89

9. Recommandations vaccinales	93
10. Estimation du nombre de personnes concernées par ces recommandations	102
Références bibliographiques	106
Abréviations et acronymes	112

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 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 1er 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 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-19 dont la liste a été définie par la HAS en mars 2021³ sous réserve de la validation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) de la dose de rappel.

La HAS a recommandé, le 5 octobre 2021⁴ d'étendre l'administration d'une dose de rappel aux professionnels du secteur de la santé et du secteur médico-social, y compris les professionnels du transport sanitaire (quel que soit leur mode d'exercice, y compris bénévole, et quel que soit leur âge). La HAS a également recommandé 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. Elle avait recommandé l'usage du vaccin Comirnaty dans le cadre de son extension d'indication mais ne remettait pas en cause le recours au vaccin Spikevax. Suite au signal soulevé par les pays scandinaves sur le risque de myocardite et dans l'attente de l'avis de l'EMA concernant l'extension de l'AMM de Spikevax en rappel (définition de la population cible et du dosage : dose entière ou demi-dose), la

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

HAS a ajusté le 13 octobre, ses recommandations pour préconiser la réalisation du rappel uniquement avec le vaccin Comirnaty, seul vaccin à disposer d'une AMM dans cette indication.

Le vaccin SPIKEVAX® (100 µg) (laboratoire Moderna) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 6 janvier 2021⁵ pour « l'immunisation active pour la prévention de la COVID 19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 18 ans et plus », avec une extension de son indication aux adolescents de 12 à 17 ans le 23 juillet 2021⁶.

La présente recommandation s'inscrit dans le cadre d'une variation de l'AMM du vaccin à ARNm SPIKEVAX® développé par le laboratoire Moderna (concernant l'administration d'une dose de rappel de 50 µg) et vise donc à préciser la place du vaccin Spikevax dans la campagne de rappel en cours, au vu des données épidémiologiques, immunologiques, d'efficacité vaccinale en vie réelle et de tolérance en population générale.

Cette recommandation aborde notamment 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 ou plusieurs doses de vaccin supplémentaires qui doivent être administrées aux personnes immunodéprimées, non ou mauvaises répondeuses à la vaccination, ainsi que cela est recommandé par le COSV et la HAS⁷ avant d'envisager d'autres thérapeutiques préventives. La démarche préventive globale de ces populations particulières sera abordée dans des recommandations ultérieures

⁵ European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Moderna dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.

⁶ European Medicines Agency. Spikevax 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/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

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-casirivimabimdevimab-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 immunodéprimés, 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 »

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

Les nouvelles données qui étayent l'intérêt d'une injection de rappel dans la stratégie vaccinale contre la Covid :

- 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** (efficacité entre 30 et 80 %) 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 primovaccination soit essentiellement observée chez les plus âgés, certaines études rapportent qu'elle est constatée **dans tous les groupes d'âge (à partir de 18 ans)**. Au vu 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**.
- Des **données complémentaires sur la cinétique virale du variant Delta chez des personnes primovaccinées** indiquant que, si la charge virale chez les vaccinés apparaît plus basse au pic, la différence s'estompe dans le temps, depuis la primovaccination⁸.
- Même si la **primovaccination apparaît efficace contre la transmission de l'infection par variant Delta** (mesurée en termes de taux d'infections secondaires)^{9 10}, **cette protection semble se réduire avec le temps**⁹.

⁸ 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>

⁹ Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, et al. The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant transmission [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.28.21264260>

¹⁰ de Gier B, Andeweg S, Backer JA, Hahné SJ, van den Hof S, de Melker HE, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission to household contacts during dominance of Delta variant (B.1.617.2), august-september 2021, the Netherlands [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.14.21264959>

- Les résultats des études comparant l'efficacité vaccinale de la primovaccination entre les vaccins Spikevax et Comirnaty sont discordants^{11 12 13 14 15 16 17 18 19,20}. Bien que plusieurs d'entre elles aient mis en évidence une efficacité vaccinale supérieure pour Spikevax par rapport à Comirnaty^{11,12 13,14,17,18 19}, **il n'est pas possible de conclure formellement à ce stade à une supériorité de Spikevax par rapport à Comirnaty.**
- **Les données israéliennes d'efficacité observée en vie réelle²¹ concernant une dose de rappel du vaccin Comirnaty actualisées au 12 octobre** montrent qu'une 3ème dose est efficace pour réduire à la fois la transmission et la maladie grave chez les sujets âgés de plus de 16 ans et confirment l'efficacité chez les sujets âgés de 60 ans et plus après un suivi plus long. Une autre étude israélienne⁸ a montré que 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 sans dose de rappel, suggérant qu'un rappel diminuerait aussi probablement la contagiosité des personnes développant une infection par le variant Delta du SARS-CoV-2.
- **Les données israéliennes de pharmacovigilance relatives aux taux de notification des myocardites après la dose de rappel** avec le vaccin Comirnaty, actualisées au 10 octobre 2021, montrant chez les hommes un taux de notification après la dose de rappel inférieur au taux après la 2ème dose dans toutes les tranches d'âge. Aucun cas n'a été rapporté après la 3ème dose chez les femmes²².

¹¹ Groupement d'intérêt scientifique Epi-Phare, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Estimation de l'impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus sur le risque de formes graves de Covid-19 en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) : actualisation jusqu'au 20 juillet 2021. Saint-Denis: Epi-Phare; 2021. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/10/epi-phare_rapport_vaccination_reduction-des-risques_75ans-et-plus.pdf

¹² Groupement d'intérêt scientifique Epi-Phare, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Estimation de l'impact de la vaccination sur le risque de formes graves de Covid-19 chez les personnes de 50 à 74 ans en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). Saint-Denis: Epi-Phare; 2021. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/10/epi-phare_rapport_vaccination_covid_reduction_risques_50_74ans.pdf

¹³ Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, Bauer UE, Kumar J, Hoen R, et al. COVID-19 vaccine effectiveness by product and timing in New York State [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.08.21264595>

¹⁴ 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>

¹⁵ 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>

¹⁶ 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>

¹⁷ Puranik A, Lenehan 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>

¹⁸ 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>

¹⁹ 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>

²⁰ 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>

²¹ Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Alroy-Preis S, et al. Protection across age groups of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.07.21264626>

²² Ministry of Health. Booster protection across ages - data from Israel. Jerusalem: MoH; 2021. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-october-14-15-2021-meeting-announcement#event-information>

Considérations sur la place spécifique du vaccin Spikevax dans la campagne de rappel, au regard de la demande du laboratoire Moderna.

- L'EMA a délivré une **variation à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle** quant à « l'administration d'une dose de rappel (3ème dose à 50 µg) de Spikevax, injectée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la seconde dose, chez les personnes âgées de 18 ans et plus »²³. L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalles réguliers jusqu'à la fin de l'étude pivotale et de l'analyse de ses résultats. Il est à noter que ce vaccin avait obtenu pour la primovaccination une AMM conditionnelle pour le dosage de 100 µg.
- **Les données d'immunobridging**²⁴ fournies par le laboratoire qui comparent la réponse immunitaire observée 1 mois après l'administration d'un rappel (à 6 mois de la primovaccination) **par le vaccin Spikevax à 50 µg** chez des sujets de plus de 18 ans issus de l'étude P201 partie A (étude de phase 2 ayant évalué l'efficacité vaccinale de Spikevax en primovaccination), à la réponse observée chez les primo-vaccinés issus de l'essai de phase 3 P301, 1 mois après l'administration de la seconde dose. L'analyse des données du laboratoire a reposé uniquement sur ces données, aucune donnée clinique n'étant disponible sur l'efficacité de la dose de rappel sur les formes graves/sur la mortalité, ni sur l'infection ou la transmission virale.

Les résultats montrent que :

- La **réponse humorale mesurée par le rapport des MGT du groupe « dose de rappel »** (P201 B) par rapport au groupe « contrôle » (P301) était de 1,7 et donc **non-inférieure après une dose de rappel. La dose de rappel augmentait les titres d'anticorps neutralisants quel que soit le dosage administré à la primovaccination (50 ou 100 µg).**
- Concernant la **différence entre les 2 groupes des pourcentages de sujets ayant eu une séroconversion** (définie comme une augmentation d'au moins un facteur 4 des titres en anticorps neutralisants par rapport à la *baseline*), la **non-infériorité de la dose de rappel** par rapport au groupe contrôle **n'a pas été satisfaite**. Le pourcentage de sujets ayant eu une séroconversion était de 90,1 % (IC à 95 % [86,1-93,3]) dans le groupe « dose de rappel » et de 98,4 % (IC à 95 % [97,4-99,1]) dans le groupe « contrôle ». Une analyse post-hoc a montré que les participants ayant des titres en anticorps neutralisants plus faibles avant la dose de rappel avaient une probabilité plus grande d'obtenir une augmentation des titres d'anticorps neutralisants par un facteur 4 comparativement aux sujets ayant des titres plus élevés avant la dose de rappel. Le laboratoire indique que l'augmentation du niveau des titres d'anticorps neutralisants après la dose de rappel peut être influencée par leur niveau à la *baseline*.
- Les données complémentaires fournies par le laboratoire comparant la **réponse immunitaire dirigée contre le variant Delta à celle contre la souche historique**, ont montré une MGT en anticorps neutralisants plus faible mais dont l'**augmentation entre J1 et J29 était comparable**, quel que soit l'âge des sujets (tranche 18-64 ou ≥ 65 ans).

Cependant, il est à noter que plusieurs limites dans la méthodologie de cette étude ont été identifiées, notamment :

- Le choix du groupe « contrôle » issu d'une autre étude (P301) non comparable à la population de l'étude P201 partie B pour la répartition de variables, telles que le sexe, l'âge, l'ethnicité et l'IMC. De plus, aucun ajustement ni appariement n'a été réalisé sur ces variables.

²³ European Medicines Agency. Spikevax: EMA recommendation on booster, 25 october 2021 [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/spikevax-ema-recommendation-booster>

²⁴ 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.

- Les motivations du choix du dosage pour le rappel (50 µg), qui n'apparaissent pas suffisamment étayées.
 - L'absence d'une comparaison avec un groupe « contrôle » pour la réponse humorale dirigée contre le variant Delta.
- **Les données complémentaires d'immunogénicité de l'étude de phase 1/2 DMID 21-0012 évaluant différents schémas hétérologues pour le rappel.** Ces données montrent qu'un rappel à 100 µg (administré à 12-20 semaines après la primovaccination) induit une augmentation de la MGT en anticorps neutralisants, mesurés à 15 jours de la dose de rappel, quel que soit le vaccin administré en primovaccination, Spikevax, Comirnaty ou Janssen. Le taux était lié à la MGT en pré-rappel (plus élevée dans le groupe Spikevax que dans les groupes Janssen ou Comirnaty). **Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait des faibles effectifs pour lesquels ces analyses ont été menées.** Il faut noter que le laboratoire n'a pas fourni le rationnel du choix du dosage, qui ne correspond pas à celui pour lequel la variation de l'AMM a été octroyée. Par ailleurs, l'essai clinique dont les résultats ont été présentés prévoit d'autres schémas hétérologues, dont un avec un dosage à 50 µg (données non fournies par le laboratoire)²⁵.
- **Les données de tolérance obtenues dans l'étude P201 B qui a porté sur 344 sujets ayant reçu une dose de rappel de Spikevax à 50 µg et l'étude DMID 21-0012 sur 154 sujets ayant reçu une dose de rappel à 100 µg** (plusieurs schémas hétérologues). Ces données montrent un profil de tolérance du vaccin Spikevax globalement satisfaisant, généralement similaire à celui observé après l'administration de la 2ème dose :
- Les participants ayant reçu une dose de rappel de Spikevax ont signalé moins de manifestations locales que les participants aux essais cliniques P201 A et P301 (primovaccination) pour toutes les manifestations locales sollicitées autres que la lymphadénopathie.
 - Les cas de fièvre et de nausées ou de vomissements ont été moins fréquemment signalés après la dose de rappel qu'après la deuxième dose.
 - Pour l'essai clinique évaluant la tolérance de la dose de rappel selon un schéma hétérologue, les participants précédemment vaccinés avec une dose du vaccin AD26.COVID.S (vaccin de Janssen) ont généralement signalé moins de manifestations locales et d'événements indésirables que ceux ayant bénéficié d'un schéma homologue.

Cependant, il est important de souligner que les deux essais cliniques ont été menés sur un petit nombre de participants, ce qui ne permet pas de mettre en évidence des événements indésirables rares.

- **Les données françaises de pharmacovigilance à date**²⁶ relatives à la primovaccination par Spikevax (100 µg) en post-utilisation, montrent différents signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance et 3 signaux confirmés, pour l'hypertension artérielle, les réactions retardées (réactions locales douloureuses, érythémateuses, prurigineuses au site d'injection) et **les myocardites/péricardites. Ces dernières sont survenues 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 Spikevax, et généralement dans les 7 jours après la vaccination toute dose confondue. Les résultats d'une analyse comparative des cas de myocardites survenus après les vaccins

²⁵ Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Heterologous SARS-CoV-2 booster vaccinations: preliminary report [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.10.21264827>

²⁶ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins COVID-19. Données du 01/10/2021 au 14/10/2021. Saint-Denis: ANSM; 2021. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/22/20211021-vaccins-covid-19-fiche-de-synthese-vf.pdf>

Spikevax ou Comirnaty²⁷ suggèrent que, dans une population de moins de 30 ans, **Spikevax pourrait être associé à une fréquence plus élevée de myocardites, en particulier chez les hommes et après la deuxième injection.** Sur les données analysées, les délais de survenue sont plus courts pour Spikevax que pour Comirnaty. A ce jour, il n'y a pas d'hypothèse validée pouvant expliquer cette différence ; la seule hypothèse évoquée serait la concentration plus élevée d'ARNm dans Spikevax sans que l'on puisse la retenir avec certitude.

- **Les données françaises de pharmacovigilance sur la troisième dose** (D3 ou rappel) à 100 µg, ne montrent pas de signal particulier, le recul est toutefois très limité avec 41 924 troisièmes doses (dose 3/dose de rappel) administrées à la date du 30 septembre 2021²⁷.
- **Les résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie** (étude mise en œuvre par le GIS EPI-PHARE)²⁸, réalisée à partir des données du système national des données de santé (SNDS) qui montrent que la vaccination contre la Covid-19 par les vaccins à ARN messager (Spikevax (100 µg) et Comirnaty) augmente globalement le risque de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination chez les personnes âgées de 12 à 50 ans. L'association de risque de myocardite apparaît plus marquée chez les hommes de moins de 30 ans en particulier au décours de la deuxième dose de Spikevax²⁹. L'excès de risque après la seconde dose est moindre avec le vaccin Comirnaty (27 cas pour un million de doses chez les hommes de 12-29 ans) comparativement au vaccin Spikevax (100 µg) (132 pour un million de doses chez les hommes de 12-29 ans). L'évolution clinique des cas de myocardite et de péricardite apparaît généralement favorable avec une durée de séjour de l'ordre de 2 à 4 jours en moyenne, aucun décès n'a été rapporté chez les personnes vaccinées hospitalisées pour une myocardite ou une péricardite.
- **Les données de pharmacovigilance américaines issues du Vaccine Safety Datalink (VSD) actualisées au 9 octobre**³⁰ **montrent chez les sujets âgés de 18 à 39 ans, aussi bien pour Spikevax que pour Comirnaty, un risque accru de myocardites/péricardites dans les 7 jours après la 2ème dose et un RRa de myocardites par Spikevax pour la population âgée de 18 à 39 ans significativement plus élevé par rapport au même risque par Comirnaty dans les deux intervalles considérés (7 et 21 jours), après la 2ème dose ou toute dose confondue, en incluant ou pas les cas de péricardite dans l'analyse.** Dans les 7 jours après la 2ème dose par Spikevax le RRa de myocardites (péricardites exclues) était de **2,24 (IC à 95% [1,00-5,22]) par rapport au risque par Comirnaty.** Avec Spikevax un excès de 9,7 cas de myocardites dans les 7 jours par million de 2èmes doses était observé dans la même période par rapport à Comirnaty. Il n'y avait pas de différence clinique claire entre les myocardites associées à l'un ou l'autre vaccin dans cette tranche d'âge : la durée de l'hospitalisation n'était pas supérieure à 1 journée dans la majorité des cas et aucun cas n'a été admis en soins intensifs.

²⁷ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA. Rapport d'expertise mensuel situations spécifiques n°1. CRPV de Lille, CRPV de Besançon. Saint-Denis: ANSM; 2021. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/29/20211021-covid-19-vaccins-moderna-focus-1.pdf>

²⁸ Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France ; Etude à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/>

²⁹ Dans les 7 jours suivant la vaccination : Spikevax, 2^{ème} dose : Odds -Ratio (OR) 79,8 ; intervalle de confiance à 95% [29,8-213,4] , Comirnaty 2^{ème} dose Odds -Ratio (OR) 10,9 ; intervalle de confiance à 95% [7,6-15,8]

³⁰ Kaiser Permanente Vaccine Study Center, Klein N. Myocarditis analyses in the Vaccine Safety Datalink: rapid cycle analyses and "head-to-head" product comparisons [En ligne] 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/08-COVID-Klein-508.pdf>

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

Pour rappel, le ministère avait annoncé le lancement d'une campagne de rappel à partir du 1er septembre pour 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, et les personnes immunodéprimées.

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.** Dans le cadre de l'obtention de l'extension d'indication du vaccin Comirnaty⁴, **la HAS a recommandé d'étendre l'administration d'un rappel aux professionnels du secteur de la santé, du secteur médico-social (y compris à l'ensemble des professionnels du transport sanitaire) ainsi que chez les personnes de l'entourage des immunodéprimés (stratégie de *cocooning*) uniquement chez les adultes âgés de plus de 18 ans.**

La HAS avait par ailleurs considéré que compte tenu de la situation sanitaire et des données encore limitées sur les conséquences d'un déclin de l'efficacité au cours du temps chez les jeunes adultes et sur l'effet d'un rappel sur la transmission, il n'y avait pas lieu pour le moment de modifier les recommandations de la HAS quant à la pertinence d'un rappel en population générale, même s'il est possible que celui-ci soit nécessaire ultérieurement.

Pour rappel, la HAS a également recommandé 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.**

L'ensemble des données cliniques et observées en vie réelle à date montrent qu'une injection de rappel du vaccin Spikevax à la dose de 50 µg effectuée 6 mois après la primovaccination induit une réponse immunitaire satisfaisante chez des personnes âgées de 18 ans et plus. Bien que le recul soit limité, les études réalisées, indiquent que cette troisième dose est globalement bien tolérée.

Si les données israéliennes recueillies en vie réelle pour la dose de rappel du vaccin Comirnaty semblent rassurantes, il convient toutefois de souligner que les analyses qui viennent d'être menées par l'ANSM et l'Assurance maladie dans le cadre de l'étude Epi-PHARE³¹ à partir des données du SNDS, ont récemment confirmé l'existence d'un risque de myocardite (et de péricardite) dans les 7 jours suivant la vaccination avec les vaccins à ARNm en France chez des personnes âgées de 12 à 50 ans et en particulier chez les personnes de moins de 30 ans. Ces données montrent que l'excès de cas pour un million de doses apparaît environ 5 fois moindre pour le vaccin Comirnaty comparativement au

³¹ Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. Etude à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/>

vaccin Spikevax³² (100 µg) chez les 12-29 ans (tranche d'âge pour laquelle l'excès de cas par million est le plus élevé). Ces résultats sont concordants avec ceux issus des données américaines.

En revanche, plusieurs études conduites en conditions réelles d'utilisation^{11,12,13 14} tendent à montrer une efficacité vaccinale supérieure pour Spikevax (100 µg) par rapport à Comirnaty, confortant l'intérêt de ce vaccin chez les patients à risque de forme grave de Covid-19.

Ainsi, les deux vaccins ARNm présentent-ils une très bonne efficacité et des risques rares et résolutifs, mais avec une fréquence plus faible des risques pour le vaccin Comirnaty, et une efficacité un peu meilleure pour le vaccin Spikevax (100 µg).

C'est pourquoi, dans l'attente de données complémentaires sur le risque de myocardites et des conclusions du PRAC attendues dans les prochaines semaines et compte tenu de l'insuffisance de recul sur le risque de myocardites avec le vaccin Spikevax utilisé en demi-dose pour le rappel (50 µg) en raison des effectifs limités inclus dans les essais, la HAS recommande, pour la population âgée de moins de 30 ans et dès lors qu'il est disponible, le recours au vaccin Comirnaty qu'il s'agisse du schéma de primovaccination ou du rappel.

A l'inverse, la HAS recommande que le vaccin Spikevax, dont l'efficacité vaccinale paraît un peu meilleure, puisse être utilisé en primovaccination (en dose complète de 100 µg) et pour l'administration d'une dose de rappel en demi-dose (50 µg) chez les sujets âgés de 30 ans et plus, en particulier chez les personnes à risque de forme grave de Covid-19 conformément à la stratégie vaccinale recommandée (en primovaccination et pour le rappel vaccinal³³).

Ainsi que cela a été rappelé en début de ce document, la HAS précisera ultérieurement la démarche préventive globale des populations sévèrement immunodéprimées à très haut risque de forme sévère de COVID-19³⁴ pour lesquelles, a déjà été recommandée l'administration d'une troisième dose plus précocement⁷ voire d'une quatrième dose pour les non-répondeurs aux précédentes injections, cette dose devant être distinguée d'une dose de rappel à 6 mois. En particulier, la pertinence d'une recommandation préférentielle d'un des deux vaccins à ARNm actuellement disponibles pour les moins de 30 ans dans cette population particulière sera prochainement évaluée.

La HAS rappelle 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.

³² L'OR_{2eme dose} était ainsi de 79,8 [29,8-213,4] avec le vaccin Spikevax versus 10,9 [7,6-15,8] pour le vaccin Comirnaty pour la tranche d'âge de 12-29 ans dans l'étude réalisée par Epi-Phare.

³³ Pour mémoire, la stratégie de vaccination pour le rappel cible les personnes à risque de décès et de formes graves de Covid-19, les professionnels du secteur de la santé et du médico-social (y compris à l'ensemble des professionnels du transport sanitaire), ainsi que les personnes de l'entourage des immunodéprimés (stratégie de *cocooning*)

³⁴ Cf définition de l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- Receveurs de greffes d'organes solides
- Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
- Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (Chimeric antigen receptor T cell) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques
- Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (Bruton Tyrosine Kinase) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophenolate mofetil
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif

La HAS considère que, bien que le laboratoire ait fourni des données sur des schéma hétérologues avec Spikevax administré uniquement au dosage de 100 µg et que ces analyses portent sur des faibles effectifs, **Spikevax peut être utilisé en rappel avec la dose de 50 µg chez des sujets, âgés de 30 ans ou plus (cf supra), primo-vaccinés avec d'autres vaccins.**

La HAS rappelle par ailleurs que des études évaluant différentes stratégies de rappel en population générale avec des schéma hétérologues, y compris avec d'autres plateformes vaccinales que les ARNm ou les vecteurs viraux, sont en cours et viendront apporter de nouvelles données prochainement.

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 80 ans et plus, chez qui la couverture vaccinale complète est encore insuffisante (84,6 % au 26/10/2021) 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 à nouveau, au-delà des considérations éthiques³⁵, l'intérêt épidémiologique à utiliser la vaccination pour contrôler l'épidémie au niveau européen et au niveau mondial, y compris pour l'épidémiologie en France.

La HAS rappelle par ailleurs, l'existence de la liste de contre-indications mentionnées à l'annexe 2 du décret n°2021-1059 du 7 août 2021³⁶ 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 les études en cours devront être poursuivies afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée de tous nouveaux résultats, notamment ceux 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.

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 ainsi que des données épidémiologiques et de pharmacovigilance.

³⁵ 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

³⁶ Décret n° 2021-1059 du 7 août 2021 modifiant le décret n° 2021-699 du 1^{er} juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire

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 définie par la HAS en mars 2021 (3), sous réserve de la validation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) de la dose de rappel.

Dans sa recommandation du 5 octobre 2021 (4), la HAS a préconisé d'étendre l'administration d'une dose de rappel aux professionnels du secteur de la santé et du secteur médico-social, et chez les professionnels du transport sanitaire (quel que soit leur mode d'exercice, y compris bénévole, et quel que soit leur âge), à la fois plus exposés et plus susceptibles de transmettre la maladie par leur contact direct avec les patients, afin 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 patients qu'ils prennent en charge. Dans cette même recommandation, la HAS a recommandé également 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.

La HAS a par ailleurs considéré que dans le contexte sanitaire actuel, compte tenu des données encore limitées sur les conséquences d'un déclin de l'efficacité au cours du temps chez les jeunes adultes et sur l'effet d'un rappel sur la transmission, il n'y avait pas lieu pour le moment de modifier les recommandations de la HAS quant à la pertinence d'un rappel en population générale, même s'il n'est pas exclu que celui-ci soit nécessaire ultérieurement.

Le vaccin SPIKEVAX® (laboratoire Moderna) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 6 janvier 2021 (5) « pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 18 ans et plus », avec une extension de son indication aux adolescents de 12 à 17 ans le 23 juillet 2021 (6).

La présente recommandation s'inscrit dans le cadre d'une variation de l'AMM du vaccin à ARNm SPIKEVAX® développé par le laboratoire Moderna (concernant l'administration d'une dose de rappel à 50 µg) et vise donc à préciser la place du vaccin Spikevax dans la campagne de rappel actuellement en cours, au vu des données épidémiologiques, immunologiques, d'efficacité vaccinale en vie réelle et de tolérance en population générale.

1. Contexte

1.1. Objet de la précédente recommandation

Le vaccin Spikevax® est un vaccin ARN messager (ARNm) codant pour la protéine Spike (ou protéine S) entière du SARS-CoV-2. Il a été le second vaccin à obtenir une AMM conditionnelle en Europe, le 6 janvier 2021 (5), pour l'immunisation active de la Covid -19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 18 ans et plus, puis le 23 juillet 2021 (6) chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (avec un dosage à 100 µg). Dans ce contexte, le laboratoire Moderna a sollicité une modification de la stratégie vaccinale de Spikevax, afin d'introduire une dose de rappel à 50 µg en population générale (à partir de 12 ans) 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 taux d'incidence par semaine glissante depuis septembre 2020 jusqu'au 26 octobre 2021 (Figure 1), du taux d'hospitalisations (Figure 2), du taux d'admissions en soins critiques (Figure 3) et du taux de décès (Figure 4) 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. Taux d'incidence pour 100 000 habitants par semaine glissante du 01/09/2020 au 26/10/2021

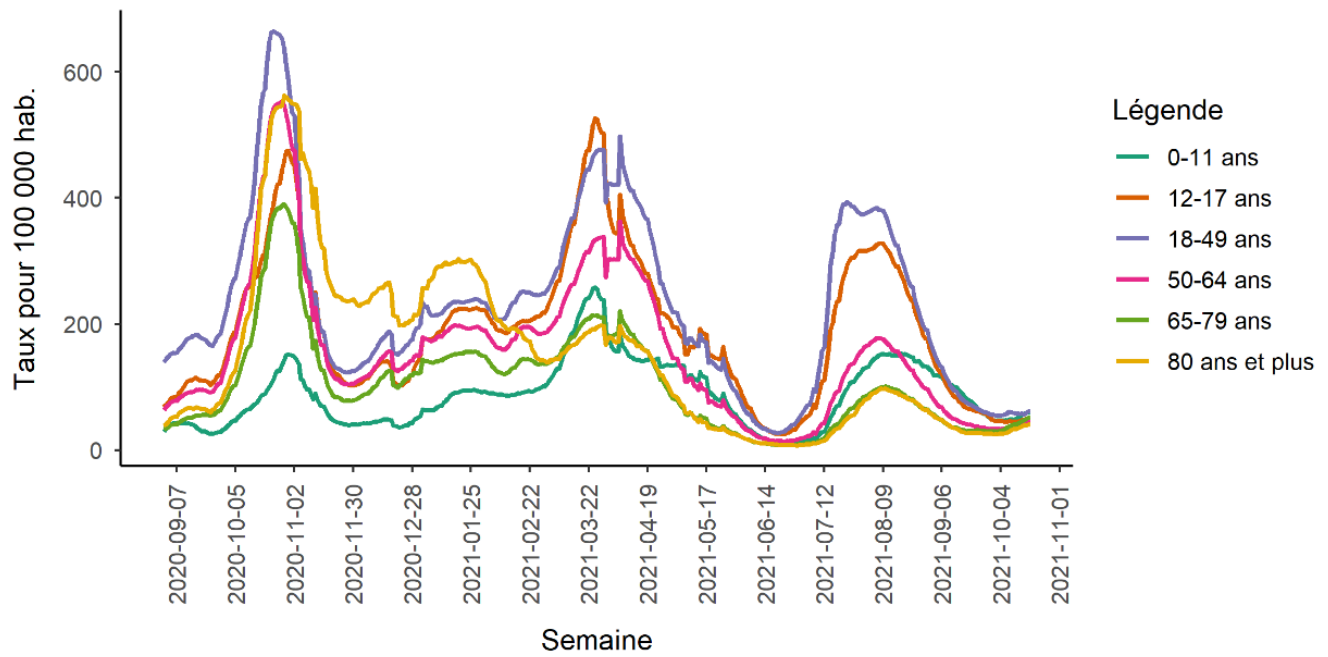


Figure 2. Taux de nouvelles hospitalisations pour 100 000 habitants par semaine glissante du 01/09/2020 au 25/10/2021

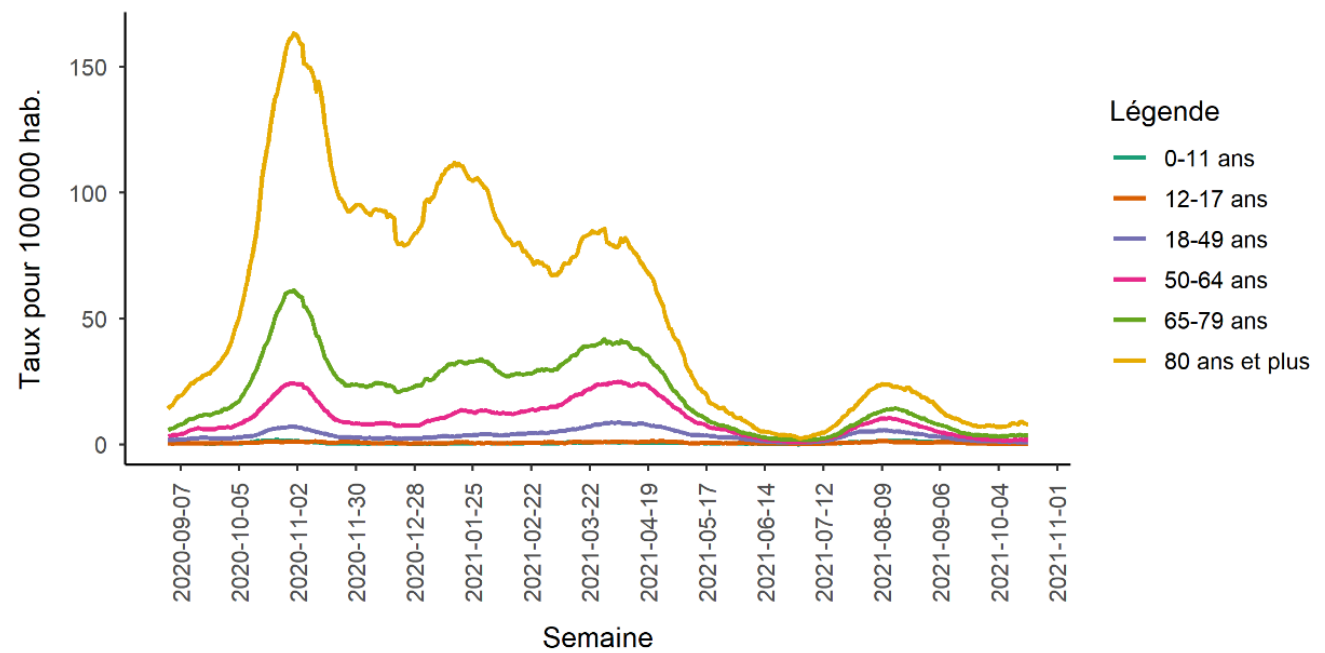


Figure 3. Taux d'admissions en soins critiques pour 100 000 habitants par semaine glissante du 01/09/2020 au 25/10/2021

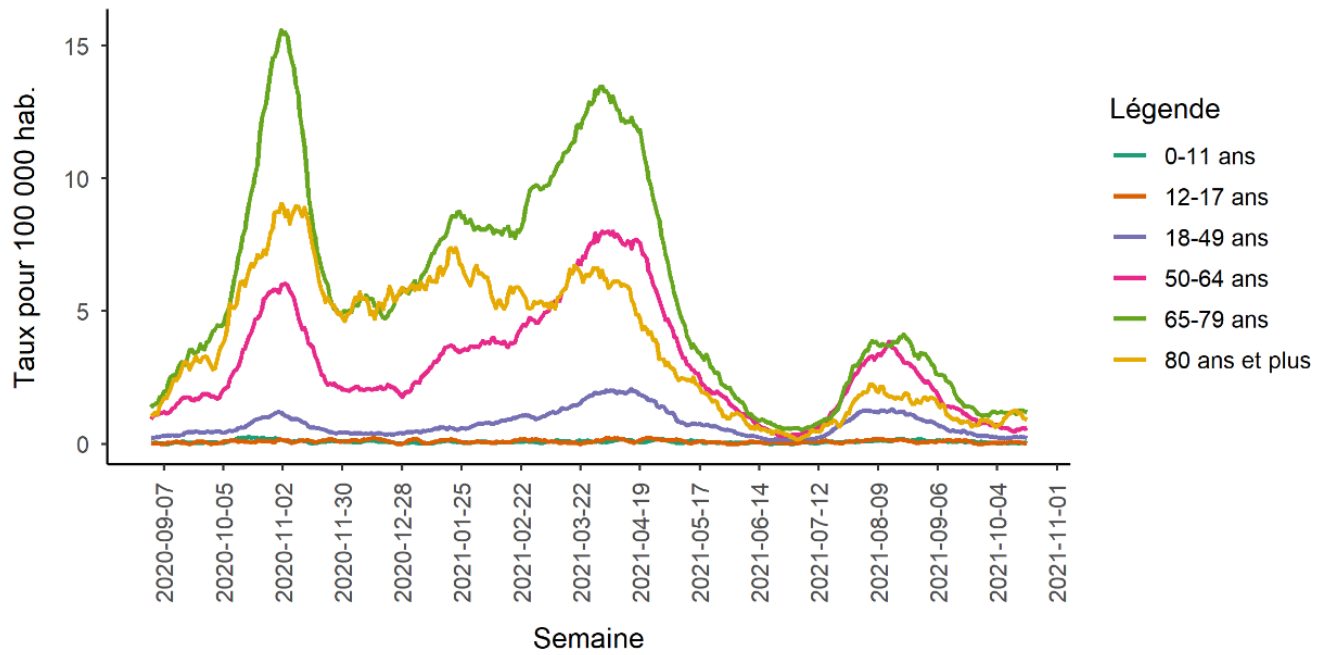
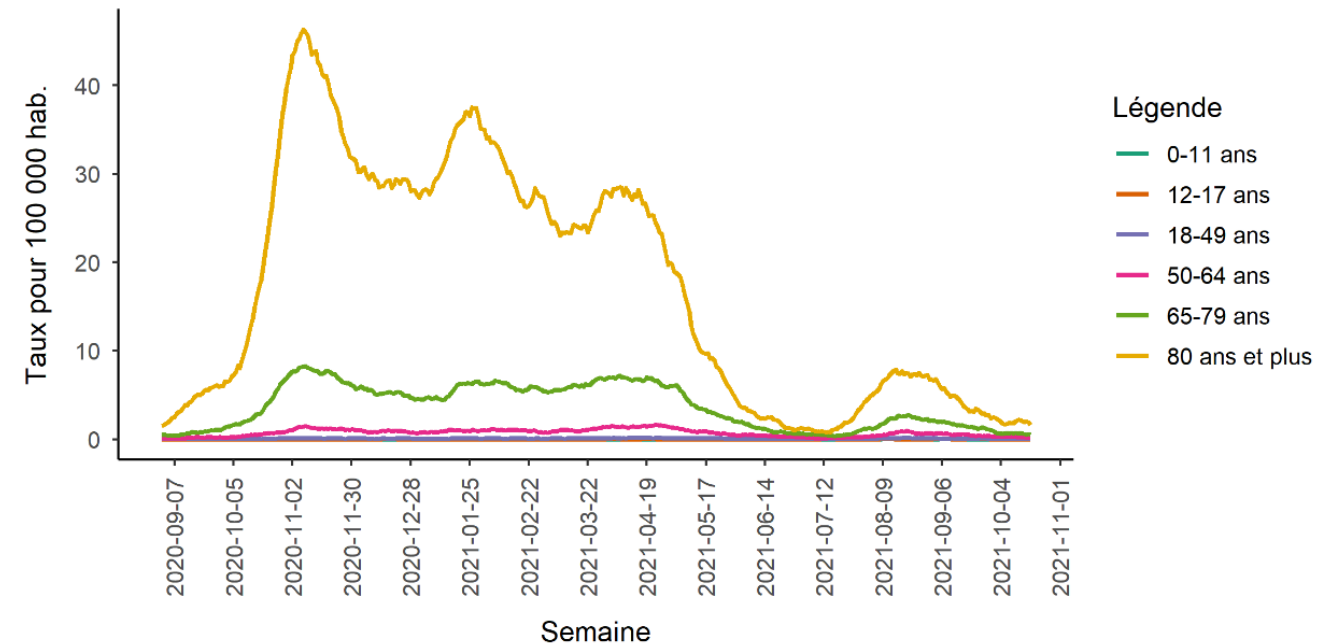


Figure 4. Taux de nouveaux décès pour 100 000 habitants par semaine glissante du 01/09/2020 au 25/10/2021



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.

Dans son point épidémiologique au 28 octobre 2021 (semaine 42) (7), Santé publique France confirme « une reprise de la circulation virale en métropole, une nouvelle hausse d'incidence et une tendance à l'augmentation des nouvelles hospitalisations ». Le taux d'incidence est de 55/100 000 habitants

versus 48/100 000 habitants en semaine 41 (+ 14%). Cette augmentation du taux d'incidence est relevée dans « toutes les classes d'âge, excepté chez les 20-29 ans (57, -6%) et plus marquée chez les personnes âgées de 60 ans et plus. Le taux de positivité a augmenté de 0,5 point à 1,7%. Le nombre de nouvelles hospitalisations a légèrement augmenté (1 281, +2%), avec une hausse plus élevée des nouvelles admissions en soins critiques (346, +12%). Au 26 octobre, 6 506 patients COVID-19 étaient hospitalisés, dont 1 062 en soins critiques. »

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 (Figures 5, 6 et 7).

Figure 5. 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 26 octobre 2021)

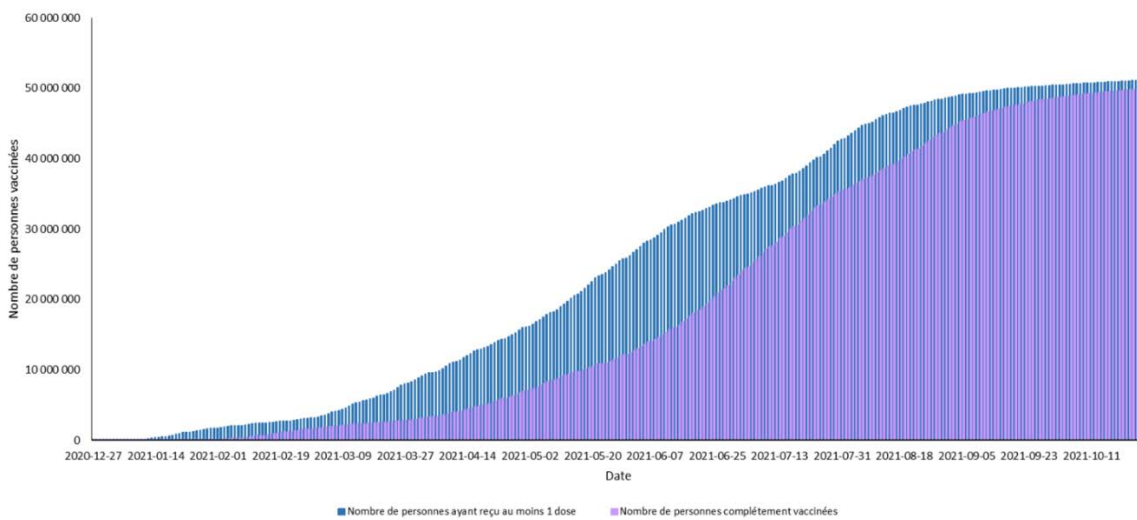


Figure 6. Pourcentage de Couverture vaccinale (CV) pour un schéma complet

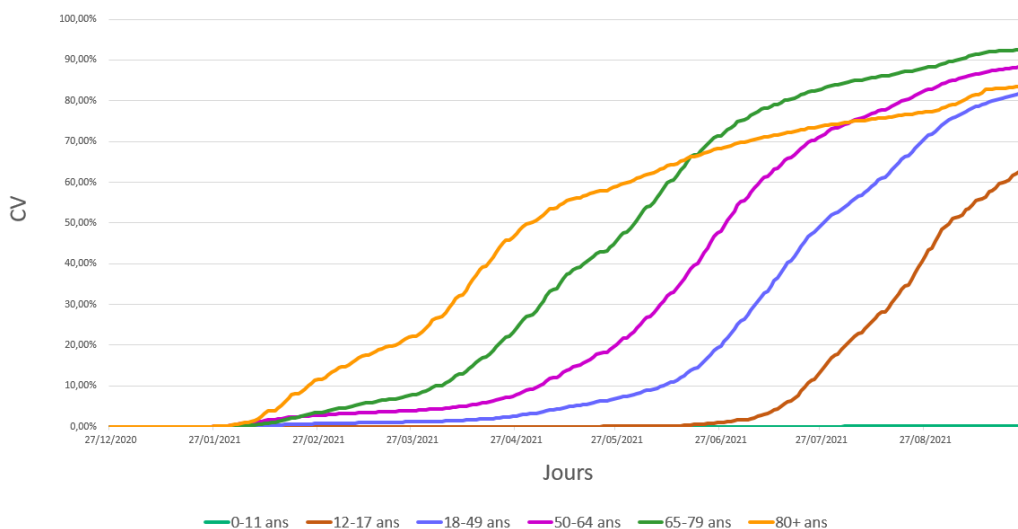
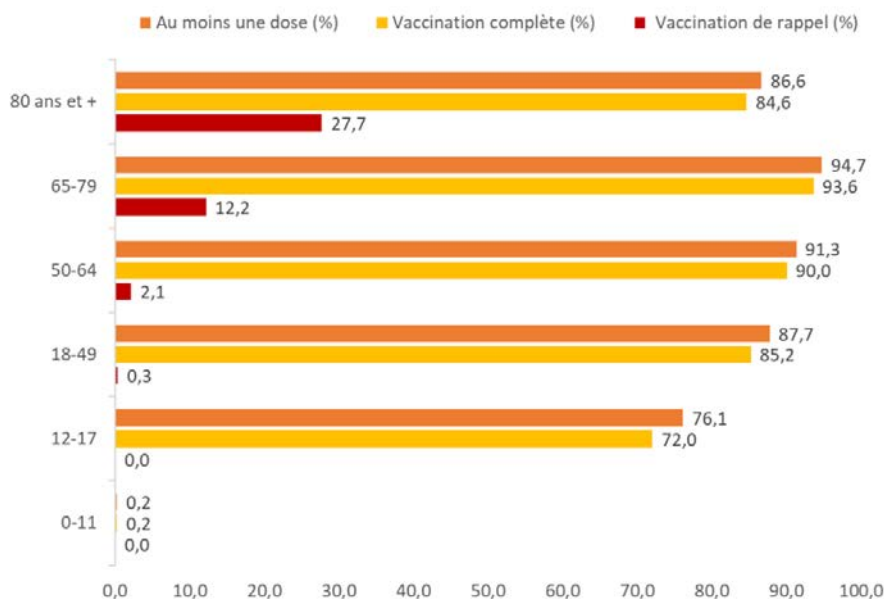


Figure 7. Couvertures vaccinales par classes d'âges en France au 26 octobre 2021 (en %)



Si la couverture vaccinale complète des 65-79 ans paraît satisfaisante, la primovaccination reste encore à améliorer dans la classe d'âge des 80 ans et plus chez qui la couverture vaccinale complète est encore insuffisante malgré leur grande vulnérabilité face à la maladie (Figure 7).

Au 26 octobre, 76,2% de la population avait reçu au moins une dose de vaccin et 74,3% était complètement vaccinée. Chez les 65 ans et plus, la couverture vaccinale de la dose de rappel s'élevait à 16,9% (7).

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)

Sur la base des données de séquençage, la situation actuelle en France est caractérisée par une circulation quasi-exclusive du variant Delta³⁷. 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).

³⁷ Pour rappel, 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 : E484K, E484Q et L452R qui 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.

2. Informations générales sur le vaccin Spikevax

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

2.1. Dénomination du médicament

Spikevax, dispersion injectable

Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID 19

2.2. Composition qualitative et quantitative

Il s'agit d'un flacon multidose, qui contient 10 doses de 0,5 ml chacune ou un maximum de 20 doses de 0,25 ml chacune.

Une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d'ARN messenger (ARNm) (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).

Une dose (0,25 ml) contient 50 microgrammes d'ARN messenger (ARNm) (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).

ARN messenger simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule in vitro à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

2.3. Forme pharmaceutique

Dispersion injectable de couleur blanche à blanc cassé (pH : 7,0 – 8,0).

2.4. Informations cliniques

2.4.1. Indications thérapeutiques

Spikevax 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.

2.4.2. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles. Posologie et mode d'administration

Posologie

Primo-vaccination

Individus de 12 ans et plus

Spikevax est administré selon un schéma de vaccination en 2 (deux) doses de 100 microgrammes (0,5 ml chacune). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 28 jours après la première dose (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Doses de rappel

Individus de 18 ans et plus

Une dose de rappel (0,25 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm, soit une demi-dose par rapport aux doses administrées lors de la primo-vaccination) de Spikevax peut être administrée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la deuxième dose chez des individus de 18 ans et plus. La décision quant au délai d'administration d'une troisième dose de Spikevax et aux personnes concernées par cette troisième dose devra être prise sur les données disponibles d'efficacité du vaccin, en tenant compte des données limitées sur la sécurité (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'interchangeabilité de Spikevax avec d'autres vaccins contre la COVID-19 afin de compléter le schéma de primo-vaccination ou pour la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) n'a pas été établie. Les individus ayant reçu une dose de Spikevax (0,5 ml, 100 microgrammes) doivent recevoir une seconde dose de Spikevax (0,5 ml, 100 microgrammes) pour compléter le schéma de primo-vaccination.

Personnes sévèrement immunodéprimées âgées de 12 ans et plus

Une troisième dose (0,5 ml, 100 microgrammes) 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 Spikevax chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les individus âgés de ≥ 65 ans.

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le site privilégié est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Ne pas administrer ce vaccin par voie intraveineuse, sous cutanée ou intradermique.

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

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

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 au cas où une réaction anaphylactique surviendrait suite à l'administration du vaccin.

Une surveillance étroite d'au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination. La seconde dose du vaccin ne doit pas être administrée aux sujets ayant présenté une réaction anaphylactique après la première dose de Spikevax.

Myocardite et péricardite

De très rares cas de myocardite et de péricardite ont été observés après vaccination par Spikevax. 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 ou 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 (0,5 ml, 100 microgrammes) ou une dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) de Spikevax n'a pas encore été caractérisé.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, notamment un malaise vasovagal (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir suite à la vaccination, reflétant une réaction psychogène à l'injection via l'aiguille. Il est important que des précautions soient prises en vue d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Maladie concomitante

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile aiguë sévère 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 par voie intramusculaire, le vaccin doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (tel que l'hémophilie), en raison du risque de survenue de saignement ou d'ecchymose après l'administration intramusculaire à 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 Spikevax peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

La recommandation consistant à envisager une troisième dose (0,5 ml) chez les personnes sévèrement immunodéprimées (voir rubrique 4.2) est basée sur des preuves sérologiques limitées chez des patients immunodéprimés après une transplantation d'organe solide.

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

Un délai de 14 jours après la seconde dose du vaccin peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale. Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées avec Spikevax ne soient pas toutes protégées.

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 0,5 ml, 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 25 octobre 2021 (9).

2.6. Compareurs

Trois autres vaccins contre la Covid-19 disposent actuellement d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe (vaccin Comirnaty de Pfizer/Biontech, vaccin VAXZEVRIA d'AstraZeneca et vaccin COVID-19 Vaccine de Janssen). Parmi ces vaccins, seul COMIRNATY de Pfizer/Biontech dispose aussi d'une indication chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans.

Le vaccin COMIRNATY a obtenu en Europe une AMM conditionnelle le 4 octobre pour une dose de rappel (3ème dose) chez les sujets de 18 ans et plus, après une vaccination complète.

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. Données nouvelles étayant l'intérêt 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 définie par la HAS en mars 2021 (3), sous réserve de la validation par l'EMA de la dose de rappel avec notamment le vaccin SPIKEVAX®.

Dans le cadre de l'obtention de l'extension d'indication du vaccin Comirnaty, la HAS, le 5 octobre, 2021 a actualisé sa recommandation du 23 août sur la pertinence d'une injection de rappel.

Ainsi sur la base de l'analyse de l'ensemble des données disponibles (notamment les données en vie réelle montrant la baisse de l'efficacité vaccinale au cours du temps et la moindre efficacité de la vaccination à l'égard du variant delta) et considérant la nécessité de renforcer la protection vaccinale des populations les plus exposées au virus et susceptible de transmettre l'infection, la HAS a recommandé d'étendre l'administration d'un rappel, aux professionnels du secteur de la santé, du secteur médico-social et à l'ensemble des professionnels du transport sanitaire ainsi qu'aux personnes de l'entourage des immunodéprimés (stratégie de Cocooning), uniquement chez les adultes âgés de plus de 18 ans (4).

De nouvelles données disponibles depuis la publication de la recommandation de la HAS pré-citée sont présentées ci-après. Elles permettent de conforter cette recommandation.

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 les travaux pré cités, les données d'efficacité à long terme sur les vaccins contre la Covid-19 sont encore très limitées.

Des données d'efficacité actualisées à la date du 26 mars 2021 issues de l'essai de phase 3 randomisé contre placebo ont été publiées pour le vaccin Spikevax (13).

Ces données, portant sur les 30 415 participants âgés de 18 ans et plus, suggèrent ainsi que l'efficacité du vaccin contre la Covid-19 est maintenue après un suivi médian de 5,3 mois après la deuxième dose. Après que la FDA a octroyé une AMM conditionnelle au vaccin Spikevax en 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, la durée médiane du suivi après la deuxième dose était de 183 jours, avec un intervalle interquartile de 165 à 194 jours.

L'efficacité contre les formes symptomatiques de Covid-19 a été confirmée lors de l'analyse finale (avec une médiane de suivi de 5,3 mois) : elle était de 93,2 % avec IC à 95 % [91,0-94,8] parmi les participants non infectés antérieurement par le SARS-CoV-2 (55 cas chez les sujets vaccinés versus 744 dans le groupe – date de point : 26 mars 2021). En fonction de l'âge, de la présence de comorbidités du groupe ethnique et racial, ainsi que de la catégorie socio-professionnelle, l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques après un suivi médian de 5,3 mois était comprise entre 74,1 et 100%. Sur les 108 cas de formes sévères (critères FDA), 106 sont survenus dans le groupe

placebo, soit une efficacité de 98,2 % avec IC à 95 % [92,8-99,6] contre les formes sévères. Pour rappel, l'efficacité contre les formes symptomatiques était de 94,1 % avec IC à 95 % [89,3-96,8] dans la première analyse entre 14 et 97 jours (suivi médian de 64 jours) après la seconde dose. **Ces données suggèrent que l'efficacité du vaccin Spikevax persiste après 5,3 mois de suivi.**

Concernant la persistance de l'immunogénicité au cours du temps, une analyse complémentaire conduite sur 33 sujets issus de l'essai de phase 1, 6 mois après la deuxième dose (à 209 jours de l'inclusion) a fourni des données sur la persistance de l'immunogénicité à 6 mois. Selon le modèle utilisé pour prédire l'évolution de la baisse des anticorps neutralisants (baisse stable ou décroissante dans le temps), leur demi-vie a été estimée à 69 jours en cas de baisse stable des anticorps et à 173 jours en cas de baisse exponentielle. Presque tous les sujets avaient des titres détectables d'anticorps neutralisants (14).

Par ailleurs, les premiers résultats issus de l'analyse intermédiaire de l'essai clinique de phase 2 portant sur 60 sujets randomisés pour recevoir une dose de rappel, ont montré **qu'à 6 mois de la primovaccination, la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants contre la souche historique a décliné de 6-7 fois.** Les titres contre les variants Bêta et Gamma étaient 24-69 fois plus bas et indétectables dans 44% et 30% des échantillons respectivement. Dans une analyse préliminaire, deux sous-groupes randomisés de 11 sujets chacun ont été testés pour l'immunogénicité respectivement contre les variants B.1.617.1 (variant Kappa) et B.1.617.2 (variant Delta) et ont montré **des titres d'anticorps neutralisants 33 à 40 fois plus bas par rapport aux titres mesurés contre la souche historique à 1 mois de la primovaccination, avec des niveaux indétectables contre le variant B.1.617.2 dans 5 sujets sur 11** (15).

Les 799 cas de Covid-19 détectés dans l'essai clinique de phase 3 COVE ont été analysés : les variants ont été recherchés et la charge virale a été mesurée dans les deux groupes (vaccinés vs non vaccinés) afin d'étudier l'impact de la vaccination sur la dynamique virale. **La vaccination réduisait de 100 fois la charge virale mesurée le jour du diagnostic.** Le délai médian pour atteindre une charge virale indétectable était de 4 jours dans le groupe vaccin et de 7 jours dans le groupe placebo (16).

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 15 octobre 2021)

Un échec de vaccination contre la Covid-19 est défini comme une infection symptomatique au SARS-CoV-2 confirmée biologiquement par amplification moléculaire (RT-PCR ou RT-LAMP) ou par test antigénique survenant au moins :

- 14 jours suivant l'injection de la deuxième dose des vaccins ARNm Moderna ou Comirnaty (ou après une dose pour les personnes immunocompétentes ayant reçu une seule dose vaccinale en raison d'un antécédent d'infection au SARS-Cov-2, symptomatique ou non, prouvée biologiquement)

ou

- 21 jours suivant l'injection de la deuxième dose du vaccin Vaxzevria (AstraZeneca) (ou après une dose pour les personnes immunocompétentes ayant reçu une seule dose vaccinale en

raison d'un antécédent d'infection au SARS-Cov-2 symptomatique ou non, prouvée biologiquement) ou de la dose unique du vaccin de Janssen.

Un cas particulier est représenté par les patients ayant un schéma hétérologue : les échecs vaccinaux sont les cas d'infections survenus au moins 14 jours suivant l'injection de la seconde dose effectuée avec un vaccin ARNm (Moderna ou Comirnaty) chez un patient ayant bénéficié d'une première dose vaccinale par Vaxzevria.

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.

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. 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'utilisateur aux CRPV pour enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) (17).

L'ANSM a réalisé une analyse des cas d'échecs vaccinaux enregistrés dans la BNPV depuis la 1^{ère} commercialisation des vaccins jusqu'au 15 octobre 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.**

Pour tenir compte du délai entre le schéma vaccinal complet et la date de survenue de la Covid-19 pris en compte dans la définition de l'échec vaccinal, le nombre de vaccinations complètes a été arrêté au 23/09/2021 pour les vaccins adénoviraux (Janssen et Vaxzevria) et au 01/10/2021 pour les vaccins ARNm (Comirnaty et Spikevax).

Le nombre de vaccinations complètes au 23/09/21 pour les vaccins à adénovirus (Vaxzevria et Janssen) et au 01/10/21 pour les vaccins ARNm (Comirnaty et Spikevax) est présenté dans le tableau suivant :

Tableau 1. Répartition du nombre de personnes ayant reçu un schéma de vaccination complète selon la tranche d'âge

	COMIRNATY	SPIKEVAX	VAXZEVRIA	JANSSEN
16-49	17 541 756	2 392 071	26 300	105 155
50-64	7 252 862	1 202 333	1 593 065	528 073
65-74	4 171 216	631 317	1 441 768	260 872
75-84	2 913 848	363 625	238 092	85 451
85 et +	1 498 396	178 421	106 369	54 288
Total	33 378 078	4 767 767	3 405 594	1 033 839

La recherche jusqu'au 15/10/2021 a identifié 1 447 échecs vaccinaux :

- **1 193 cas** liés au vaccin Comirnaty, soit un **taux de notification de 3,6/100 000** vaccinations complètes (2 doses)
- **49 cas** liés au vaccin Spikevax, soit un **taux de notification de 1,0/100 000** vaccinations complètes (2 doses)
- **120 cas** liés au vaccin Vaxzevria, soit un taux de notification de **3,5/100 000** vaccinations complètes (2 doses)
- **85 cas** liés au vaccin Janssen, soit un taux de notification de **8,2/ 100 000** vaccinations complètes (1 dose)

A noter que 16 cas avaient bénéficié d'un schéma hétérologue. Ils ont été attribués pour l'analyse au dernier vaccin.

Parmi les 1 447 cas, 113 sont survenus chez des personnes immunodéprimées.

Tableau 2. Nombre total de cas déclarés rapportés au nombre de vaccinations complètes.

	COMIRNATY		SPIKEVAX		VAXZEVRIA		JANSSEN	
	Total cas	TN/100 000	Total cas	TN/100 000	Total cas	TN/100 000	Total cas	TN/100 000
16-49	165	0,9	15	0,6	8	30,4	5	4,8
50-64	112	1,5	6	0,5	37	2,3	32	6,1
65-74	171	4,1	8	1,3	44	3,1	22	8,4
75-84	282	9,7	10	2,8	20	8,4	20	23,4
85 et +	461	30,7	10	5,6	11	10,3	6	11,1
Total	1 193	3,6	49	1,0	120	3,5	85	8,2

L'ANSM a effectué une analyse descriptive des 1 447 cas d'échecs vaccinaux graves en fonction du vaccin primoinjecté.

➔ **Pour Comirnaty (n=1 193)**, 38,6% des personnes en échec vaccinal sont âgées de 85 ans et plus (461/1 193), et la proportion des personnes de 65 ans et plus parmi les échecs vaccinaux est de 76,6% (914/1 193). Parmi les 85 ans et plus, 46,4% (214/461) ont été hospitalisés, 4,8% ont été admis en réanimation et 31,5% sont décédés. Toutes tranches d'âge confondues, 49,9% (595/1 193) des échecs vaccinaux ont conduit à une hospitalisation, 11,5% à une admission en réanimation et 19,5% à un décès. L'âge médian des échecs vaccinaux admis en réanimation était de 75 ans.

Parmi les échecs vaccinaux, 8,2% sont survenus chez des personnes immunodéprimées. La présence d'une ou plusieurs comorbidités (facteurs de risque de Covid-19 grave) est mentionnée pour 739 personnes (61,9%). Le délai médian de survenue de la Covid-19 après la vaccination par Comirnaty est de 3,0 mois. Au total, 27,7% des échecs vaccinaux sont signalés 5 mois ou plus après la vaccination. Le variant le plus fréquemment identifié chez les patients pour lesquels l'information est disponible (non renseigné (NR) dans 46,9% des cas) est le variant Delta (60,9%) tandis que le variant Alpha était retrouvé dans 27,4% des cas.

→ **Pour Spikevax (n=49)**, 20,4% des personnes en échec vaccinal sont âgées de 85 ans et plus (10/49), et 57,1% (28/49) sont âgées de 65 ans et plus. Parmi les 85 ans et plus, 90% (9/10) des personnes avec un échec vaccinal ont été hospitalisés et 10% sont décédés. Toutes tranches d'âge confondues, 61,2% (30/49) des échecs vaccinaux ont conduit à une hospitalisation, 10,2% à une admission en réanimation et 4,1% à un décès. L'âge médian des échecs vaccinaux admis en réanimation était de 76 ans.

Parmi les échecs vaccinaux, 10,2% sont survenus chez des personnes immunodéprimées. La présence d'une ou plusieurs comorbidités (facteurs de risque de Covid-19 grave) est mentionnée pour 30 personnes (61,2%). Le délai médian de survenue de la Covid-19 après la vaccination par Spikevax est de 2,8 mois. Au total, 7% des échecs vaccinaux sont signalés après 5 mois ou plus après la vaccination. Le variant le plus fréquemment identifié chez les patients pour lesquels l'information est disponible (49 % NR) est le variant Delta (84%) tandis que le variant Alpha était retrouvé dans 8% des cas.

→ **Pour Vaxzevria (n= 120)**, 9,2% des personnes en échec vaccinal sont âgées de 85 ans et plus (11/120), et 62,5% (75/120) sont âgées de 65 ans et plus. Parmi les 85 ans et plus, 63,6% des personnes avec un échec vaccinal (7/11) ont été hospitalisé, 9,1% ont été admis en réanimation et 36,4% sont décédés. Toutes tranches d'âge confondues, 79,2% (95/120) des échecs vaccinaux ont conduit à une hospitalisation, 30,0% à une admission en réanimation et 8,0% à un décès. L'âge médian des échecs vaccinaux admis en réanimation était de 70 ans.

Parmi les échecs vaccinaux, 6,7% sont survenus chez des personnes immunodéprimées. La présence d'une ou plusieurs comorbidités (facteurs de risque de Covid-19 grave) est mentionnée pour 89 personnes (74,2%). Le délai médian de survenue de la Covid-19 après la vaccination par Vaxzevria est de 2,2 mois. Un seul échec vaccinal (0,9%) a été signalé après 5 mois ou plus après la vaccination. Le variant le plus fréquemment identifié chez les patients pour lesquels l'information est disponible (59,2% NR) est le variant Delta (83,7%), tandis que le variant Alpha était retrouvé dans 6,1% des cas.

→ **Pour Covid-19 Janssen (n= 85)**, les d'échecs vaccinaux sont majoritairement survenus dans la tranche d'âge comprise entre 50 et 84 ans (87,1%, 74/85). Parmi les 85 ans et plus, 83,3% (4/6) des personnes avec un échec vaccinal ont été hospitalisés, 33,3% ont été admis en réanimation et 66,7% sont décédés. Toutes tranches d'âge confondues, 78,8% (67/85) des échecs vaccinaux ont conduit à une hospitalisation, 43,5% à une admission en réanimation et 16,4% à un décès. L'âge médian des échecs vaccinaux admis en réanimation était de 64 ans.

Parmi les échecs vaccinaux, 2,3% sont survenus chez des personnes immunodéprimées. La présence d'une ou plusieurs comorbidités (facteurs de risque de Covid-19 grave) est mentionnée pour 66 personnes (77,6%). Le délai médian de survenue de la Covid-19 après la vaccination par Covid-19 Janssen est de 1,8 mois. 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 (56,5% NR) est le variant Delta (91,9%), tandis que le variant Alpha était retrouvé dans 2,7% des cas.

Ces données sont descriptives et doivent être 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...).

3.2.2. Au niveau international

Analyse des échecs vaccinaux aux Etats-Unis

Une analyse réalisée à partir des données de la *Veterans Health Administration* aux États-Unis a permis d'estimer le nombre d'échecs vaccinaux dans une cohorte qui avait terminé son schéma de vaccination (18). Les chercheurs ont pris en compte les données des personnes vaccinées avec le vaccin Pfizer Comirnaty, le vaccin Moderna Spikevax et le vaccin Janssen Ad26.COV2.S. Le nombre total de personnes dans la cohorte étudiée était de 3 032 561 et 11 197 échecs vaccinaux ont été signalés (0,37 %). Les vaccins à ARNm présentaient une fréquence moindre d'échecs vaccinaux (rapports de risque ajustés de 0,54 [IC 95 % : 0,51 ; 0,58] pour Comirnaty et de 0,36 [IC 95 % : 0,33 ; 0,38] pour Spikevax) par rapport à Ad26.COV2.S (vaccin Janssen). Les infections par le SRAS-CoV-2 et les hospitalisations dues au COVID-19 chez les personnes vaccinées étaient associées à un âge plus jeune, à une origine ethnique hispanique ou latino - américaine, au nombre de comorbidités et à une infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Une analyse similaire a été réalisée à partir des données du centre médical *Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian* à New York (19). Le taux estimé d'échec de la vaccination était de 0,16 [IC 95 % : 0,14 ; 0,18] sur la base des données de 14 362 personnes vaccinées. L'échec de la vaccination était associé au sexe masculin (IRR 1,47 [IC 95 % : 1,11 ; 1,94]) et les individus vaccinés avec le vaccin Comirnaty étaient plus susceptibles de rapporter un échec vaccinal que les individus vaccinés avec Spikevax (IRR 1,66 [IC 95 % : 1,17 ; 2,35]). Les personnes présentant une immunodéficiences primaire, des antécédents de transplantation d'organe, une tumeur active et l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs présentaient le risque le plus élevé d'échecs vaccinaux.

Une étude d'observation menée en Caroline du Nord auprès de 16 020 participants a fait état de 1,9 % d'infections par le SARS-CoV-2 autodéclarées au moins 2 semaines après avoir suivi un schéma de vaccination (20). Les rapports d'échecs vaccinaux étaient plus faibles chez les personnes vaccinées avec Spikevax qu'avec Comirnaty (rapport de risque multivarié de 0,69 [IC 95 % : 0,50 ; 0,96], $p = 0,0281$), et plus élevés chez les personnes vaccinées avec Ad26.COV2.S (vaccin Janssen) par rapport à Comirnaty (rapport de risque multivarié de 2,23 [IC 95 % : 1,40 ; 3,56], $p = 0,0007$). Par rapport au groupe d'âge de 18 à 44 ans, les échecs vaccinaux ont été rapportés par moins d'individus dans le groupe d'âge de 45 à 64 ans (rapport de risque multivarié 0,65 [IC 95 % : 0,51 ; 0,82], $p = 0,0004$) et dans le groupe d'âge de 65 ans et plus (rapport de risque multivarié 0,59 [IC 95 % : 0,39 ; 0,89], $p = 0,129$).

Une étude menée par la *Veterans Health Administration* a comparé le statut d'infection par le SARS-CoV-2 au statut vaccinal de février à août 2021, en utilisant une base de données couvrant 2,7 % de la population américaine (21). La protection vaccinale a diminué à la mi-août 2021, passant de 91,9 % en mars à 53,9 % ($p < 0,01$, $n = 619 755$). Les baisses étaient les plus importantes pour le vaccin AD26.COV2. S (vaccin Janssen) (rapport de risque ajusté par rapport aux non-vaccinés de

0,117 [IC 95 % : 0,103 ; 0,136] en mars à 0,969 [IC 95 % : 0,880 ; 1,067] en août), puis pour le vaccin Comirnaty (rapport de risque ajusté par rapport aux non-vaccinés de 0,086 [IC 95 % : 0,082 ; 0,090] en mars à 0,504 [IC 95 % : 0,481 ; 0,529] en août) et le vaccin Spikevax (hazard ratio ajusté par rapport aux non-vaccinés 0,073 [IC 95 % : 0,069 ; 0,077] en mars à 0,358 [IC 95 % : 0,339 ; 0,377] en août). L'évolution des échecs vaccinaux survenant au fil du temps dans la tranche d'âge des personnes de 65 ans et plus était similaire à ceux des plus jeunes qui étaient en moyenne complètement vaccinés 3 à 4 mois avant, l'augmentation du risque d'infection n'était donc expliquée ni par l'âge ni par les comorbidités impliquants, selon les auteurs, le variant Delta comme principal déterminant de l'infection.

L'université de Stanford a mené une étude à l'échelle nationale auprès de patients sous dialyse dans plus de 350 établissements de soins rénaux afin d'évaluer la durée de la réponse immunitaire des patients en dialyse vaccinés et déterminer si les titres d'anticorps permettaient d'identifier les personnes dialysées à risque d'infection (22). Cette étude a révélé que, d'après les tests plasmatiques mensuels effectués depuis janvier 2021 chez 2 563 patients, la proportion de ces patients sans réponse détectable du domaine de liaison au récepteur est passée de 6,6 % [IC 95 % : 5,5 ; 8,1] dans les 14 à 30 jours suivant la vaccination à 20,2 % [IC 95 % : 17,1 ; 23,8] dans les 151 à 180 jours suivant la vaccination. Les patients infectés par le SARS-CoV-2 avant la vaccination présentaient des valeurs d'index maximales plus élevées que les personnes sans infection préalable, mais les valeurs se sont égalisées au bout de 5 mois ($p = 0,230$). Les auteurs ont conclu que la réponse des anticorps à la vaccination contre le SARS-CoV-2 s'estompe rapidement et que, chez les patients sous dialyse, la persistance de la réponse des anticorps est associée au risque d'échec de la vaccination.

Analyse des échecs vaccinaux en Israël

Une analyse réalisée en Israël a porté sur une épidémie nosocomiale au *Meir Medical Center*, un hôpital de 780 lits, avec un nombre total de 42 cas liés au cas index en juillet 2021 (23). 38 cas avaient terminé leur schéma de vaccination pour le vaccin Comirnaty, un individu avait reçu une dose et 3 individus n'étaient pas vaccinés. L'âge médian des cas était de 55 ans (IQR : 36,0 ; 77,5). Le délai médian entre la deuxième dose de vaccin et la percée de l'infection était de 177 jours (intervalle de 111 à 194). Tous les employés (âge médian : 33 ans ; intervalle : 22 à 48) sont restés asymptomatiques ou ont présenté une maladie légère. Parmi les patients (âge médian : 77 ans ; fourchette : 42 à 93 ; délai médian entre la deuxième dose de vaccin et l'infection : 176 jours ; fourchette : 143 à 188), huit sont devenus gravement malades, six très gravement malades dont cinq sont décédés. Tous les patients présentaient des comorbidités : diabète sucré ($n = 9$), hypertension ($n = 16$), cardiopathie ischémique ($n = 12$), insuffisance cardiaque congestive ($n = 7$), démence ($n = 5$), indice de masse corporelle > 30 ($n = 8$), insuffisance rénale chronique ($n = 11$) dont six étaient sous dialyse. Huit patients étaient immunodéprimés.

Au *Sheba Medical Center* en Israël, 39 échecs vaccinaux ont été identifiés parmi 1497 professionnels de santé vaccinés pour lesquels des données RT-PCR étaient disponibles (2,61 %) entre le 20 janvier 2021 et le 28 avril 2021 (24). Les chercheurs ont exclu 17 cas de l'analyse car les données sur les anticorps neutralisants péri-infectés n'étaient pas disponibles pour l'étude, ce qui laisse 22 cas à analyser. Après l'appariement de ces cas à 104 professionnels de santé de contrôle, les MGT prédit des titres d'anticorps neutralisants péri-infection était de 192,8 [IC 95 % : 67,6 ; 549,8] pour

les cas et de 533,7 [IC 95 % : 408,1 ; 698,0] pour les contrôles, pour un rapport prédit cas-contrôle des titres d'anticorps neutralisants de 0,361 [IC 95 % : 0,165 ; 0,787]. Un titre maximal d'anticorps neutralisants au cours du premier mois après la deuxième dose de vaccin n'était disponible que pour 12 des échecs vaccinaux ; le titre maximal d'anticorps neutralisants prédit par l'équation d'estimation généralisée était de 152,2 [IC 95 % : 30,5 ; 759,3] chez 12 cas et de 1027,5 [IC 95 % : 761,6 ; 1386,2] chez 56 témoins, soit un rapport de 0,148 [IC 95 % : 0,040 ; 0,548]. La survenue d'infections percutantes par le SARS-CoV-2 était corrélée aux titres d'anticorps neutralisants pendant la période de péri-infection.

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

3.3.1. En France

EPI-PHARE a publié en octobre 2021 deux analyses de l'impact de la vaccination chez les adultes en France. Le premier rapport qui a estimé l'efficacité des vaccins COVID-19 chez les personnes âgées de 75 ans et plus contre les formes sévères de COVID-19 (hospitalisation pour COVID-19 et décès au cours d'une hospitalisation pour la maladie) a comparé l'incidence de ces deux événements dans la population vaccinée et non vaccinée entre le 27 décembre 2020 et le 30 avril 2021 (25). Le risque de chaque événement a été estimé à partir de 14 jours après la deuxième injection du schéma vaccinal. Au cours de la période d'étude, 85,3 % des personnes éligibles âgées de 75 ans et plus (n = 3 109 133) ont reçu le vaccin Pfizer Comirnaty, 8,7 % (n = 315 455) le vaccin Moderna Spikevax et 6,1 % (n = 221 156) le vaccin Oxford/AstraZeneca Vaxzevria. Les résultats de l'étude montrent que chez les personnes âgées de 75 ans et plus, les vaccins Comirnaty, Spikevax et Vaxzevria ont été très efficaces pour réduire le risque de COVID-19 sévère avec une réduction du risque d'hospitalisation pour COVID-19 à partir du 14ème jour après l'injection de la seconde dose allant jusqu'à 92 % [IC 95 % : 91 ; 93] pour Comirnaty, 96 % [IC 95 % : 94 ; 97] pour Spikevax et 96 % [IC 95 % : 65 ; 99] pour Vaxzevria. Les deux vaccins à ARNm ont donné des résultats similaires pour la réduction du risque de décès (92 % [IC 95 % : 90 ; 93] pour Comirnaty ; 96 % [IC 95 % : 92 ; 98] pour Spikevax) mais pour Vaxzevria l'estimation avait une plus grande marge d'incertitude (88 % [IC 95 % : -9 ; 99]). **Quatre à cinq mois après la fin du schéma de vaccination, les personnes âgées de 75 ans et plus et vaccinées avec Spikevax présentaient un risque d'hospitalisation réduit de 98 % [IC 95 % : 94 ; 99], ce qui démontre une réponse immunitaire robuste 4 à 5 mois après la fin du schéma de primo vaccination pour Spikevax.**

Un rapport similaire a été publié par EPI-PHARE pour le groupe d'âge de 50 à 74 ans en utilisant la même méthodologie pour estimer l'efficacité du vaccin contre l'hospitalisation due au COVID-19 et le décès au cours de cette hospitalisation (26). Sur 7,7 millions d'individus vaccinés, 53 % ont reçu Comirnaty, 7 % Spikevax et 39 % Vaxzevria. Globalement, l'efficacité contre l'hospitalisation était de 92 % [IC 95 % : 91 ; 94] et de 86 % [IC 95 % : 78 ; 91] contre le décès au cours de cette hospitalisation à partir de 14 jours après la deuxième injection. En considérant chaque vaccin individuellement, les résultats étaient de 93 % [CI 95 % : 91 ; 94] pour Comirnaty, 92 % [CI 95 % : 86 ; 95] pour Spikevax et 94 % [CI 95 % : 88 ; 97] pour Vaxzevria contre l'hospitalisation. Contre le décès, l'efficacité estimée du vaccin était de 85 % [IC 95 % : 76 ; 91] pour Comirnaty, et de 100 % pour Spikevax et Vaxzevria, aucun décès n'étant survenu dans les cohortes vaccinées.

Quatre à cinq mois après la primo vaccination, l'efficacité du vaccin Spikevax est restée élevée pour le groupe des 50-74 ans, estimée à 100 % contre l'hospitalisation, aucune hospitalisation n'étant survenue dans la cohorte vaccinée.

3.3.2. Au niveau international

Parmi les études observationnelles les plus récentes ayant analysé l'influence de la circulation du variant delta sur l'efficacité de la vaccination, toutes confirment l'analyse issue de la précédente recommandation de la HAS publiée le 6 octobre 2021 (4).

Ainsi, l'efficacité vaccinale demeure importante contre les formes graves de la Covid-19 (> 80-90 %) (27-40), quel que soit le vaccin administré (peu de données sont toutefois disponibles avec le vaccin Covid-19 Janssen moins utilisé (30, 39), même si un déclin d'efficacité est rapporté chez les plus âgés (29-31, 39-42).

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 (28, 35, 36, 38, 42-46). Cette efficacité varie entre 30 à 80 % 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) (36, 42, 46, 47).

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.

3.3.3. Efficacité vaccinale de Spikevax par rapport à Comirnaty

Les analyses d'EPI-PHARE sur l'impact de la vaccination en France ont mis en évidence pour la population âgée de 75 ans et plus une efficacité contre les hospitalisations pour COVID-19 supérieure pour Spikevax (96 % [IC 95 % : 94 ; 97]) par rapport à Comirnaty (92 % [IC 95 % : 91 ; 93]). Les deux vaccins à ARNm ont donné des résultats similaires pour la réduction du risque de décès (92 % [IC 95 % : 90 ; 93] pour Comirnaty ; 96 % [IC 95 % : 92 ; 98] pour Spikevax (25). En ce qui concerne la population âgée de 50 à 74 ans, l'efficacité contre les hospitalisations était comparable entre les 2 vaccins. L'efficacité contre le décès était de 85 % [IC 95 % : 76 ; 91] pour Comirnaty et de 100 % pour Spikevax. Quatre à cinq mois après la vaccination, l'efficacité du vaccin Spikevax est restée élevée, à 100 % contre l'hospitalisation, aucune hospitalisation n'étant survenue dans la cohorte vaccinée. Entre trois et quatre mois, l'estimation était de 100 % [IC 95 % : 77 ; 100] (26).

L'efficacité vaccinale contre les formes grave de Covid-19 était similaire entre Spikevax et Comirnaty dans trois études internationales qui ont comparé les 2 vaccins (estimation ponctuelle entre 50 et 92%), avec des intervalles de confiance qui se chevauchent (31, 35, 44).

Une étude a mis en évidence une efficacité vaccinale contre les formes graves plus élevée après Comirnaty (96% (IC à 95%=[95-96])) qu'après Spikevax (84% (IC à 95%=[80-87])) (39).

Trois études ont montré une efficacité vaccinale contre les formes graves supérieure avec Spikevax (30, 42, 48), dont deux en population générale (Comirnaty 80%, IC à 95% [73–85] vs Spikevax 95%, IC à 95% [92–97] dans la première étude (30) et Comirnaty 89,7%, IC à 95% [61,0-98,1] vs Spikevax 100,0%, IC à 95% [41,2-100,0] dans la seconde étude (48)) et une étude uniquement chez les sujets âgés de 65 ans et plus (94,1% pour Spikevax avec IC à 95% [93,3-94,8]) par rapport à Comirnaty (89,2% avec IC à 95% [88,1-90,2]) (42). Deux études (29, 35) ont montré une efficacité vaccinale contre l'infection à SARS-CoV-2 supérieure avec Spikevax comparativement à Comirnaty : l'une contre toute infection (RR d'incidence de Spikevax vs Comirnaty = 0,50, IC à 95% : [0,39-0,64] (35) et l'autre contre les formes symptomatiques (94.8%, IC à 95%[94,4-95,2]) (83,5%, IC à 95%[83,3-83,6] (29)

Une étude longitudinale publiée en *preprint* a mesuré l'efficacité vaccinale en mars et en août 2021 chez une population de vétérans dans l'état de New -York. Elle a mis en évidence que l'efficacité vaccinale contre l'infection décroît pour tous les vaccins mais de façon plus marquée pour Comirnaty par rapport à Spikevax. Dans cette étude toutefois, le délai depuis la vaccination n'étant pas rapporté, il est difficile d'estimer la durée de l'efficacité vaccinale (21).

En conclusion, les résultats des études comparant l'efficacité vaccinale de la primovaccination entre les vaccins Spikevax et Comirnaty sont discordants. Bien que plusieurs d'entre elles aient mis en évidence une efficacité vaccinale supérieure pour Spikevax par rapport à Comirnaty, il n'est pas possible de conclure formellement à ce stade à une supériorité de Spikevax par rapport à Comirnaty. A noter que toutes ces études ont mesuré l'efficacité vaccinale dans la période pendant laquelle le variant Delta était prévalent.

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

Ainsi que cela a été souligné dans les recommandations de la HAS d'octobre 2021 (4), 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 (49-54), 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 (53).

Il apparaît également que la vaccination se traduirait par une excrétion moins longue du virus (doué d'une infectivité amoindrie) (55, 56), et que l'induction d'une réponse muqueuse efficace pourrait s'accompagner d'une moindre transmissibilité du virus chez les vaccinés (52).

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 (53).

3.5. Impact de la primovaccination sur la transmission de l'infection

Une analyse d'une cohorte rétrospective en Angleterre utilisant les données des contacts des personnes infectées par le SARS-CoV-2 suggère une réduction des taux de transmission du variant Delta chez les personnes vaccinées avec les vaccins Comirnaty et Vaxzevria, même si cette réduction est plus faible que pour le variant Alpha chez les personnes vaccinées (54). Les chercheurs ont utilisé les données de 151 821 contacts de 99 597 infections confirmées de SARS-CoV-2 entre janvier et août 2021. Par rapport aux cas non vaccinés, **les cas partiellement vaccinés avec Comirnaty (odds ratio ajusté 0,87 [IC 95 % : 0,81 ; 0,94]), vaccinés avec deux doses de Vaxzevria (0,64 [IC 95 % : 0,57 ; 0,72]) ou vaccinés avec deux doses de Comirnaty (0,35 [IC 95 % : 0,26 ; 0,48]) étaient moins susceptibles de transmettre le variant Delta à leurs contacts, mais il n'y avait pas de preuve d'un impact de la vaccination partielle avec Vaxzevria (0,98 [IC 95 % : 0,90 ; 1,06])**. La transmission était beaucoup moins probable lorsque le contact des cas index était vacciné, qu'il ait suivi ou non le calendrier de vaccination, mais les personnes vaccinées avec deux doses de Comirnaty étaient moins susceptibles d'être infectées que celles vaccinées avec deux doses de Vaxzevria (odds ratios ajustés de 0,10 [IC 95 % : 0,08 ; 0,13] et 0,28 [IC 95 % : 0,25 ; 0,32]) respectivement. La réduction de la transmission ultérieure associée à la vaccination a diminué au fil du temps depuis la deuxième vaccination chez les cas index. Indépendamment du statut vaccinal du contact, pour chaque doublement du nombre de semaines écoulées depuis les 14 jours suivant la seconde vaccination chez les cas index, la probabilité qu'un contact obtienne un résultat positif à la PCR a été multipliée par 1,13 [IC 95 % : 1,09 ; 1,17] pour Vaxzevria et par 1,20 [IC 95 % : 1,10 ; 1,31] pour Comirnaty, sans qu'il n'y ait de différence significative entre les vaccins ($p = 0,19$).

Une étude conduite aux Pays-Bas à l'échelle nationale et publiée en *preprint* a analysé le taux d'infections secondaires chez les contacts familiaux des personnes infectées par le SARS-CoV-2 selon le statut vaccinal des cas index et des contacts pendant la période d'août-septembre 2021 (période pendant laquelle >97% des cas étaient dus au variant Delta) (57). L'efficacité vaccinale contre la transmission aux contacts familiaux non vaccinés était estimée à 63% (IC à 95% [46-75%]). Cette efficacité avait été estimée à 73% (IC à 95% [65-79%]) pour le variant Alpha. L'efficacité vaccinale contre la transmission aux contacts familiaux vaccinés était estimée à 40% (IC à 95% [20-54%]) en plus de la protection directe de la vaccination chez ces sujets.

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

A défaut de données d'efficacité clinique fournies par le laboratoire Moderna, ont été rapportées ci-après les données israéliennes disponibles observées en vie réelle, concernant l'administration d'une dose de rappel (3ème 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 et après étendue aux populations plus jeunes.

L'étude de Bar-On évaluant la réduction du risque relatif d'infection confirmée et de Covid-19 grave apportée par la dose de rappel a été actualisée avec les données recueillies jusqu'au 6 octobre 2021 (58). Au total, 4 621 836 personnes âgées de 16 ans et plus éligibles à une dose de

rappel ont été suivies entre le 30 juillet et le 6 octobre 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 dans le groupe de rappel par rapport au groupe sans rappel était globalement plus faible d'un facteur d'environ 10 tout âge confondu. La réduction plus faible était observée dans la tranche d'âge 30-39 ans, avec une réduction de 8,8 (IC à 95% [8,2 – 9,5]). La réduction était plus marquée dans les tranches d'âge 60+ ans et 16-29 ans avec une réduction de 12,4 (IC à 95% [11,9 – 12,9]) et de 17,6 (IC à 95% [15,6-19,9]) respectivement.

Le taux de maladie grave était inférieur d'un facteur de 18,7 (IC à 95% [15,7 – 22,4]) pour les sujets âgés de 60 ans et plus et d'un facteur de 22,0 (IC à 95% [10,3 – 47,0]) pour la tranche d'âge 40-60 ans.

Les décès liés à la Covid-19 étaient 14,7 fois moins fréquents chez les sujets âgés de 60 ans et plus, boostés par rapport aux sujets non-boostés (IC à 95% [9,4 – 23,1]) (58).

La cohorte "non-boostée" (90,7 millions de personnes-jours) a comptabilisé 80 900 cas d'infections confirmées et 1 140 cas de formes sévères, tandis que la cohorte "boostée" (86,1 millions de personnes-jours) en a comptabilisé respectivement 5 708 et 158. Dans le cadre d'une analyse de sensibilité secondaire (notamment analyse pondérée, analyse en faisant varier les périodes), le taux d'infection confirmée après 3 à 7 jours d'une dose de rappel était inférieur dans le groupe boosté par rapport au groupe non-boosté d'un facteur ayant de 4,8 à 11,2 selon la tranche d'âge. Le risque d'infections sévères était réduit d'un facteur de 6,5 (IC à 95 % [5,1 -8,3]) dans la tranche d'âge 60 ans et plus. Les décès liés à la Covid-19 étaient 4,8 fois moins fréquents chez les sujets âgés de 60 ans et plus, boostés par rapport aux sujets non-boostés (IC à 95% [2,8 – 8,2]).

Cette étude montre l'efficacité en vie réelle d'une 3ème dose de Comirnaty pour réduire à la fois la transmission et la maladie grave chez les sujets âgés de plus de 16 ans. Les données actualisées confirment l'efficacité chez les sujets âgés de 60 et plus après un suivi plus long (58).

Des données d'efficacité en vie réelle concernant l'administration d'une dose de rappel en Israël ont été présentées le 14 octobre 2021 lors du « Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting » (59). Cette présentation rappelle qu'en Israël, 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 une semaine plus tard et à partir du 29 août aux sujets de plus de 16 ans. Plus de 3,7 millions de doses de rappel ont été effectuées à la date du 12 octobre, avec une couverture vaccinale de 95% chez les plus de 60 ans, de 80% entre 50 et 59 ans, de 70% entre 40 et 49 ans, de plus de 60% entre 30 et 39 ans, de plus de 50% entre 16 et 29 ans. La réduction du pourcentage de tests positifs au SARS-CoV-2 a été constatée seulement après l'administration de la dose de rappel à la plupart des tranches d'âge. Ce pourcentage est passé de 7% à la fin du mois d'août à 2,6% au 7 octobre. L'incidence globale (dans la population de non-vaccinés également) des formes sévères de Covid-19 a commencé à se réduire après l'extension de la dose de rappel aux sujets âgés de plus de 16 ans, elle est passé d'environ 60 à 30 cas par jours entre le 26/09 et le 6/10.

Conclusions sur l'efficacité d'une dose de rappel en vie réelle avec le vaccin Comirnaty

Les données en vie réelle actualisées de l'étude israélienne de Bar-On *et al.*, conduite à l'échelle nationale, montrent **qu'une 3ème dose est efficace pour réduire à la fois la transmission et la maladie grave chez les sujets âgés de plus de 16 ans**. Elles confirment l'efficacité chez les sujets âgés de 60 et plus après un suivi plus long.

Plus de 3,7 millions de doses de rappel ont été effectuées à la date du 12 octobre, avec une couverture vaccinale de 95% chez les plus de 60 ans, de 80% entre 50 et 59 ans, de 70% entre 40 et 49 ans, de plus de 60% entre 30 et 39 ans, de plus de 50% entre 16 et 29 ans.

L'incidence globale (aussi dans la population de non-vaccinés) des formes sévères de Covid-19 a commencé à se réduire après que la dose de rappel a été étendue aux sujets âgés de plus de 16 ans : elle est passé d'environ 60 à 30 cas par jours entre le 26/09 et le 6/10.

4. Données cliniques relatives à un rappel par le vaccin Spikevax

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

4.1.1. Etude à promotion industrielle

Le développement du vaccin Spikevax par Moderna a reposé sur une étude de phase 2 étude mRNA-1273-P201 partie A ([NCT04405076](#)) randomisée versus placebo, en aveugle et incluant 600 participants dans 8 centres aux Etats-Unis, afin d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin mRNA-1273 (Spikevax) (contenant l'ARNm codant pour la protéine Spike de la souche historique) avec 2 différents dosages (50 et 100 µg), et sur une étude pivotale de phase 3 COVE ([NCT04470427](#)), toujours en cours de réalisation, randomisée versus placebo et incluant 30 415 participants dans 99 centres aux Etats-Unis afin d'évaluer la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité vaccinale du vaccin mRNA-1273 (Spikevax) avec un dosage de 100 µg.

L'évaluation d'une dose de rappel par Spikevax a été réalisée dans différentes sous-populations et avec des vaccins contenant l'ARNm codant pour la protéine Spike de différentes souches du virus SARS-CoV-2 et à des dosages différents. Ces sous-populations ont été recrutées d'une part parmi les sujets ayant participé à l'étude de phase 2 environ 6 mois après l'administration de la seconde dose de Spikevax (50 ou 100 µg), et d'autre part chez des sujets ayant été inclus lors de la phase 3. **Les données transmises par le laboratoire Moderna se limitent aux données d'immunogénicité et de tolérance relatives à l'administration d'une 3ème dose de Spikevax avec le vaccin développé sur la souche historique.**

En particulier, l'administration d'une dose de rappel par le vaccin mRNA-1273 (Spikevax) à une dose unique de 50 µg a été proposée à la suite de la levée de l'insu (début de l'étude mRNA-1273-P201 partie B), à tous les sujets de l'étude mRNA-1273-P201 partie A (phase en aveugle) ayant reçu 2 doses de vaccin mRNA-1273 (à 50 ou 100 µg) au moins 6 mois auparavant. La date arrêtée pour le recueil des données de l'étude mRNA-1273-P201 partie B est le 10 juin 2021. Le groupe contrôle était issu de l'essai de phase 3 P301.

Les raisons évoquées par le laboratoire Moderna pour le choix du dosage de 50 µg ont été les suivantes :

- Les résultats de l'essai de phase 2 P201 partie A avaient mis en évidence une immunogénicité satisfaisante pour les deux dosages, même si elle était supérieure pour le dosage de 100 µg.
- La demi-dose semble montrer une plus faible réactogénicité.
- D'autres vaccins utilisent un dosage réduit pour le rappel par rapport à la primovaccination avec des résultats satisfaisants en termes de tolérance et immunogénicité (par exemple, le rappel du vaccin diphtérie tétanos coqueluche acellulaire (DTaP) contient un dosage réduit pour le vaccin contre la coqueluche et la diphtérie).

Des données d'immunogénicité relatives aux titres en anticorps neutralisants dirigés contre le variant Delta ont été également transmis par le laboratoire, en complément des résultats des analyses exploratoires sur les principaux variants portant sur une sous-population restreinte de sujets. Ces titres ont été mesurés chez les mêmes sujets de l'étude P201 B par un essai immunologique.

Aucune donnée d'efficacité n'est disponible pour l'étude P201 B.

4.1.2. Autres essais cliniques

L'étude DMID 21-0012 promue par le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) ([NCT04889209](#)) est une étude de phase 1/2 en ouvert conduite par la *Division of Microbiology and Infectious Diseases* (DMID), qui analyse la tolérance et l'immunogénicité de plusieurs schémas vaccinaux hétérologues, combinant primovaccination et rappel par l'un ou plusieurs des vaccins ayant obtenu une AMM par la FDA (Spikevax, le vaccin Janssen ou Comirnaty). En complément des données de l'étude P201 partie B, le laboratoire Moderna a transmis les résultats d'immunogénicité à 14 jours et de tolérance à 7 jours de l'essai DMID 21-0012 relatives uniquement à la sous-population de 154 sujets recrutés pour recevoir un rappel par Spikevax au dosage de 100 µg entre 12 et 20 semaines après avoir reçu une primovaccination par Janssen (53 sujets), Spikevax à la dose de 100 µg (51 sujets) et Comirnaty (50 sujets).

Aucune donnée d'efficacité n'est disponible pour cette étude.

Tableau 3. Essais cliniques réalisés dans le cadre de l'évaluation d'une dose de rappel par le vaccin Spikevax.

	Primovaccination	Dose de rappel	Délai entre primovaccination et rappel	N	Données disponibles
P201 B	Etude P201 A (sous-groupe 50 µg mRNA-1273)	50 µg mRNA-1273	≥ 6 mois	173	Réactogénicité et immunogénicité à J29
	Etude P201 A (sous-groupe 100 µg mRNA-1273)	50 µg mRNA-1273	≥ 6 mois	171	
P301	Essai de phase 3 – groupe « vaccin » - 100 µg	Pas de rappel (groupe contrôle pour l'étude P201 B)	-	1 080	Immunogénicité à J57
DMID 21-0012	Groupe 1E Janssen 5x10 ¹⁰ vp (1 dose)	100 µg mRNA-1273	12-20 semaines	53	Réactogénicité à J7 et immuogénicité à J15
	Groupe 2E mRNA-1273 (100µg)	100 µg mRNA-1273	12-20 semaines	51	
	Groupe 3E Comirnaty 30 µg	100 µg mRNA-1273	12-20 semaines	50	

4.1.2.1. Données cliniques complémentaires supportant la pertinence d'une injection de rappel

Des données issues d'une analyse post-hoc requise par la FDA ont également été transmises par le laboratoire. Cette analyse, conduite chez les sujets de l'étude COVE, étudie le risque de COVID-19 et de formes sévères pendant la période de juillet à août, correspondant à la montée du variant Delta aux Etats-Unis. Cette analyse compare ce risque entre les sujets initialement randomisés pour recevoir le vaccin mRNA-1273 (dont la vaccination remonte à la période de juillet à décembre 2020) aux sujets initialement randomisés dans le groupe placebo et vaccinés plus tardivement, à la suite de la levée de l'insu (dont la vaccination remonte à la période de décembre 2020 à avril 2021).

4.2. Participants et sous-populations de l'étude mRNA-1273-P201 partie B

A la suite de la levée de l'insu, l'administration d'une dose de rappel par le vaccin mRNA-1273 à une dose unique de 50 µg a été proposée à tous les sujets de l'étude mRNA-1273-P201 ayant reçu 2 doses de vaccin mRNA-1273 (à 50 ou 100 µg) au moins 6 mois auparavant (étude mRNA-1273-P201 part B).

Les sous-populations de participants de l'étude mRNA-1273-P201 partie B incluses dans l'analyse des résultats concernant la tolérance et l'immunogénicité sont listées dans le Tableau 4).

Tableau 4. Sous-populations de l'étude MRNA-P201 partie B.

	mRNA-1273 Spikevax primovacci- nation (50 µg) + rappel (50 µg) ^a	mRNA-1273 Spikevax primovac- cina-tion (100 µg) + rappel (50 µg) ^a	P201 partie B Totale
	n (%)	n (%)	n (%)
Sous-population d'étude sur la tolérance ^b	173	171	344
Sous-population d'étude sur la tolérance (EI sollicités) ^c	163 (94,2)	167 (97,7)	330 (95,9)
Population d'analyse sur l'immunogénicité ^d	150 (66,7)	156 (91,2)	306 (89,0)
Sous-population d'étude per-protocole ^e	146 (84,4)	149 (87,1)	295 (85,8)

a Les sujets inclus dans la partie B sont rapportés dans les groupe selon le dosage réellement reçu (50 ou 100 µg).

b tous les participants qui ont été randomisés dans la partie A de l'étude et qui ont reçu une dose de rappel pendant la partie B.

c tous les participants qui ont été randomisés dans la partie A de l'étude, qui ont reçu une dose de rappel pendant la partie B et qui ont fourni des données sur les événements indésirables sollicités (c'est-à-dire qui ont eu au moins une évaluation de tolérance).

d tous les participants qui ont reçu une dose de rappel dans la partie B de l'étude et qui ont des données disponibles concernant l'immunogénicité à l'analyse de base (Jour 1) et au moins à une visite de suivi post-rappel.

e tous les participants de la population d'analyse sur l'immunogénicité qui n'avaient pas de preuve sérologique ou virologique d'une infection par le SARS-CoV-2 (test RT-PCR négatif pour le SARS-CoV-2 et test sérologique négatif basé sur le bAb spécifique à la nucléocapside du SARS-CoV-2) au jour 1 et qui n'ont pas de déviation majeure au protocole impactant la réponse immunitaire et qui ont une mesure de l'immunogénicité à 29 jours.

Parmi les 306 participants de l'analyse sur l'immunogénicité, 11 ont été exclus de la sous-population d'étude per-protocole : 10 à cause d'une infection par SARS-CoV-2 au J1 de la partie B de l'étude et 1 à cause d'une déviation majeure au protocole.

4.3. Données d'immunogénicité relatives à un rappel par le vaccin Spikevax

4.3.1. Données d'immunogénicité de l'étude P201 partie B

Les données d'immunogénicité disponibles sont des données d'immuno-bridging³⁸ : elles consistent à démontrer que la réponse immunitaire observée 1 mois après l'administration d'un rappel (3ème dose) par le vaccin Spikevax chez des sujets de 18 ans et plus (sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2), n'est pas inférieure à celle qui était observée chez un groupe de contrôle 1 mois après l'administration de la seconde dose. Cette réponse immunitaire est analysée en termes de titres en anticorps neutralisants de la souche historique du SARS-CoV-2.

Population d'analyse de l'immunogénicité

Parmi les participants de l'étude P201, 344 sujets ont reçu la dose de rappel du vaccin Spikevax (50 µg), dont 173 avaient été primo-vaccinés avec la dose de 50 µg et 171 avec la dose de 100 µg dans la partie A (en aveugle) de l'étude.

Le délai entre la primovaccination et l'administration de la dose de rappel était en moyenne de 216,9 jours (soit approximativement de 7,1 mois) et était compris entre 177 jours et 269 jours (soit 5,8-8,8 mois). A la date du 10 juin, tous les participants avaient atteint les 29 jours de suivi. Quinze sujets sont sortis de l'étude pendant cette phase de l'étude, la raison la plus fréquemment indiquée étant le retrait du consentement.

Les caractéristiques des sujets de deux sous-groupes de randomisation de la partie A de l'étude (dose de vaccin de la primovaccination à 50 ou 100 µg) sont présentées dans le tableau 5. Les participants présentaient des caractéristiques similaires dans les deux groupes : ils étaient en majorité de sexe féminin, ils étaient âgés en moyenne de 52 ans et sont majoritairement caucasienne (95%) et d'ethnicité ni hispanique ni latino- américaine (94%). La proportion de femmes est un peu plus élevée dans le groupe de randomisation avec dosage de 50 µg à la primovaccination (71,7%) par rapport au groupe à 100 µg (60,8%).

³⁸ 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.

Tableau 5. Caractéristiques des sujets dans les 2 sous-groupes de randomisation (dosage de la primovaccination à 50 et à 100 µg) et dans toute la sous-population d'analyse sur l'immunogénicité.

	mRNA-1273 Spikevax primovacci- nation (50 µg) + rappel (50 µg) ^a	mRNA-1273 Spikevax primovac- cination (100 µg) + rappel (50 µg) ^a	P201 partie B Totale
	N=173	N=171	N=344
	n (%)	n (%)	n (%)
Sexe			
Féminin	124 (71,7)	104 (60,8)	228 (66,3)
Masculin	49 (28,3)	67 (39,2)	116 (33,7)
Pays			
Etats-Unis	173 (100,0)	171 (100,0)	344 (100,00)
Age à la vaccination			
Moyenne (SD)	52,2 (15,79)	52,0 (15,11)	52,0 (15,44)
Médiane	56,0	55,0	56,0
Min, Max	18 ; 87	18 ; 87	18 ; 87
Race			
Blanc	164 (94,8)	164 (95,9)	328 (95,3)
Noir	3 (1,7)	5 (2,9)	8 (2,3)
Asiatique	2 (1,2)	1 (0,6)	3 (0,9)
Indien d'Amérique ou d'Alaska	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
Amérindien hawaïen ou autre habitant des îles du Pacifique	1 (0,6)	0 (0)	1 (0,3)
Multiracial	1 (0,6)	0 (0)	1 (0,3)
Autre	1 (0,6)	0 (0)	1 (0,3)
Non déclaré	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inconnu	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ethnicité			
Hispanique ou Latino	10 (5,8)	10 (5,8)	20 (5,8)
Ni hispanique ni Latino	162 (93,6)	161 (94,2)	323 (93,9)
Non déclaré	1 (0,6)	0 (0)	1 (0,3)
Inconnu	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IMC (Kg/m2)			
Moyenne (SD)	25,68 (3,309)	25,46 (3,185)	25,57 (3,245)
Médiane	26,12	25,59	25,76

Groupe contrôle

Le groupe de contrôle était issu de l'étude de phase 3 mRNA-1273-P301 (population ayant reçu une primovaccination avec 2 doses de 100 µg de Spikevax) : 1 080 sujets sans antécédents d'infection au SARS-CoV-2 ont été randomisés pour être inclus dans ce groupe. De ces 1 080 sujets, 25 ont été exclus de l'analyse per-protocole pour les raisons suivantes : infection à VIH (10 sujets), dose 2 reçue en dehors de l'intervalle de 21-42 jour après la dose 1 (5 sujets), la dose 2 n'a pas été reçue selon le protocole (1 sujet) et déviation majeure au protocole (1 sujet). 1 055 sujets ont donc été finalement inclus dans l'analyse de l'immunogénicité per-protocole.

Les sous-populations d'immunogénicité pour l'analyse per-protocole, issues de l'étude P201 partie B et P301, sont présentées dans le tableau 6. Elles présentent des différences concernant le sexe, l'âge, l'ethnicité et l'IMC. En particulier, la population issue de l'étude P201 est plus fréquemment de sexe féminin contrairement au groupe contrôle. Elle est plus jeune, avec une proportion plus importante de blancs et de sujets d'ethnicité ni hispanique ni latino-américaine. L'IMC est plus bas dans le groupe recevant la dose de rappel par rapport au groupe contrôle.

Tableau 6. Caractéristiques des sous-populations d'immunogénicité pour l'analyse per-protocole (groupe « dose de rappel » et groupe contrôle).

	Groupe « dose de rappel » (issu de l'étude P201 partie B) N=295 n (%)	Groupe contrôle (issu de l'étude P301) N=1 055 n (%)
Sexe		
Féminin	192 (65,1)	495 (46,9)
Masculin	103 (34,9)	560 (53,1)
Age à la vaccination		
> 18 ans et < 65 ans	219 (74,2)	700 (66,4)
≥ 65 ans	76 (25,8)	355 (33,6)
Race		
Blanc	281 (95,3)	767 (72,7)
Noir	7 (2,4)	188 (17,8)
Asiatique	3 (1,0)	26 (2,5)
Indien d'Amérique ou d'Alaska	2 (0,7)	17 (1,6)
Amérindien hawaïen ou autre habitant des îles du Pacifique	1 (0,3)	5 (0,5)
Multiracial	1 (0,3)	15 (1,4)
Autre	0 (0)	27 (2,6)
Non déclaré	0 (0)	5 (0,5)
Inconnu	0 (0)	5 (0,5)
Ethnicité		

	Groupe « dose de rappel » (issu de l'étude P201 partie B) N=295 n (%)	Groupe contrôle (issu de l'étude P301) N=1 055 n (%)
Hispanique ou Latino	20 (6,8)	334 (31,7)
Ni hispanique ni Latino	274 (92,9)	717 (68,0)
Non déclaré	1 (0,3)	2 (0,2)
Inconnu	0 (0)	2 (0,2)
IMC (Kg/m²)		
Moyenne (SD)	25,65 (3,210)	30,96 (7,758)
Médiane	26,05	29,62
Min ; Max	18,0 ; 34,9	14,0 ; 79,2

Critères de jugement pour l'analyse de l'immunogénicité

L'objectif principal de l'analyse était de démontrer la non-infériorité de la dose de rappel à 50 µg par rapport au groupe contrôle sur 2 critères :

- Le ratio de la moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants à 1 mois après la 3^{ème} dose (J29) sur celle à 1 mois après la 2^{ème} dose (J57 de la primovaccination) dans le groupe contrôle (cf ci-dessus). Les critères de non-infériorité prédéfinis étaient un ratio ≥ 1 et une borne inférieure de l'IC à 95% du MGT $\geq 0,67$, basée sur une marge de non-infériorité de 1,5.
- La différence de pourcentage de réponse sérologique (proportion de sujets ayant une réponse sérologique) entre le groupe « dose de rappel » à J29 après la 3^{ème} dose et le groupe contrôle à J57 après la première dose. La non-infériorité était basée sur une différence $\geq -10\%$ entre les deux groupes. Dans le protocole d'étude actualisé à la demande de la FDA, la réponse sérologique était définie comme une augmentation au moins d'un facteur 4 des titres d'anticorps neutralisants (au lieu d'un facteur 3,3 initialement prévu au protocole par le laboratoire).

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

Les titres d'anticorps neutralisants dans le groupe « dose de rappel » (tout dosage confondu à la primovaccination) mesurés à J29 de la 3^{ème} dose étaient augmentés d'un facteur 15,06 par rapport aux titres mesurés à J1. Lorsque les titres d'anticorps étaient analysés selon le dosage administré à la primovaccination, le facteur d'augmentation observé était de 12,99 dans le groupe ayant reçu une dose de vaccin à 100 µg en primovaccination et de 17,53 dans le groupe ayant reçu une dose de vaccin à 50 µg en primovaccination, avec des IC à 95% qui se chevauchent (Tableau 7).

Tableau 7. Moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants à J1 (pré-rappel) et à J29 après la 3ème dose dans la population P201 B, tout dosage à la primovaccination confondu et par dosage à la primovaccination (50 et 100 µg).

	Groupe « dose de rappel », P201 B N=295	Groupe « dose de rappel », P201 B (sous-groupe primovaccination à 50 µg) N=146	Groupe « dose de rappel », P201 B (sous-groupe primovaccination à 100 µg) N=149
MGT à J1 de la partie B (pré-rappel), IC à 95%	125,7 (111,0 - 142,3)	104,7 (88,3 - 124,1)	150,2 (125,7 - 179,5)
MGT à J29 de la partie B (post-rappel), IC à 95%	1 892,7 (1 728,8 - 2 072,2)	1 834,3 (1 600,2 - 2 102,6)	1 951,7 (1 729,6 - 2 202,4)
RATIO (MGT à J29/MGT à J1), IC à 95%	15,06 (13,43 - 16,89)	17,53 (14,94 - 20,56)	12,99 (11,04 - 15,29)

Le ratio de la moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants à J29 après la 3ème dose sur celle à J57 de la primovaccination dans le groupe contrôle était de 1,71 avec un IC à 95 % [1,52 ; 1,93], ce qui répondait au critère de non-infériorité prédéfini de la limite de non-infériorité acceptable, à savoir un ratio ≥ 1 (avec une borne inférieure pour le ratio des MGT supérieure à 0,67).

Les titres d'anticorps neutralisants sont donc non-inférieurs 29 jours après la 3ème dose de Spikevax (dose de 50 µg) aux titres observés dans le groupe contrôle à un mois après la 2ème dose (Tableau 8).

La dose de rappel augmentait les titres d'anticorps neutralisants quel que soit le dosage administré à la primovaccination, avec un critère de non-infériorité satisfait dans les 2 sous-groupes.

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 dans le groupe contrôle

	MGT 1 mois après la dose 3 (D3), dans l'étude P201 B	MGT 1 mois après la dose 2 (D2), dans l'étude P301	MGT 1 mois après la dose 3 (D3), dans l'étude P201 B (sous-groupe primovaccination à 50 µg)	MGT 1 mois après la dose 3 (D3), dans l'étude P201 B (sous-groupe primo-vaccination à 100 µg)
	N=295 (IC à 95%)	N=1 053 (IC à 95%)	N=146 (IC à 95%)	N=149 (IC à 95%)
MGT	1 767,9 (1 586,5-1 970,2)	1 032,7 (1 469,5-2 004,3)	1 716,2 (1 548,0-2 098,6)	1 802,4 (1 548,0-2 098,6)
Ratio MGT MGT post D3 P201 B/GMT post D2 P301	1,71 (1,52-1,93)		1,66 (1,41-1,96)	1,76 (1,50-2,06)

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

Un mois après la 3ème dose de vaccination 90,1% des sujets du groupe P201 B présentait une augmentation par un facteur ≥ 4 du titre des anticorps neutralisants du SARS-CoV-2, comparative-ment à 98,4% dans le groupe contrôle 1 mois après l'administration de la 2ème dose. La différence des pourcentages de sujets ayant une réponse sérologique contre la souche historique était de -8,2%, avec un IC à 95% [-12,2% ; -5,2%]. **En conclusion, la non-infériorité n'était pas démontrée puisque la borne inférieure de l'IC à 95% de la différence des pourcentages était inférieure à la limite de -10%, prévue au protocole.**

La MGT en anticorps neutralisants à J1 de la partie B de l'étude P201 (à environ 6 mois après la 2ème dose et avant la dose de rappel) était de 125,7 alors que dans le groupe contrôle avant la 1ère dose de vaccin la majorité des sujets était séronégatifs, avec une MGT de 9,62. Les participants de l'étude P201 partie B ayant une augmentation d'un facteur 4 de la MGT avaient une MGT en pré-rappel de 108,64 (intervalle de 9,25 à 4393,49), alors que les sujets avec une augmentation de le MGT < 4 avaient une MGT en pré-rappel de 492,28 (intervalle de 162,43 à 2238,93). Le laboratoire indique que le l'augmentation du niveau des titres d'anticorps neutralisant après la dose de rappel peut être influencé par leur niveau à la baseline.

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 dans le groupe P201 partie B, comparativement à 1 mois après la seconde dose dans le groupe contrôle P301

	titres ≥ 4 fois mesurés à J29 de la D3 (P201 Partie B) N=295	titres ≥ 4 fois entre mesurés à J57 de la D1 (P301) N=1 055	Différence entre les pourcentages de réponse sérologique entre 1 mois après la Dose 3 (P201 Partie B) et 1 mois après la Dose 2 (P301)
Sujets avec réponse sérologique, n (%)	265 (90,1)	1 033 (98,4)	
Pourcentage de réponse Sérologique, (IC à 95%)	86,1 ; 93,3	97,4 ; 99,1	
Différence % (IC à 95%)			-8,2 (-12,2 ; -5,2)

Analyse de l'immunogénicité par classe d'âge

L'augmentation de la MGT en anticorps neutralisants était comparable entre le sous-groupe de sujets ayant un âge entre 18 et 65 ans et le sous-groupe de sujets âgés de 65 ans et plus (MGT de 1,61 avec IC à 95% [1,40-1,84] chez les plus jeunes et MGT de 2,02 [1,59 – 2,57]. Les MGT dans les 2 sous-groupes se chevauchaient (1940,39, IC 95% [1 749,49 – 2 152,12] chez les plus jeunes et 1 761,77, IC 95% [1 458,19 – 2 128,56] chez les plus âgés).

Titres en anticorps neutralisants du variant Delta

Les titres en anticorps neutralisants dirigés contre les principaux variants, dont le variant Delta, ont également été mesurés. Les titres en anticorps neutralisants dirigés contre le variant Delta étaient inférieurs à ceux contre la souche historique.

Les résultats sont présentés dans le tableau 10. La dose de rappel a induit une augmentation d'un facteur 19 de la MGT en anticorps neutralisants dirigés contre le variant Delta, par rapport à la MGT mesurée avant l'administration de la dose de rappel.

92,2% des sujets avaient développé une réponse sérologique contre le variant Delta avec une augmentation de la MGT d'au moins 4 fois la MGT initiale (définition de séroconversion).

La réponse sérologique induite par la dose de rappel était mise en évidence quel que soit le dosage de la primovaccination.

Tableau 10. Moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants contre la souche Delta dans l'étude P201 B à J1 (pré-rappel) et à J29 de la dose de rappel et pourcentage de réponse sérologique

	Groupe « dose de rappel », P201 B N=295	Groupe « dose de rappel », P201 B (sous-groupe primovaccination à 50 µg) N=146	Groupe « dose de rappel », P201 B (sous-groupe primo-vaccination à 100 µg) N=149
MGT à J1 (pré-rappel) (IC à 95%)	42,27 (37,19-48,04)	37,14 (31,25 – 44,15)	47,89 (39,68 – 57,79)
MGT à J29 (post-rappel) (IC à 95%)	803,51 (731,42 – 882,70)	779,48 (670,05 – 906,78)	827,77 (738,48 – 927,86)
MGT à J29/MGT à J1 (IC à 95%)	18,97 (16,72 – 21,53)	20,89 (17,54 – 24,87)	17,28 (14,38 – 20,77)
Pourcentage de réponse sérologique (augmentation de la MGT ≥4), n (%)	270 (92,2)	137 (95,1)	133 (89,3)
Pourcentage de réponse sérologique (augmentation de la MGT ≥4), IC à 95%	88,5 – 95,0	90,2 – 98,0	83,1 – 93,7

L'analyse a également été conduite en stratifiant sur l'âge en utilisant un premier cut-off à 65 ans (âge ≥ 18 et < 65 ans, âge ≥ 65 ans) et un deuxième cut-off à 55 ans (âge ≥ 18 ans et < 55 ans, âge ≥ 55). Les résultats étaient similaires entre les différents groupes d'âge, avec une augmentation de la MGT d'un facteur 17 chez les sujets plus jeunes et d'un facteur 24 chez les sujets avec un âge ≥ 65 ans (mais les IC se chevauchent) (Tableau 11).

Tableau 11. Moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants contre la souche Delta dans l'étude P201 B à J1 (pré-rappel) et à J29 de la dose de rappel et pourcentage de réponse sérologique par tranche d'âge

	Groupe « dose de rappel », P201 B N=295	Groupe « dose de rappel », P201 B (sous-groupe âge ≥ 18 ans et < 65 ans) N=219	Groupe « dose de rappel », P201 B (sous-groupe âge ≥ 65 ans) N=76
MGT à J1 (pré-rappel) (IC à 95%)	42,27 (37,19-48,04)	47,20 (40,64 – 54,81)	30,67 (24,20 – 38,88)
MGT à J29 (post-rappel) (IC à 95%)	803,51 (731,42 – 882,70)	822,98 (743,49 – 910,97)	749,94 (600,87 – 935,99)
MGT à J29/MGT à J1 (IC à 95%)	18,97 (16,72 – 21,53)	17,38 (14,98 – 20,18)	24,45 (19,33 – 30,92)
Pourcentage de réponse sérologique (augmentation de la MGT ≥4), n (%)	270 (92,2)	197 (90,4)	73 (97,3)
Pourcentage de réponse sérologique (augmentation de la MGT ≥4), IC à 95%	88,5 – 95,0	85,7 – 93,9	90,7 – 99,7

Titres en anticorps neutralisants du variant Bêta

Chez une sous-population de 20 sujets randomisés parmi les sujets inclus dans l'étude P201 partie B, les titres d'anticorps neutralisants dirigés contre les variants B.1.351 et P.1. ont été mesurés. A 15 jours de la 3^{ème} dose, la MGT en anticorps neutralisants dirigés contre le variant B.1.351 était 32 fois plus élevée qu'avant la dose de rappel. La MGT en anticorps neutralisants dirigés contre le variant P.1. augmentait d'un facteur 44.

4.3.2. Résultats d'immunogénicité de l'étude DMID 21-0012

Des données complémentaires d'immunogénicité ont été fournies pour l'étude de phase 1/2 en ouvert, actuellement en cours, et conduite par la *Division of Microbiology and Infectious Diseases* (DMID).

Les caractéristiques démographiques des sujets de l'étude complémentaire DMID 21-0012 sont rapportés dans le tableau 12.

Cette étude se différencie des précédentes par les points suivants, il s'agit d'une stratégie de prime boost hétérologue, le délai entre le délai primo vaccination et le boost est de 12 à 20 semaines, le boost est effectué avec dose de 100 µg et la mesure du taux d'anticorps est effectuée à J15 et pas M1. Il convient de souligner que la dose utilisée ne correspond pas à celle qui était revendiquée dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Tableau 12. Principales caractéristiques démographiques des sujets ayant reçu l'administration d'une dose additionnelle de 100 µg du vaccin Spikevax 12 semaines après la primovaccination (étude DMID 21-0012).

Caractéristique	Groupe 1E Primovaccination Ad26.COVS.2.S N = 53 n (%)	Groupe 2E Primovaccination mRNA-1273 N = 51 n (%)	Groupe 3E Primovaccination BNT162b2 N = 50 n (%)	DMID 21-0012 mRNA-1273 100 µg dose de rap- pel Totale N = 154
Sexe				
Sexe féminin	26 (49,1)	32 (62,7)	29 (58,0)	87 (56,5)
Sexe masculin	27 (50,9)	19 (37,3)	21 (42,0)	67 (43,5)
Âge				
Moyenne (écart-type)	56,8 (14,5)	53,1 (16,2)	54,8 (17,4)	54,9 (16,0)
Médiane	59,0	55,0	56,0	57,5
Min, Max	24, 81	24, 76	22, 85	22, 85
Origine				
Blanc	46 (86,8)	41 (80,4)	43 (86,0)	130 (84,4)
Noir ou afro-américain	1 (1,9)	2 (3,9)	3 (6,0)	6 (3,9)
Asiatique	4 (7,5)	5 (9,8)	4 (8,0)	13 (8,4)
Amérindien ou natif d'Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Indigène hawaïen ou autre insulaire du Pacifique	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Multiraciale	1 (1,9)	3 (5,9)	0 (0,0)	4 (2,6)
Autre	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Non déclaré	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inconnu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnicité				
Hispanique ou latino-américain	4 (7,5)	4 (7,8)	3 (6,0)	11 (7,1)
Non hispanique ou latino	49 (92,5)	46 (90,2)	47 (94,0)	142 (92,2)

Caractéristique	Groupe 1E Primovaccination Ad26.COV2.S N = 53 n (%)	Groupe 2E Primovaccination mRNA-1273 N = 51 n (%)	Groupe 3E Primovaccination BNT162b2 N = 50 n (%)	DMID 21-0012 mRNA-1273 100 µg dose de rap- pel Totale N = 154
Non déclaré	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inconnu	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Indice de masse corporelle (kg/m2)				
Moyenne (écart- type)	28,3 (7,9)	28,3 (6,1)	28,8 (7,5)	28,5 (7,2)
Médiane	26,9	27,7	27,0	27,1

Les résultats de l'étude complémentaire DMID 21-0012 sont rapportés dans le tableau 13.

La dose de rappel (100 µg) induit une augmentation de la MGT en anticorps neutralisants quel que soit le vaccin administré en primovaccination. Le taux d'augmentation était toutefois plus élevé dans le groupe ayant reçu en primovaccination le vaccin Janssen ou Comirnaty, par rapport au vaccin Spikevax. Le taux d'augmentation était lié à la MGT avant la dose de rappel et après la primovaccination (à 12-20 semaines) qui était plus élevée dans le groupe Spikevax.

La MGT en anticorps neutralisants était plus élevée dans l'étude DMID 21-0012 (après un schéma homologue par Spikevax) comparativement à l'étude P201 B (MGT de 3 726,50 et 1 892,71, respectivement). Plusieurs raisons pourraient justifier cette différence de réponse : en premier lieu, des titres en pré-boost plus élevés, puis le fait que les anticorps soient mesurés à J15 plutôt qu'à J29 et enfin l'intervalle entre la primo-vaccination et le rappel, qui dans le cas de l'étude DMID-0012 était de 3-4 mois plutôt que de 6 mois.

Tableau 13. Moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants dans l'étude DMID 21-0012 à J1 (pré-rappel) et à J15 de la dose de rappel et pourcentage de réponse sérologique

	Groupe 1E Janssen + rappel 100 µg Spikevax N=53	Groupe 2E Spikevax (100 µg)+ rappel 100 µg Spikevax N=51	Groupe 3E Comirnaty + rappel 100 µg Spikevax N=50
MGT à J1 (pré-rappel) (IC à 95%)	36,81 (25,58 – 52,96)	366,31 (280,09 – 479,06)	102,44 (74,23 – 141,38)
MGT à J15 (post-rappel) (IC à 95%)	2793,90 (2138,57 - 3650,03)	3726,60 (3006,38 – 4619,12)	3246,95 (2464,58 – 4277,67)
MGT à J29/MGT à J1 (IC à 95%)	75,91 (54,99 – 104,78)	10,17 (8,05 – 12,85)	31,69 (23,80 – 42,21)
Pourcentage de réponse sérologique (augmentation de la MGT ≥4), IC à 95%	100,0% (93,2% - 100,0%)	86,0% (73,3% - 94,2%)	100,0% (92,9% - 100,0%)

A noter qu'aucune donnée immunologique relative à la dose de rappel n'est disponible spécifiquement chez les sujets présentant une comorbidité.

D'autre part, la réponse cellulaire n'a pas été explorée.

Conclusion sur l'évaluation de l'immunogénicité

Les données d'immunogénicité disponibles (visant à démontrer l'efficacité vaccinale du vaccin Spikevax via *immuno-bridging*) comparent la réponse immunitaire observée 1 mois après l'administration d'un rappel (à 6 mois de la primo-vaccination) par le vaccin Spikevax chez des sujets de plus de 18 ans issus de l'étude P201 partie A à la réponse observée chez les primo-vaccinés issus de l'essai de phase 3 P301, 1 mois après l'administration de la seconde dose.

A noter que la population de l'étude P201 partie B et la sous-population de l'étude P301, choisi comme groupe contrôle, présentent des différences concernant le sexe, l'âge, l'ethnicité et l'IMC.

La réponse immunitaire évaluée par les titres en anticorps neutralisants de la souche historique du SARS-CoV-2 sur la base d'une analyse de non-infériorité portant sur 2 critères de jugement : le rapport des MGT et la différence des pourcentages de réponse.

Le rapport des MGT du groupe « dose de rappel » (P201 B) par rapport au groupe « contrôle » (P301) était d'1,7 et a répondu au critère de non-infériorité. La dose de rappel augmentait les titres d'anticorps neutralisants quel que soit le dosage administré à la primovaccination (50 ou 100 µg).

Concernant la différence entre les 2 groupes des pourcentages de sujets ayant eu une séroconversion (définie comme une augmentation d'au moins un facteur 4 des titres en anticorps neutralisants par rapport à la baseline), la non-infériorité de la dose de rappel n'a pas été satisfaite. Une analyse post-hoc a montré que les participants ayant des titres en anticorps neutralisants plus faibles avant la dose rappel avaient une probabilité plus grande d'obtenir une augmentation des titres d'anticorps neutralisants par un facteur 4 comparativement aux sujets ayant des titres plus élevés avant la dose de rappel. Le laboratoire indique que l'augmentation du niveau des titres d'anticorps neutralisants après la dose de rappel peut être influencé par leur niveau à la *baseline*.

Les données complémentaires fournies par le laboratoire comparant la réponse immunitaire dirigée contre le variant Delta à celle contre la souche historique, ont montré une MGT en anticorps neutralisants plus faible mais une augmentation entre J1 et J29 comparable.

L'augmentation de la MGT, à la fois des anticorps neutralisants dirigés contre la souche historique et le variant Delta, était comparable entre le sous-groupe de sujets ayant un âge entre 18 et 65 ans et le sous-groupe de sujets âgés de 65 ans et plus.

Les données complémentaires d'immunogénicité de l'étude de phase 1/2 mesurée à 15 jours de la dose de rappel administrée à 12-20 semaines après la primovaccination, montrent qu'un rappel à 100 µg induit une augmentation de la MGT en anticorps neutralisants quel que soit le vaccin administré en primovaccination, Spikevax, Comirnaty ou Janssen. Le taux d'augmentation était plus élevé dans le groupe ayant reçu en primovaccination le vaccin Janssen ou Comirnaty, par rapport au vaccin Spikevax, ce taux étant lié à la MGT en pré-rappel (plus élevée dans le groupe Spikevax que dans les groupes Janssen ou Comirnaty). **Il convient**

de souligner que la dose utilisée pour ce rappel ne correspond pas à celle qui était revendiquée dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Les motivations du choix du dosage pour le rappel (50 µg), malgré l'argumentaire du laboratoire, n'apparaissent pas suffisamment étayées.

4.4. Données complémentaires en support de l'intérêt d'une dose de rappel avec le vaccin Spikevax

Des données issues d'une analyse post-hoc ont été fournies par le laboratoire Moderna à la demande du FDA. L'objectif de cette demande était de fournir des données cliniques en support des arguments soutenant la pertinence d'une dose de rappel.

Cette analyse a été conduite sur les sujets de l'étude de phase 3 COVE. Son objectif était d'évaluer le risque de COVID-19 et de formes sévères pendant la période de juillet à août, correspondant à la montée du variant Delta aux Etats-Unis. Cette analyse compare ce risque entre les sujets initialement randomisés pour recevoir le vaccin Spikevax (dont la vaccination remonte à la période de juillet à décembre 2020) et les sujets initialement randomisés dans le groupe placebo et vaccinés plus tardivement à la suite de la levée de l'insu (dont la vaccination remonte à la période de décembre 2020 à avril 2021).

La médiane de suivi depuis la 1^{ère} dose était de 13 mois pour les sujets initialement randomisés dans le groupe « vaccin » et de 7,9 mois pour les sujets initialement randomisés dans le groupe placebo et ayant été vaccinés à la suite de la levée de l'insu.

Les résultats de cette analyse montraient que l'incidence de Covid-19 et de formes sévères était significativement inférieure dans le groupe vacciné plus récemment en comparaison au groupe vacciné plus précocement. En particulier, l'incidence de Covid-19 était de 77.1 cas pour 1 000 personnes-années dans le groupe vacciné 13 mois auparavant, alors qu'elle était de 49 cas pour 1 000 personnes-années dans le groupe vacciné 7,9 mois avant. La grande majorité de cas de Covid-19 dans les deux groupes était due au variant Delta.

4.5. Données de tolérance relatives à un rappel par le vaccin Spikevax

4.5.1. Données cliniques de tolérance d'un rappel par Spikevax

La majorité des participants à l'essai clinique mRNA-1273-P201 B ont reçu leur dose de rappel (50 ug ou 100 ug) entre 4 et 6 mois après leur deuxième dose de Spikevax ().

Tableau 14. Temps écoulé entre la deuxième dose de Spikevax et la dose de rappel pour les participants à l'essai clinique mRNA-1273-P201 B

	Primovaccination + 50 µg dose de rappel N = 173 n (%)	Primovaccination + 100 µg dose de rappel N = 171 n (%)	Totale N = 344 n (%)
Dose de rappel jusqu'au 16 août, 2021 date limite			
< 2 mois	4 (2,3)	0 (0,0)	4 (1,2)
≥ 2 mois à < 4 mois	3 (1,7)	2 (1,2)	5 (1,5)
≥ 4 mois à < 6 mois	135 (78,0)	134 (78,4)	269 (78,2)
≥ 6 mois à < 8 mois	31 (17,9)	35 (20,5)	66 (19,2)
Moyenne	5,5	5,7	5,6
Médiane	5,7	5,7	5,7
Min ; Max	0,3 ; 6,4	3,1 ; 6,4	0,3 ; 6,4

4.5.1.1. Manifestations locales sollicitées sur 7 jours après chaque injection

Le tableau 15 compare le taux de manifestations locales rapportées sollicitées dans les sept jours suivant l'administration de la dose de rappel pour les personnes ayant reçu trois fois 50 µg et trois fois 100 µg du vaccin Spikevax aux participants des essais cliniques P201 A et P301 qui ont reçu leur deuxième dose (100 µg) du vaccin Spikevax.

Aucun problème majeur de tolérance n'a été noté dans les essais cliniques pour les doses de rappel. En effet, pour certaines réactions locales sollicitées, les taux de signalement étaient plus faibles que dans les essais cliniques P201 A et P301, notamment pour l'érythème et le gonflement.

Il y a eu une augmentation du taux de lymphadénopathies rapportées (spécifiquement légère et modérée), 10,1 % des participants à l'essai clinique P201 A et 14,2 % des participants à l'essai clinique P301 ayant signalé cette manifestation, contre 21,0 % dans l'ensemble de l'essai clinique P201 B.

Tableau 15. Manifestations locales sollicitées rapportés dans les 7 jours après l'administration d'une 3ème dose de Spikevax (étude mRNA-1273-201 B)

	mRNA-1273-P201 B			mRNA-1273-P201 A 2ème dose	mRNA-1273-P301 2ème dose
	Primovaccination + 50 µg dose de rappel N = 163 n (%)	Primovaccination + 100 µg dose de rappel N = 167 n (%)	Totale N = 330 n (%)	Primovaccination 100 µg N = 198 n (%)	Primovaccination 100 µg N = 14 691 n (%)
Douler, N1	162	167	329	198	14 688
Toute douleur	144 (88,9)	140 (83,8)	285 (86,3)	169 (85,4)	12 964 (88,3)

	mRNA-1273-P201 B			mRNA-1273-P201 A 2ème dose	mRNA-1273-P301 2ème dose
Grade 1 (léger)	111 (68,5)	111 (66,5)	222 (67,5)	140 (70,7)	9 508 (64,7)
Grade 2 (modéré)	26 (16,0)	23 (13,8)	49 (14,9)	28 (14,1)	2 850 (19,4)
Grade 3 (sévére)	7 (4,3)	6 (3,6)	13 (4,0)	1 (0,5)	606 (4,1)
Érythème, N1	162	167	329	198	14 687
Tout érythème	10 (6,2)	8 (4,8)	18 (5,5)	15 (7,6)	1 274 (8,7)
Grade 1 (léger)	4 (2,5)	5 (3,0)	9 (2,7)	7 (3,5)	456 (3,1)
Grade 2 (modéré)	4 (2,5)	2 (1,2)	6 (1,8)	3 (1,5)	531 (3,6)
Grade 3 (sévére)	2 (1,2)	1 (0,6)	3 (0,9)	5 (2,5)	287 (2,0)
Gonflement, N1	162	167	329	198	14 687
Tout gonflement	12 (7,4)	9 (5,4)	21 (6,4)	21 (10,6)	1 807 (12,3)
Grade 1 (léger)	4 (2,5)	4 (2,4)	8 (2,4)	14 (7,1)	900 (6,1)
Grade 2 (modéré)	7 (4,3)	4 (2,4)	11 (3,3)	6 (3,0)	652 (4,4)
Grade 3 (sévére)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)	1 (0,5)	255 (1,7)
Lymphadénopathie, N1	162	167	329	198	14 687
Toute lymphadénopathie	35 (21,6)	34 (20,4)	69 (21,0)	20 (10,1)	2 092 (14,2)
Grade 1 (léger)	35 (21,6)	34 (20,4)	69 (21,0)	20 (10,1)	2 092 (14,2)
Grade 2 (modéré)	22 (13,6)	30 (18,0)	52 (15,8)	17 (8,6)	1 735 (11,8)
Grade 3 (sévére)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	68 (0,5)

N1 = Nombre de participants exposés ayant soumis des données pour l'événement

Le tableau 16 compare les taux de signalement des manifestations locales sollicitées dans l'essai clinique DMID 21-0012 avec rappel hétérologue, avec une dose de 100 µg (par opposition à la dose de 50 µg utilisée dans l'essai clinique mRNA-1273-P201 B)). Les participants précédemment vaccinés avec une dose du vaccin AD26.COVS ont rapporté des taux plus faibles de douleur, d'érythème et de gonflement que les participants ayant reçu une dose de rappel d'ARNm.

Moins de participants ont signalé des douleurs, un érythème et un gonflement après une dose de rappel ARNm hétérologue (c'est-à-dire précédemment vaccinés avec deux doses de BNT162b2) qu'après une dose de rappel homologue (c'est-à-dire précédemment vaccinés avec mRNA-1273. AD26.COVS2.S.

Tableau 16. Manifestations locales sollicitées rapportés dans les 7 jours après l'administration d'une 3ème dose de Spikevax 100 µg (étude DMID 21-0012)

	Groupe 1E Primovaccination Ad26.COVS2.S Dose de rappel 100 µg mRNA-1273 N = 53 n (%)	Groupe 2E Primovaccination mRNA-1273 Dose de rappel 100 µg mRNA-1273 N = 51 n (%)	Groupe 3E Primovaccination BNT162b2 Dose de rappel 100 µg mRNA-1273 N = 50 n (%)	DMID 21-0012 mRNA-1273 100 µg dose de rap- pel Totale N = 154
Douleur, N1	53	51	49	153
Toute douleur	40 (75,5)	44 (86,3)	41 (83,7)	125 (81,2)
Grade 1 (léger)	31 (58,5)	29 (56,9)	26 (52,0)	86 (55,8)
Grade 2 (modéré)	9 (17,0)	14 (27,5)	15 (30,0)	38 (24,7)
Grade 3 (sévère)	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Érythème, N1	53	51	50	154
Tout érythème	4 (7,5)	11 (21,6)	6 (12,0)	21 (13,6)
Grade 1 (léger)	4 (7,5)	11 (21,6)	6 (12,0)	21 (13,6)
Grade 2 (modéré)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grade 3 (sévère)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gonflement, N1	53	51	50	154
Tout gonflement	11 (20,8)	20 (39,2)	15 (30,0)	46 (29,9)
Grade 1 (léger)	10 (18,9)	16 (31,4)	12 (24,0)	38 (24,7)
Grade 2 (modéré)	1 (1,9)	3 (5,9)	3 (6,0)	7 (4,5)
Grade 3 (sévère)	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

N1 = Nombre de participants exposés ayant soumis des données pour l'événement

4.5.1.2. Évènements systémiques sollicités sur 7 jours après chaque injection

Il y a eu moins de rapports de fièvre après une dose de rappel de Spikevax que pour la deuxième dose lors des essais cliniques P201 A et P301 (tableau 17). Il y a également eu moins de rapports de nausées ou de vomissements dans l'essai de la dose de rappel, mais les taux de rapports pour les autres réactions étaient similaires.

Tableau 17. Événements indésirables systémiques sollicités rapportés dans les 7 jours après l'administration d'une 3ème dose de Spikevax (étude mRNA-1273-201 B)

	mRNA-1273-P201 B			mRNA-1273-P201 A	mRNA-1273-P301
	Primovaccination + 50 µg dose de rappel N = 163 n (%)	Primovaccination + 100 µg dose de rappel N = 167 n (%)	Totale N = 330 n (%)	2ème dose Primovaccination 100 µg N = 198 n (%)	2ème dose Primovaccination 100 µg N = 14 691 n (%)
Fièvre, N1	162	166	328	198	14 682
Toute fièvre	13 (8,0)	11 (6,6)	24 (7,3)	26 (13,1)	2 276 (15,5)
Grade 1 (léger)	12 (7,4)	6 (3,6)	18 (5,5)	19 (9,6)	1 363 (9,3)
Grade 2 (modéré)	1 (0,6)	3 (1,8)	4 (1,2)	3 (1,5)	697 (4,7)
Grade 3 (sévére)	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (0,6)	4 (2,0)	203 (1,4)
Céphalée, N1	162	167	329	198	14 687
Tout céphalée	97 (59,9)	92 (55,1)	189 (57,4)	104 (52,5)	8 637 (58,8)
Grade 1 (léger)	57 (35,2)	61 (36,5)	118 (35,9)	56 (28,3)	4 815 (32,8)
Grade 2 (modéré)	34 (21,0)	29 (17,4)	63 (19,1)	39 (19,7)	3 156 (21,5)
Grade 3 (sévére)	6 (3,7)	2 (1,2)	8 (2,4)	9 (4,5)	666 (4,5)
Fatigue, N1	162	167	329	198	14 687
Toute fatigue	103 (63,6)	98 (58,7)	201 (61,1)	128 (64,6)	9 607 (65,4)
Grade 1 (léger)	40 (24,7)	47 (28,1)	87 (26,4)	44 (22,2)	3 431 (23,4)
Grade 2 (modéré)	50 (30,9)	44 (26,3)	94 (28,6)	66 (33,3)	1 433 (9,8)
Grade 3 (sévére)	13 (8,0)	7 (4,2)	20 (6,1)	18 (9,1)	1 433 (9,8)
Myalgie, N1	162	167	329	198	14 687
Toute myalgie	86 (53,1)	82 (49,1)	168 (51,1)	104 (52,5)	8 529 (58,1)
Grade 1 (léger)	40 (24,7)	47 (28,1)	87 (26,4)	35 (17,7)	3 242 (22,1)
Grade 2 (modéré)	37 (22,8)	30 (18,0)	67 (20,4)	54 (27,3)	3 966 (27,0)
Grade 3 (sévére)	9 (5,6)	5 (3,0)	14 (4,3)	15 (27,3)	1 321 (9,0)
Arthralgie, N1	162	167	329	198	14 687

	mRNA-1273-P201 B			mRNA-1273-P201 A 2ème dose	mRNA-1273-P301 2ème dose
	Primovaccination + 50 µg dose de rappel N = 163 n (%)	Primovaccination + 100 µg dose de rappel N = 167 n (%)	Totale N = 330 n (%)	Primovaccination 100 µg N = 198 n (%)	Primovaccination 100 µg N = 14 691 n (%)
Toute arthralgie	66 (40,7)	69 (41,3)	135 (41,0)	77 (38,9)	6 303 (42,9)
Grade 1 (léger)	35 (21,6)	43 (25,7)	78 (23,7)	32 (16,2)	2 809 (19,1)
Grade 2 (modéré)	23 (14,2)	21 (12,6)	44 (13,4)	37 (18,7)	2 719 (18,5)
Grade 3 (sévère)	8 (4,9)	5 (3,0)	13 (4,0)	8 (4,0)	775 (5,3)
Nausées ou vomissements, N1	162	167	329	198	14 687
Toutes nausées ou vomissements	29 (17,9)	19 (11,4)	48 (14,6)	41 (20,7)	2 794 (19,0)
Grade 1 (léger)	25 (15,4)	16 (9,6)	41 (12,5)	25 (12,6)	2 094 (14,3)
Grade 2 (modéré)	4 (2,5)	3 (1,8)	7 (2,12)	16 (8,1)	678 (4,6)
Grade 3 (sévère)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (0,1)
Grade 4 (potentiellement mortel)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (< 0,1)
Frissons, N1	162	167	329	198	14 687
Toutes frissons	62 (38,3)	59 (35,3)	121 (36,8)	78 (39,4)	6 500 (44,3)
Grade 1 (léger)	32 (19,8)	36 (21,6)	68 (20,7)	30 (15,2)	2 907 (19,8)
Grade 2 (modéré)	28 (17,3)	23 (13,8)	51 (15,5)	47 (23,7)	3 402 (23,2)
Grade 3 (sévère)	2 (1,2)	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,5)	191 (1,3)

N1 = Nombre de participants exposés ayant soumis des données pour l'événement

Une dose de rappel hétérologue après une primovaccination avec le vaccin AD26.COVID.2.S de Janssen a été associée à des taux plus faibles de fièvre légère, de céphalées, de fatigue, de myalgie, d'arthralgie, de nausées ou de vomissements et de frissons (tableau 18). Cependant, la majorité des fièvres rapportées dans le groupe ayant reçu le vaccin AD26.COVID.2.S étaient modérées ou sévères,

par rapport aux groupes précédemment vaccinés avec un vaccin à ARNm qui rapportaient surtout des fièvres légères.

En comparant la dose de rappel homogène d'ARNm à la dose de rappel hétérologue, des taux plus faibles de fièvre modérée, de céphalées modérées, de fatigue modérée, de vomissements modérés ou de nausées et de frissons modérés ont été rapportés dans le groupe recevant la dose de rappel homogène, mais un taux plus élevé de myalgie modérée.

Tableau 18. Événements indésirables systémiques sollicités rapportés dans les 7 jours après l'administration d'une 3ème dose de Spikevax (étude DMID 21-0012)

	Groupe 1E Primovaccination Ad26.COV2.S Dose de rappel 100 µg mRNA-1273 N = 53 n (%)	Groupe 2E Primovaccination mRNA-1273 Dose de rappel 100 µg mRNA-1273 N = 51 n (%)	Groupe 3E Primovaccination BNT162b2 Dose de rappel 100 µg mRNA-1273 N = 50 n (%)	DMID 21-0012 mRNA-1273 <i>100 µg dose de rappel</i> Totale N = 154
Fièvre, N1	53	51	50	154
Toute fièvre	6 (11,3)	9 (17,6)	9 (18,0)	24 (15,6)
Grade 1 (léger)	1 (1,9)	8 (15,7)	5 (10,0)	14 (9,1)
Grade 2 (modéré)	4 (7,5)	0 (0,0)	4 (8,0)	8 (5,2)
Grade 3 (sévère)	1 (1,9)	1 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,3)
Céphalée, N1	53	51	50	154
Tout céphalée	16 (30,2)	33 (64,7)	33 (66,0)	82 (26,8)
Grade 1 (léger)	11 (20,8)	24 (47,1)	22 (44,0)	57 (37,0)
Grade 2 (modéré)	4 (7,5)	8 (15,7)	11 (22,0)	23 (14,9)
Grade 3 (sévère)	1 (1,9)	1 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,3)
Fatigue, N1	53	51	50	154
Toute fatigue	36 (67,9)	40 (78,4)	37 (74,0)	113 (73,4)
Grade 1 (léger)	24 (45,3)	20 (39,2)	16 (32,0)	60 (39,0)
Grade 2 (modéré)	8 (15,1)	18 (35,3)	20 (40,0)	46 (29,9)
Grade 3 (sévère)	4 (7,5)	2 (3,9)	1 (2,0)	7 (4,5)
Myalgie, N1	53	51	50	154
Toute myalgie	20 (37,7)	38 (74,5)	36 (72,0)	94 (61,0)
Grade 1 (léger)	10 (18,9)	18 (35,3)	25 (50,0)	53 (34,4)

	Groupe 1E Primovaccination Ad26.COV2.S Dose de rappel 100 µg mRNA-1273 N = 53 n (%)	Groupe 2E Primovaccination mRNA-1273 Dose de rappel 100 µg mRNA-1273 N = 51 n (%)	Groupe 3E Primovaccination BNT162b2 Dose de rappel 100 µg mRNA-1273 N = 50 n (%)	DMID 21-0012 mRNA-1273 <i>100 µg dose de rappel</i> Totale N = 154
Grade 2 (modéré)	9 (17,0)	19 (37,3)	10 (20,0)	38 (24,7)
Grade 3 (sévère)	1 (1,9)	1 (2,0)	1 (2,0)	3 (1,9)
Arthralgie, N1	53	51	50	154
Toute arthralgie	10 (18,9)	19 (37,3)	18 (36,0)	47 (30,5)
Grade 1 (léger)	7 (13,2)	10 (19,6)	13 (26,0)	30 (19,5)
Grade 2 (modéré)	3 (5,7)	8 (15,7)	5 (10,0)	16 (10,4)
Grade 3 (sévère)	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Nausées ou vomissements, N1	53	51	50	154
Toutes nausées ou vomissements	9 (17,0)	11 (21,6)	11 (22,0)	31 (20,1)
Grade 1 (léger)	8 (15,1)	9 (17,6)	8 (16,0)	25 (16,2)
Grade 2 (modéré)	0 (0,0)	2 (3,9)	3 (6,0)	5 (3,2)
Grade 3 (sévère)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Frissons, N1	53	51	50	154
Toutes frissons	10 (18,9)	20 (39,2)	22 (44,0)	52 (33,8)
Grade 1 (léger)	6 (11,3)	11 (21,6)	11 (22,0)	28 (18,2)
Grade 2 (modéré)	3 (5,7)	7 (13,7)	10 (20,0)	20 (13,0)
Grade 3 (sévère)	1 (1,9)	3 (5,9)	1 (2,0)	5 (3,2)

N1 = Nombre de participants exposés ayant soumis des données pour l'événement

4.5.1.3. Événements indésirables non sollicités

Les participants à l'essai clinique P201 B ont signalé moins d'événements indésirables non sollicités et non liés au vaccin à l'étude après leur dose de rappel que les participants aux essais cliniques P201 A et P301 après une deuxième dose de Spikevax (tableau 19). Les participants ayant reçu

une dose de rappel ont également signalé moins d'événements indésirables non sollicités liés au vaccin à l'étude.

Tableau 19. Événements indésirables reliés à la vaccination, rapportés entre l'administration de la 3ème dose jusqu'à 28 jours après la 3ème dose du vaccin Spikevax (étude mRNA-1273-201 B)

	mRNA-1273-P201 B			mRNA-1273-P201 A	mRNA-1273-P301
	Primovaccination + 50 µg dose de rappel	Primovaccination + 100 µg dose de rappel	Totale	2ème dose	2ème dose
	N = 173 n (%)	N = 171 n (%)	N = 344 n (%)	Primovaccination 100 µg N = 200 n (%)	Primovaccination 100 µg N = 15 184 n (%)
Événements indésirables non sollicités liés à un traitement, indépendamment du lien avec la vaccination de l'étude.					
Tout	17 (9,8)	22 (12,9)	39 (11,3)	56 (28,0)	4 752 (31,3)
Grave	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	98 (0,6)
Mortel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (< 0,1)
Prise en charge médicale	8 (4,6)	12 (7,0)	20 (5,8)	17 (8,5)	1 819 (12,0)
Entraînant l'arrêt de l'étude	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (< 0,1)
Sévère	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,5)	258 (1,7)
Effets indésirables non sollicités liés à la vaccination de l'étude					
Tout	6 (3,5)	7 (4,1)	13 (3,8)	27 (13,5)	2 067 (13,6)
Grave	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (< 0,1)
Mortel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prise en charge médicale	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (0,6)	5 (2,5)	198 (1,3)
Entraînant l'arrêt de l'étude	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (< 0,1)
Sévère	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	83 (0,5)

Il n'y a pas eu d'événements indésirables non sollicités qui n'aient pas déjà été saisis comme des réactions locales et systémiques sollicitées et qui aient été considérés comme ayant un lien de causalité avec le vaccin Spikevax.

Un cas de paralysie de Bell (5 heures après la dose de rappel) a été signalé et considéré comme peu susceptible d'être lié à la vaccination en raison de l'in vraisemblance temporelle. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé dans les 28 jours suivant la vaccination de rappel.

À la date limite du 16 août 2021, cinq événements indésirables graves ont été signalés chez quatre participants avec un délai d'apparition de plus de 30 jours après la dose de rappel (rupture de tendon, avortement spontané, thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire, péricardite). Aucun de ces événements indésirables graves n'a été considéré comme probablement lié au vaccin, car le moment où ils se sont produits par rapport à la vaccination ne laissait pas supposer une relation de cause à effet et/ou une autre étiologie plus probable a été identifiée. Aucun participant n'est sorti d'essai en raison d'événements indésirables.

Dans l'essai clinique avec des doses de rappel hétérologues, un événement indésirable grave qui n'était pas lié au vaccin à l'étude (vomissements sévères, le participant avait précédemment reçu une dose de AD26.COVS (vaccin Janssen, tableau 20) a été rapporté. Les taux de déclaration d'événements indésirables non liés au vaccin à l'étude étaient les plus faibles chez les participants ayant reçu une dose de rappel homologue de Spikevax (11,8%), suivis des participants ayant reçu Spikevax après une dose de AD26.COVS (13,2%), puis des participants ayant reçu Spikevax après deux doses de Comirnaty (22,0%). Ces résultats étaient similaires pour les événements indésirables liés au vaccin à l'étude (19,6%, 20,8% et 32,0% respectivement).

Tableau 20. Événements indésirables liés à la vaccination, rapportés entre l'administration de la 3ème dose jusqu'à 28 jours après la 3ème dose du vaccin Spikevax (étude DMID 21-0012)

	Groupe 1E Primovaccination Ad26.COVS Dose de rappel 100 µg mRNA-1273 N = 53 n (%)	Groupe 2E Primovaccination mRNA-1273 Dose de rappel 100 µg mRNA-1273 N = 51 n (%)	Groupe 3E Primovaccination BNT162b2 Dose de rappel 100 µg mRNA-1273 N = 50 n (%)	DMID 21-0012 mRNA- 1273 100 µg dose de rappel Totale N = 154
Événements indésirables non sollicités liés à un traitement, indépendamment du lien avec la vaccination de l'étude.				
Tout	7 (13,2)	6 (11,8)	11 (22,0)	24 (15,6)
Grave	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Mortel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Effets indésirables non sollicités liés à la vaccination de l'étude				
Tout	11 (20,8)	10 (19,6)	16 (32,0)	37 (24,0)
Grave	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Mortel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

Aucun des deux essais cliniques, l'un utilisant une dose de rappel de 50 µg ou de 100 µg (chez des participants préalablement vaccinés avec 50 µg ou 100 µg de Spikevax, respectivement), et le second utilisant une dose de rappel de 100 µg chez des participants préalablement vaccinés avec les vaccins AD26.COVS de Janssen, Spikevax (100 µg) ou Comirnaty, n'a montré d'augmentation de la réactogénicité après une dose de rappel par rapport à la dose 2, à l'exception d'un gonflement ou d'une sensibilité axillaire du groupe vacciné.

Les participants ayant reçu une dose de rappel de Spikevax ont signalé moins de manifestations locales que les participants aux essais cliniques P201 A et P301 (primovaccination) pour toutes les manifestations locales sollicitées autres que la lymphadénopathie. Les cas de fièvre et de nausées ou de vomissements ont été moins fréquemment signalés après la dose de rappel qu'après la deuxième dose.

Pour l'essai clinique évaluant la tolérance de la dose de rappel selon un schéma hétérologue, les participants précédemment vaccinés avec une dose du vaccin AD26.COVID.2.S de Janssen ont généralement signalé moins de manifestations locales et d'événements indésirables que ceux ayant bénéficié d'un schéma homologue.

Il convient de souligner que les deux essais cliniques ont été menés auprès d'un petit nombre de participants, ce qui ne permet pas de mettre en évidence des événements indésirables hors réactogénicité, et surtout des événements rares.

5. Données complémentaires sur la tolérance de la vaccination par Spikevax

5.1. Données post-utilisation

5.1.1. Données françaises de pharmacovigilance chez l'adulte (au 14 octobre 2021)

Depuis le début de la vaccination, 13 314 cas d'effets indésirables ont été analysés par les CRPV rapporteurs (Lille et Besançon). Au total, plus de 10 888 700 injections de Spikevax ont été réalisées au 14 octobre 2021 (60). La majorité des effets indésirables sont attendus et non graves.

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

- Troubles du rythme
- Zona
- Réactogénicité plus sévère après la 2e dose
- Déséquilibre/récidive de pathologies chroniques
- Ictus amnésique (amnésie transitoire)
- Troubles auditifs (surdité, hypoacousie et acouphènes)
- Pertes de connaissances, plus ou moins associées à des chutes
- Polyarthrite Rhumato ide
- Néphropathies glomérulaires
- Saignements cutanéo-muqueux
- Erythème polymorphe
- Troubles menstruels
- Syndrome de Parsonage-Turner

Concernant les cas de décès déclarés, les données actuelles ne permettent pas de conclure qu'ils sont liés au vaccin. Ces  v nements continueront de faire l'objet d'une surveillance spécifique.

Les signaux confirmés sont les suivants :

- **Réactions retardées (réactions locales douloureuses, érythémateuses, prurigineuses au site d'injection)**
- **Troubles vasculaires de type d'hypertension artérielle**
- **Myocardite/Péricardite**

5.1.2. Données françaises de pharmacovigilance relative aux injections de rappel (au 30/09/2021)

Il convient de souligner que les données présentées concernent aussi bien les doses de rappel (100 µg) administrées 6 mois après la primovaccination que la dose supplémentaire administrée chez certaines personnes présentant des pathologies auto-immunes ou traitées par des médicaments altérant l'immunité (61). Il n'est en effet pas possible de distinguer ces deux situations avec certitude. Dans son analyse, l'ANSM a considéré comme D3 les doses intervenant dans les moins de 6 mois après la D2 et /ou chez des patients avec pathologies autoimmunes ou traités par médicaments altérant l'immunité et comme rappel, les doses intervenant à plus de 6 mois de la D2, chez des patients âgés ou avec comorbidités ou chez les professionnels de santé.

Depuis le début du suivi et au 30/09/2021, 28 cas d'événements indésirables ont été rapportés avec des troisièmes doses / doses de rappel. Pour ces 28 cas, seuls 2 sont identifiés comme rappel. A la date du 30 septembre, 41 924 troisièmes doses (doses 3/doses de rappel) ont été administrées.

Tableau 21. Caractéristiques générales des cas rapportés en France avec les doses 3 / doses de rappel au 30 septembre 2021.

Au 30/09/2021	Dose 3 /rappel
Nombre de cas dans la banque national de pharmacovigilance	28
Sexe	
Féminin	19 (68 %)
Masculin	9 (32%)
Age	
Moyenne (extrêmes)	62,6 ans [29-88]
Médiane	64 ans
Antécédents	25 (89 %) Neurologiques =2 ; cardiovasculaires =6 ; cancer =2 ; Covid =2, dialyse =1 ; greffe =5 ; pathologie autoimmunes =7
Délais de survenue	
Moyenne [IC à 95%]	9 jours [0-120]
Médiane	2 jours
Cas graves, n (%)	12 (43%)
Décès	0
Mise en jeu du pronostic vital	8
Hospitalisation	3
Autre situation	
Evolution	
Résolu ou en cours	13 (46,5%)
Non rétabli ou inconnu	15 (50 %)
Décès	1 (3.5 %)

Le délai de survenue après la réalisation de l'injection D3 par Spikevax était inférieur ou égal à 72h pour 17 / 28 cas (60.7 %). Le schéma est hétérologue (vaccination par autre vaccin que Spikevax pour les doses précédentes) pour plus de 40% des cas.

Douze évènements graves ont été rapportés (cf tableaux 21 et 22), dont un décès survenu chez une personne âgée de 71 ans, transplantée rénale qui a présenté 2 jours après la 3^{ème} dose de Spikevax (schéma hétérologue) une altération de l'état générale avec décès sans autre précision.

Tableau 22. Événements graves rapportés en France pour la dose 3 / dose de rappel par Spikevax au 30 septembre 2021.

Cas graves au 30/09/2021	Nombre	Age	Antécédents
Réactogénicité	3	30, 52, 64 ans	Pathologies autoimmunes dans les 3 cas
Malaise syncopal (D2 et D3)	1	75 ans	Cardiaque
Echec	2	55, 80 ans	Transplantation dans un cas
Erythème polymorphe avec éosinophilie	1	78 ans	Cancer
Embolie pulmonaire	2	34, 83 ans	Pathologie inflammatoire (dans un cas)
Cholecystite aiguë (D1, D2 et D3)	1	88 ans	Cardiaque
Occlusion de la veine rétinienne	1	69 ans	AIT
Décès	1	72 ans	Transplantation

Le rapport conclut que « Dans l'ensemble, à ce jour et sur des données encore limitées, les cas d'événements indésirables rapportés après une injection D3 / de rappel de vaccin Spikevax ne présentent pas de caractéristique particulière. Les cas graves, notamment sur le caractère hétérologue (40% des cas graves à ce jour) feront l'objet d'un suivi spécifique. »

Les données de pharmacovigilance issues de la notification spontanée à la date du 30/09/2021 n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux et ont confirmé ceux qui étaient déjà identifiés : les réactions locales douloureuses, érythémateuses, prurigineuses au site d'injection, les troubles vasculaires de type -hypertension artérielle et les myocardites/péricardites.

Les données de pharmacovigilance sur la troisième dose à 100 µg (D3 ou rappel), ne présentent pas de caractéristiques particulières, le recul est toutefois très limité avec 41 924 troisièmes doses (doses 3/doses de rappel) administrées à la date du 30 septembre 2021.

5.2. Focus sur la survenue de myocardites suite à la primovaccination par Spikevax et Comirnaty

5.2.1. Données américaines

Au 6 octobre 2021, 3 336 cas de myopéricardites et de péricardites ont été rapportés au *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) (62), le système national de surveillance de la sécurité des vaccins aux Etats-Unis, dont 2 459 cas de myopéricardites (cette catégorie regroupe les myocardites seules, ainsi que les myocardites avec péricardite) et 877 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 (63-65). En effet ces cas sont survenus principalement chez les adolescents et les jeunes adultes (l'âge médian était de 28 ans après la 1^{ère} dose et de 20 ans après la 2^{ème} dose), plus souvent chez les hommes que chez les femmes (81% des cas après la 2^{ème} dose concernaient des hommes), plus souvent après la 2^{ème} dose du vaccin (76,1%).

Le délai médian de survenue était de 3 jours après la première dose et de 2 jours après la 2^{ème} dose. A la date du 6 octobre, parmi les 1 181 cas notifiés de myocardites survenus après la 1^{ère} ou la 2^{ème} dose confirmés comme répondant à la définition de cas fixée par les CDC, 935 (79%) sont survenus dans les 7 jours suivant la vaccination. Sur les 1 640 cas de myopéricardites rapportés après une vaccination par un vaccin à ARNm chez les sujets âgés de moins de 30 ans, 877 cas (53,5 %) ont été confirmés comme répondant à la définition de cas fixée par les CDC (les autres cas (637 cas) sont encore en cours de révision). Les informations sur le suivi de ces cas sont donc encore limitées. 94,5 % de ces cas (829 cas) ont nécessité une hospitalisation et 95 % sont sortis de l'hôpital au moment de l'analyse. L'évolution clinique lorsqu'elle est connue au moment du bilan, a été favorable dans 77 % des cas et l'hospitalisation était toujours en cours dans 2, 3 % des cas (62).

Le calcul du taux brut de notification par million de doses administrées stratifié par classe d'âge, par dose et par vaccin a été mis à jour avec les données issues du VAERS recueillies jusqu'au 6 octobre, en distinguant la tranche d'âge 12-15 ans de la tranche d'âge 16-17 ans (voir tableau 23). 169 740 953 doses de vaccins à ARNm ont été administrées aux sujets de sexe masculin (dose 1 et 2).

Pour Spikevax, le taux de notification le plus élevé était observé après la 2^{ème} dose pour la population masculine âgée de 18 à 24 ans (38,5/1 million), suivi par celui chez les sujets âgés de 25 à 29 ans (17,2/1 million) (62).

Pour Comirnaty, le taux de notification le plus élevé était observé après la 2^{ème} dose pour la population masculine âgée de 16 à 17 ans (69,1/1million), suivi par celui chez les sujets âgés de 12 à 15 ans (39,9/1 million) et de 18 à 24 ans (36,8/1 million) (62).

Tableau 23. Taux de notification (par million de doses administrées) de myocardites par tranche d'âges chez les sujets de sexe masculin dans les 7 jours après la vaccination (N=797). Données issues du VAERS au 6 octobre 2021 (62).

Ages	Vaccin Pfizer		Vaccin Moderna	
	Sujets masculins		Sujets masculins	
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
12-15	4,2	39,9	0	Pas calculé
16-17	5,7	69,1	0	Pas calculé
18-24	2,3	36,8	6,1	38,5
25-29	1,3	10,8	3,4	17,2
30-39	0,5	5,2	2,3	6,7
40-49	0,3	2	0,2	2,9
50-64	0,2	0,3	0,5	0,6
65 et plus	0,2	0,1	0,1	0,3

Pour les deux vaccins, le taux de notification était nettement plus bas chez les femmes (les taux plus élevés étaient respectivement : 5,7 pour la tranche d'âge 25 à 29 ans pour Spikevax et 7,9 pour la tranche d'âge 16-17 ans pour Comirnaty) (62).

Une mise à jour au 6 octobre de l'analyse du rapport des cas observés/attendus dans les 7 jours après la 2ème dose a également été conduite par les CDC, avec stratification par tranche d'âge et par sexe (voir Tableau 24) (62). Cette analyse montre pour les deux vaccins un excès de cas observés chez les hommes âgés de moins de 50 ans. Ce phénomène était plus marqué pour les sujets jeunes : pour les sujets âgés de 18 à 24 ans, les cas observés étaient au moins 22 fois plus nombreux que les cas attendus pour Spikevax et au moins 19 fois plus nombreux pour Comirnaty.

Pour Comirnaty cet excès concernait également les adolescents (Spikevax n'étant pas encore autorisé pour les adolescents aux Etats-Unis) : les cas observés étaient au moins 35 et 20 fois plus nombreux chez les garçons âgés de 16 à 17 ans et de 12 à 15 ans, respectivement.

Chez les femmes, pour Spikevax l'excès des cas observés par rapport aux cas attendus concernait les sujets âgés de 18 à 29 ans, avec une augmentation d'un facteur de 4,7 à 6 selon la tranche d'âge. Pour Comirnaty l'excès concernait les femmes âgées de 12 à 24 ans, avec une augmentation d'un facteur 2,4-8,5(63)(63).

Tableau 24. Nombre de cas de myocardites attendus et observés (rapportés au VAERS) dans les 7 jours après la 2^{ème} dose pour les vaccins Comirnaty et Spikevax (données au 6 octobre 2021) (62).

Ages	Vaccin Comirnaty				Vaccin Spikevax			
	Hommes		Femmes		Hommes		Femmes	
	Cas attendus	Cas observés	Cas attendus	Cas observés	Cas attendus	Cas observés	Cas attendus	Cas observés
12-15	1 - 7	143	0 - 4	14	0	1	0	0
16-17	0 - 4	139	0 - 2	17	0	1	0	0
18-24	1 - 8	152	1 - 5	12	0 - 4	89	0 - 3	14
25-29	1 - 6	33	0 - 4	4	0 - 4	33	0 - 2	12
30-39	1 - 13	34	1 - 14	5	1 - 8	29	1 - 9	2
40-49	1 - 12	13	1 - 14	8	1 - 9	13	1 - 10	7
50-64	2 - 21	3	2 - 24	6	2 - 17	5	2 - 18	4
65 et plus	2 - 18	1	2 - 23	3	2 - 19	3	2 - 23	3

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, à la date du 9 octobre, 103 cas de myocardites/péricardites après une vaccination par un vaccin à ARNm ont été confirmés, dont 74 (71,8%) sont survenues chez les sujets âgés de 12 à 39 ans. Ces cas étaient survenus dans les 21 jours après la vaccination (1^{ère} ou 2^{ème} dose) (66).

Le risque relatif ajusté (RRa) de myocardites/péricardites a été calculé par les CDC pour la population âgée de 12 à 39 ans sur les données du *Vaccine Safety Datalink* (VSD) sur les données recueillies jusqu'au 9 octobre. Ces données montraient chez les sujets âgés de 18 à 39 ans, aussi bien pour Spikevax que pour Comirnaty, un risque accru de myocardites/péricardites dans les 7 jours après la 2^{ème} dose par rapport aux sujets à 22-42 jours après leur deuxième dose (groupe contrôle). La borne inférieure du RRa était 2,56 après la 2^{ème} dose de Comirnaty et 11,75 après la 2^{ème} dose de Spikevax (mais les intervalles de confiance se chevauchaient). Pour Comirnaty le risque était aussi accru pour les sujets âgés de 12 à 17 ans (pour lesquels c'est le seul vaccin autorisé actuellement aux Etats-Unis).

Les risques de myocardites/péricardites associés aux deux vaccins ont été comparés pour la population âgée de 18 à 39 ans. La comparaison directe a été réalisée après appariement sur la tranche d'âge, le sexe, le groupe ethnique, le centre et la date de survenue de la myocardite/péricardite. Le RRa de myocardites pour Spikevax était plus élevé par rapport au même risque pour Comirnaty dans les deux intervalles considérés (7 et 21 jours), après la 2^{ème} dose ou toute dose confondue, en incluant ou pas les cas de péricardite dans l'analyse. Dans les 7 jours après la 2^{ème} dose par Spikevax le RRa de myocardites (péricardites exclues) était de 2,24 (IC à 95% [1,00-5,22]) par rapport au risque par Comirnaty. Avec Spikevax un excès de 9,7 cas de myocardites dans les 7 jours par million de 2^{èmes} doses était observé dans la même période par rapport à Comirnaty. Il n'y avait pas de différence clinique claire entre les myocardites associées à l'un ou l'autre vaccin dans cette

tranche d'âge : la durée de l'hospitalisation n'était pas supérieure à 1 journée dans la majorité des cas et aucun cas n'a été admis en soins intensifs (66).

Le FDA Biologics and Effectiveness Safety (BEST) System a comparé les taux d'incidence ajustés pour les vaccins Spikevax et Comirnaty. Les résultats préliminaires ne concluent pas à une différence significative entre les 2 vaccins pour la tranche d'âge de 18 à 25 ans. Toutefois ces estimations se basent sur un faible nombre de cas et un niveau d'incertitude élevé, avec un ajustement seulement partiel sur les facteurs de confusion possibles (67).

Pour rappel, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) avait mis à jour à la fin du mois d'août l'analyse de la balance bénéfique/risque des vaccins à ARN messenger au niveau individuel après la 2ème dose, pour la population de 16 à 29 ans et estimé la balance bénéfique/risque pour la dose de rappel pour les sujets âgés de 18 ans et plus. Cette évaluation a confirmé que les bénéfices de la primovaccination 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 (68).

En ce qui concerne la dose de rappel, la balance bénéfique/risque 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 (69).

5.2.2. Données européennes

Le *Pharmacovigilance Risk assessment Committee* (PRAC), lors de sa réunion qui s'est tenue du 25 au 28 octobre 2021, a notamment abordé le sujet des risques de myocardites et péricardites après vaccination par les vaccins Comirnaty et Spikevax (70). Cette discussion fait suite au signal soulevé par la Suède, le Danemark, la Norvège et la Finlande, qui ont restreint l'utilisation du vaccin Spikevax en raison des résultats d'une étude de cohorte menée à partir de registres nordiques. La Suède a suspendu l'utilisation de Spikevax chez les moins de 30 ans, le Danemark, la Norvège et la Finlande chez les moins de 18 ans.

Le *Pharmacovigilance Risk assessment Committee* (PRAC) avait revu les cas rapportés en Europe en juillet 2021 et recommandé de modifier le résumé des caractéristiques du produit de ces vaccins (70). Le Comité a demandé aux firmes commercialisant ces vaccins de réaliser une revue approfondie de l'ensemble des données disponibles sur les myocardites et les péricardites. L'EMA continue le suivi des données de tolérance et d'efficacité en vie réelle et diffusera de nouvelles informations le cas échéant.

5.2.3. Données françaises

5.2.3.1. Analyse des données issues de la notification spontanée au 30/09/21

Depuis le début du suivi et au 30 septembre, 106 cas de myocardites (taux de notification de 1,1 par 100 000 doses administrées), dont 62 (58,5 %) chez des sujets ≤ 30 ans, ont été rapportés après la vaccination par Spikevax (61). Parmi les 62 cas rapportés chez les sujets jeunes, 52 (49%) ont concerné le sexe masculin, 49 cas (46%) sont survenus après la 2^{ème} dose et 42 dans un délai ≤ 7 jours. Parmi ces cas, 2 présentaient un antécédent de Covid-19 et 2 cas un antécédent de myocardite. 54 cas sur les 62 (87%) étaient rétablis ou en cours de rétablissement et 8 cas n'étaient pas rétablis au moment de l'analyse. La grande majorité des cas dans la population jeune, concernait la tranche d'âge de 18 à 24 ans.

Suite à la décision des agences scandinaves de suspendre ou déconseiller l'administration du vaccin Spikevax chez les sujets jeunes (moins de 18 ans pour le Danemark et la Norvège, et moins de 30 ans pour la Suède), une analyse quantitative a été menée à partir des cas de myocardites survenus avec les vaccins Spikevax ou Comirnaty et notifiés au réseaux français des centres régionaux de pharmacovigilance depuis le début de la campagne vaccinale au 30/09/2021. L'analyse a été menée de façon identique pour le vaccin Spikevax et Comirnaty. Tous les cas de myocardite survenus après l'injection de Spikevax ou de Comirnaty et déclarés aux CRPV ont été sélectionnés pour cette analyse (61).

Le taux de notification des myocardites pour 100.000 injections, avec intervalles de confiance selon la loi de Poisson, a été calculé par sexe, tranche d'âge et rang d'injection (D1 ou D2) (voir tableau 25) ci-dessous.

Pour les deux vaccins, le taux de notification était plus élevé chez les hommes de moins de 30 ans, en particulier après la deuxième injection et dans la tranche d'âge des 18-24 ans. Le taux de notification était de 13,9 cas (IC95% 9,2 ; 20,1) pour 100 000 injections pour Spikevax, contre 4,3 cas (IC95% 3,4-5,5) pour 100 000 injections effectuées pour Comirnaty. Le taux pour Comirnaty est donc 3 fois moindre que celui observé avec le vaccin Spikevax dans la même tranche d'âge et pour le même rang vaccinal. Chez les hommes dans la tranche d'âge des 25-29 ans, le taux apparaît toujours 3 fois plus élevé pour Spikevax chez les hommes en deuxième dose (7 (IC95% 3,4 – 12,9) vs 1,9 (IC95% 1,2 – 2,9) pour Comirnaty). Pour la tranche d'âge des 30 ans et plus, le taux est 2 fois plus élevé pour Spikevax (1,2 (IC95% 0,8 – 1,8), par rapport à Comirnaty (0,5 (IC95% 0,3 – 0,5)). Pour Spikevax, ce taux, bien que très diminué, reste plus élevé pour les hommes en D2 par rapport à D1 et aux femmes dans la même tranche d'âge. Pour la tranche 18-24 ans toujours, chez les femmes, un taux plus important est également relevé pour Spikevax en D2 (4,7 (IC95% 2,1 ; 8,9) vs 0.5 (IC95% 0,2 ; 1) pour Comirnaty) (61).

Les données sur la population de 12-17 ans suggèrent les mêmes conclusions, mais elles sont encore trop préliminaires (1 cas de myocardite pour Spikevax pour 187 565 doses administrées) pour pouvoir conclure à une potentielle différence entre les deux vaccins à ARNm.

A noter, plus des $\frac{3}{4}$ des cas notifiés sont survenus dans un délai de 7 jours après l'injection avec le vaccin Spikevax (81 cas, 76,4 % des cas totaux) alors qu'un peu plus de la moitié des cas sont survenus dans ce délai après l'injection avec le vaccin Comirnaty (219 cas, 58,4 % des cas totaux) (61).

Ces données sont sujettes à des limites, inhérentes au caractère déclaratif spontané des cas aux CRPV ainsi qu'à leur notoriété. Néanmoins, il n'y a pas d'argument pour penser que les biais concernent plus un vaccin ARNm que l'autre et les méthodes d'analyse étant strictement identiques, cela ne peut expliquer les différences observées entre les deux vaccins (61).

A ce jour, il n'y a pas d'hypothèse validée pouvant expliquer cette différence. La seule hypothèse évoquée serait la concentration plus élevée d'ARN dans Spikevax sans que l'on puisse la retenir avec certitude. Ainsi, les données françaises de pharmacovigilance suggèrent que, dans une population de moins de 30 ans, Spikevax est potentiellement associé à une fréquence plus élevée de myocardites, en particulier chez les hommes et après la deuxième injection. Sur les données analysées, les délais de survenue sont plus courts pour Spikevax que pour Comirnaty (61).

5.2.3.2. Résultats d'une étude de pharmaco-épidémiologie sur l'association entre la vaccination contre la Covid-19 et le risque de myocardite et péricardites en France avec les vaccins a ARNm

Une étude cas-témoins appariés portant sur tous les cas d'hospitalisation pour myocardite ou péricardite survenus entre le 12 mai et le 31 août 2021 chez les sujets âgés de 12-50 ans a été réalisée à partir des données du système national des données de santé (SNDS)³⁹. Chaque sujet hospitalisé a été apparié à 10 témoins sélectionnés de manière aléatoire parmi l'ensemble des personnes n'ayant pas eu de diagnostic de myocardite ou de péricardite durant la période d'étude et vivantes à la date index. L'appariement a été fait à la date d'hospitalisation du cas (ou date index) chez des sujets de même âge (même année de naissance), sexe et département. Les témoins ne pouvaient être appariés qu'à un seul cas.

Trois variables ont été considérées pour tenir compte des facteurs pouvant influencer le risque de myocardite ou péricardite ou l'exposition aux vaccins : les antécédents de myocardite ou respectivement de péricardite dans les 5 ans précédant la date index ; l'antécédent d'infection par le SARS-CoV-2, défini par une hospitalisation pour COVID-19 ou un résultat de test PCR ou antigénique positif pour le SARS-CoV-2 dans le mois qui précède la date index ; un indice de défavorisation dichotomisé en les deux premiers quintiles de population la plus favorisée et les trois derniers quintiles de population la plus défavorisée.

Entre le 12 mai et le 31 août 2021 :

- 919 cas d'hospitalisations pour myocardite (âge médian 26 ans, 21% étaient des femmes) sont survenus parmi des personnes âgées de 12 à 50 ans. Parmi ces cas, 212 (23.1%) avaient été vaccinés dans les sept jours précédant l'hospitalisation, 89 (9.7%) avaient été vaccinés entre 8 et 21 jours avant l'hospitalisation, et 618 (67.2%) étaient non exposés.
- 917 cas d'hospitalisation pour péricardite (âge médian 34 ans, 38 % de femmes) ont été relevées chez des personnes âgées de 15 à 50 ans.

³⁹ Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messenger et la survenue de myocardite et de péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. Etude à partir des données du Système National des données de Santé (SNDS) - <https://www.epi-phare.fr/>

Parmi ces cas, 99 (10.8%) avaient été vaccinés dans les sept jours précédant l'hospitalisation, 109 (11.9%) avaient été vaccinés entre 8 et 21 jours avant l'hospitalisation, et 709 (77.3%) étaient non exposés.

Les résultats montrent que la vaccination contre la COVID-19 par les vaccins à ARN messager (Moderna et Pfizer-BioNTech) augmente globalement le risque de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination chez les personnes âgées de 12 à 50 ans.

Concernant la myocardite, cette augmentation du risque dans les 7 jours suivant la vaccination, était très élevée chez les hommes, particulièrement chez les jeunes de 12 à 29 ans. Parmi eux, l'excès de cas pour un million de doses est de 2,9 [1,3-4,0] après la première dose du vaccin Pfizer-BioNTech, de 26,7 [25,5-27,5] pour la deuxième dose du vaccin de Pfizer-BioNTech et de 131,6 [129,9-133,3] pour la deuxième dose du vaccin de Moderna.

Bien que la survenue d'une myocardite chez les femmes soit moins fréquente que chez les hommes, le risque apparaît augmenté après la deuxième dose chez celles qui étaient âgées entre 12 et 29 ans. Parmi elles, l'excès de cas pour un million de doses était de 4,3 [3,7-4,5] pour la deuxième dose du vaccin Pfizer-BioNTech et de 37,3 [34,7-37,7] pour la deuxième dose du vaccin de Moderna.

Parmi les hommes de 30 à 50 ans, le risque était également augmenté dans les sept jours suivant la deuxième dose de chaque vaccin. L'excès de cas pour un million de doses est estimé à 4,7 [3,7-5,3] pour la deuxième dose du vaccin Pfizer-BioNTech et 26,5 [24,4-27,6] pour la deuxième dose du vaccin Moderna.

La durée moyenne de séjours hospitalier était de 3,8 jours (médiane 4) pour les myocardites survenues dans les 7 jours après la vaccination.

Le risque de myocardite n'était pas associé au vaccin Pfizer-BioNTech ou Moderna pour les hommes de 30 à 50 ans.

Concernant la péricardite, le risque était particulièrement élevé après la deuxième dose de Moderna.

Chez les hommes de 12 à 29 ans, l'excès de cas pour un million de doses est de 4,2 [2,7-4,9] pour la deuxième dose du vaccin Pfizer-BioNTech, de 6,7 [1,5-7,7] pour la première dose du vaccin de Moderna et de 17,8 [13,5-18,7] pour la deuxième dose du vaccin de Moderna.

Le risque de péricardite n'était pas associé au vaccin Pfizer-BioNTech ou Moderna pour les hommes de 30 à 50 ans.

Chez les femmes, pour la tranche d'âge 12 à 29 ans, l'excès de cas pour un million de doses était de 2,8 [1,6-3,1] pour la deuxième dose du vaccin Pfizer-BioNTech et de 5,8 [3,4-6,3] pour la première dose du vaccin Moderna. Pour la tranche d'âge 30 à 50 ans, l'excès de risque pour la deuxième dose du vaccin Moderna était de 10,5 [8,4-11,1].

La durée moyenne de séjour hospitalier était de 2,6 jours (médiane 2) pour péricardite survenues dans les 7 jours après vaccination.

L'évolution clinique de la myocardite et celle de la péricardite apparaît généralement favorable, aucun décès n'a été rapporté parmi les personnes exposées aux vaccins et atteintes d'une de ces deux pathologies.

Tableau 25. Taux de notification des myocardites après la primovaccination par million de doses administrées de Spikevax et de Comirnaty, données de pharmacovigilance françaises, européennes et nord-américaines (61, 62).

NB : Ce tableau est à interpréter avec prudence : les données de PV selon le pays pourraient ne pas prendre en compte la même définition de myocardite. Les tranches d'âge ne sont pas tout à fait les mêmes.

Pays	Vaccin	Sexe	Tranche d'âge	1ère dose	2ème dose
France					
	Spikevax	Hommes	12-17 ans	0 [0-54]	34 [1-189]
			18-24 ans	30 [13-60]	139 [92-201]
			25-29 ans	11 [1-39]	70 [34-129]
			≥ 30 ans	5 [3-9]	12 [8-18]
		Femmes	12-17 ans	0 [0-59]	0 [0-137]
			18-24 ans	0 [0-15]	47 [21-89]
			25-29 ans	0 [0-22]	7 [0-42]
			≥ 30 ans	1 [3-10]	4 [2-7]
	Comirnaty	Hommes	12-17 ans	5 [2-9]	21 [14-31]
			18-24 ans	18 [13-25]	43 [34-55]
			25-29 ans	7 [4-13]	19 [12-29]
			≥ 30 ans	4 [3-5]	5 [3-5]
		Femmes	12-17 ans	1 [0-3]	2 [0-6]
			18-24 ans	4 [2-8]	5 [2-10]
			25-29 ans	2 [0-7]	4 [1-10]
			≥ 30 ans	2 [1-3]	2 [1-3]
Etats-Unis^s					
	Spikevax	Hommes	12-15 ans	0	-
			16-17 ans	0	-
			18-24 ans	6,1	38,5
			25-29 ans	3,4	17,2
			30-39 ans	2,3	6,7
			40-49 ans	0,2	2,9
			50-64 ans	0,5	0,6
		≥ 65 ans	0,1	0,3	
	Femmes	12 – 15 ans	0	0	
		16-17 ans	0	0	

Pays	Vaccin	Sexe	Tranche d'âge	1ère dose	2ème dose
			18-24 ans	0,6	5,3
			25-29 ans	0,4	5,7
			30-39 ans	0,5	0,4
			40-49 ans	0,2	1,4
			50-64 ans	0,5	0,4
			≥ 65 ans	0	0,3
	Comirnaty	Hommes	12-15 ans	4,2	39,9
			16 – 17 ans	5,7	69,1
			18-24 ans	2,3	36,8
			25-29 ans	1,3	10,8
			30 – 39 ans	0,5	5,2
			40-49 ans	0,3	2,0
			50-64 ans	0,2	0,3
			≥ 65 ans	0,2	0,1
		Femmes	12-15 ans	0,4	3,9
			16 – 17 ans	0	7,9
			18-24 ans	0,2	2,5
			25-29 ans	0,2	1,2
			30 – 39 ans	0,6	0,7
			40-49 ans	0,1	1,1
			50-64 ans	0,3	0,5
			≥ 65 ans	0,1	0,3

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

5.3. Les données israéliennes concernant les myocardites après une dose de rappel

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 » le 14 octobre 2021 - Ministère de la santé israélien (59)

Le signal concernant le risque de myocardite avec les vaccins à ARN messager a eu son origine en Israël en avril 2021 (71).

Israël a été le premier pays à mettre en œuvre une campagne de rappel le 30 juillet 2021 par le vaccin Comirnaty, tout d'abord chez les plus de 60 ans. L'administration d'une dose de rappel a été ensuite 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 3,7 millions de doses de rappel ont été effectuées à la date du 12 octobre, avec une couverture vaccinale de 95% chez les plus de 60 ans, de 80% entre 50 et 59 ans, de 70% entre 40 et 49 ans, de plus de 60% entre 30 et 39 ans, de plus de 50% entre 16 et 29 ans.

Le taux d'évènements indésirables systémiques rapportés 30 jours après la 3ème dose est moins élevé qu'après la 1ère ou la 2ème dose.

Le profil de tolérance global de la dose de rappel était généralement comparable à celui observé après l'administration de la seconde dose de vaccin. Parmi les évènements indésirables rapportés après la 3ème dose, sur plus de 7,7 millions de doses de rappel administrées, 2 394 étaient non graves et 44 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 pour environ la moitié des sujets jeunes vaccinés, le recul était que de 30 jours.

Les données israéliennes actualisées au 10 octobre 2021, portant sur le taux de notification des myocardites stratifiées par âge, sexe et dose sont rapportées dans le tableau ci-dessous (59). Après la 3ème dose, 17 cas de myocardites/périmyocardites ont été rapportés dans la population masculine, dont 5 dans la population âgée de 16 à 19 ans (soit 51,95 cas par million), 5 cas chez les hommes âgés de 20 à 24 ans (soit 35,97 cas par million), 1 cas chez les hommes âgés de 25 à 29 ans (soit 7,48 cas par million) et 6 cas chez les hommes âgés de plus de 30 ans (soit 4,14 cas par million).

Par comparaison, après la 2ème dose, le taux de notification était de 161,38 dans la population masculine âgée de 16 à 19 ans, de 103,31 chez les hommes âgés de 20 à 24 ans, de 83,57 chez les hommes âgés de 25 à 29 ans et de 16,87 chez les hommes âgés de 30 et plus (voir tableau 26). Aucun cas n'a été rapporté après la 3ème dose chez les femmes. Il faut rappeler que dans la moitié des sujets jeunes vaccinés, le recul après la 3ème dose était de 30 jours (59).

Tableau 26. Taux de notification par dose, y compris la dose de rappel, des myocardites par million de doses administrées de Comirnaty, données de pharmacovigilance israéliennes (59).

Pays	Sexe	Tranche d'âge	1ère dose	2ème dose	3ème dose
Israël*	Hommes	12-15 ans	5,21	66,19	0
		16-19 ans	11,79	161,38	51,95
		20-24 ans	21,80	103,31	35,97
		25-29 ans	11,64	83,57	7,48

Pays	Sexe	Tranche d'âge	1ère dose	2ème dose	3ème dose
		≥ 30 ans	5,09	16,87	4,14
	Femmes				
		12 – 15 ans	0	6,16	0
		16 – 19 ans	0	9,01	0
		20 – 24 ans	3,79	24,72	0
		25 – 29 ans	0	4,36	0
		≥ 30 ans	1,41	3,45	0

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

Conclusions sur les données complémentaires sur la tolérance de la vaccination par Spikevax (focus sur les myocardites)

Concernant les données américaines de pharmacovigilance, le risque relatif ajusté (aRRa) de myocardites/péricardites a été calculé pour la population âgée de 12 à 39 ans. **Les données du Vaccine Safety Datalink (VSD) actualisées au 9 octobre montraient chez les sujets âgés de 18 à 39 ans, aussi bien pour Spikevax que pour Comirnaty, un risque accru de myocardites/péricardites dans les 7 jours après la 2ème dose** par rapport aux sujets à 22-42 jours après leur deuxième dose (groupe contrôle). La borne inférieure du RRa était 2,56 après la 2ème dose de Comirnaty et 11,75 après la 2ème dose de Spikevax (mais les intervalles de confiance se chevauchaient). Pour Comirnaty le risque était aussi accru pour les sujets âgés de 12 à 17 ans (pour lesquels c'est le seul vaccin autorisé actuellement aux Etats-Unis). **Les risques de myocardites/péricardites associés aux deux vaccins ont été comparés pour la population âgée de 18 à 39 ans.** Une comparaison directe a été réalisée après appariement sur la tranche d'âge, sexe, groupe ethnique, centre et date de survenue de la myocardite/péricardite. **Le RRa de myocardites pour Spikevax était plus élevé par rapport au même risque pour Comirnaty dans les deux intervalles considérés (7 et 21 jours), après la 2ème dose ou toute dose confondu, en incluant ou pas les cas de péricardite dans l'analyse. Dans les 7 jours après la 2ème dose par Spikevax le RRa de myocardites (péricardites exclues) était de 2,24 (IC à 95% [1,00-5,22]) par rapport au risque par Comirnaty.** Avec Spikevax un excès de 9,7 cas de myocardites dans les 7 jours par million de 2èmes doses était observé dans la même période par rapport à Comirnaty. Il n'y avait pas de différence clinique claire entre les myocardites associées à l'un ou l'autre vaccin dans cette tranche d'âge : la durée de l'hospitalisation n'était pas supérieure à 1 journée dans la majorité des cas et aucun cas n'a été admis aux soins intensifs.

Suite à la décision des agences scandinaves de suspendre ou déconseiller l'administration du vaccin Spikevax chez les sujets jeunes (moins de 18 pour le Danemark et la Norvège, et moins de 30 ans pour la Suède), une **analyse quantitative a été menée par l'ANSM** à partir des cas de myocardites survenus après les vaccins Spikevax ou Comirnaty et notifiés au réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance depuis le début de la campagne vaccinale au 30/09/2021. Les données françaises de pharmacovigilance suggèrent que, dans une population de moins de 30 ans, **Spikevax est potentiellement associé à une fréquence plus élevée de myocardites, en particulier chez les hommes et après la deuxième injection. Sur les**

données analysées, les délais de survenue sont plus courts pour Spikevax que pour Comirnaty.

A ce jour, il n'y a pas d'hypothèse validée pouvant expliquer cette différence. La seule hypothèse évoquée serait la concentration plus élevée d'ARN dans Spikevax sans que l'on puisse la retenir avec certitude.

Les résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie (étude mise en œuvre par le GIS EPI-PHARE), réalisée à partir des données du système national des données de santé (SNDS) qui montrent que la vaccination contre la COVID-19 par les vaccins à ARN messager (Moderna (100µg) et Pfizer-BioNTech) augmente globalement le risque de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination chez les personnes âgées de 12 à 50 ans. L'excès de risque après la seconde dose étant moindre avec le vaccin Comirnaty (27 pour un million de doses chez les hommes de 12-29 ans) comparativement au vaccin Spikevax (100µg) (132 pour un million de doses chez les hommes de 12-29 ans).

Les **données israéliennes** de pharmacovigilance relatives aux taux de notification des myocardites après la dose de rappel avec le vaccin Comirnaty, actualisées au 10 octobre 2021 **montrent que le taux de notification après la dose de rappel était chez les hommes inférieur au taux après la 2ème dose dans toutes les tranches d'âge. Aucun cas n'a été rapporté après la 3ème dose chez les femmes.** Il faut rappeler que pour la moitié des sujets jeunes vaccinés, le recul après la 3ème dose était de 30 jours.

5.4. Effets indésirables (extrait du RCP (8))

Résumé du profil de sécurité

Participants âgés de 18 ans et plus

La sécurité de Spikevax a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase 3, randomisée, contrôlée contre placebo, en avec observateur en aveugle, en cours, menée aux États-Unis et impliquant 30 351 participants âgés de 18 ans et plus, ayant reçu au moins une dose de Spikevax (n = 15 185) ou du placebo (n = 15 166) (NCT04470427). Au moment de la vaccination, l'âge moyen de la population était de 52 ans (extrêmes : 18 à 95) ; 22 831 (75,2 %) des participants avaient entre 18 et 64 ans et 7 520 (24,8 %) des participants avaient 65 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la douleur au site d'injection (92 %), la fatigue (70 %), les céphalées (64,7 %), la myalgie (61,5 %), l'arthralgie (46,4 %), les frissons (45,4 %), les nausées/vomissements (23 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (19,8 %), la fièvre (15,5 %), un gonflement au site d'injection (14,7 %) et la rougeur (10 %). Les effets indésirables étaient habituellement d'intensité légère ou modérée et ont été résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Globalement, une incidence plus élevée de certains effets indésirables a été observée dans les groupes d'âge plus jeunes : l'incidence d'œdème/sensibilité axillaire, de fatigue, de céphalées, de myalgie, d'arthralgie, de frissons, de nausées/vomissements, et de fièvre était plus élevée chez les

adultes âgés de 18 à < 65 ans par rapport à ceux âgés de 65 ans et plus. Les réactions indésirables locales et systémiques ont été plus fréquemment rapportées après la dose 2 qu'après la dose 1.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans

Les données de sécurité de Spikevax chez les adolescents ont été collectées au cours d'une étude clinique de phase 2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec l'observateur en aveugle, en cours, menée aux États-Unis et impliquant 3 762 participants âgés de 12 à 17 ans, ayant reçu au moins une dose de Spikevax (n = 2 486) ou du placebo (n = 1 240) (NCT04649151). Les données démographiques étaient similaires entre les participants qui ont reçu Spikevax et qui ont reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans étaient la douleur au site d'injection (97 %), les céphalées (78 %), la fatigue (75 %), la myalgie (54 %), les frissons (49 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (35%) l'arthralgie (35 %), les nausées/vomissements (29 %), le gonflement au site d'injection (28 %), l'érythème au site d'injection (26 %) et la fièvre (14 %).

Participants de 18 ans et plus (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée avec des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primo-vaccination Spikevax. Dans une phase en ouvert de cette étude, 167 de ces participants ont reçu une dose de rappel unique (0,25 ml, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose de la primo-vaccination. Les effets indésirables apparus pour la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) sont similaires à ceux observés après la deuxième dose de la primo-vaccination.

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.

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est fondé sur les données générées dans une étude clinique contrôlée par placebo, menée auprès de 30 351 adultes âgés de ≥ 18 ans, une autre étude clinique contrôlée par placebo, menée auprès de 3 726 participants âgés de 12 à 17 ans, et l'expérience post-commercialisation.

Les effets indésirables signalés sont énumérés selon les conventions de fréquences suivantes :

- 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).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité (tableau 27).

Tableau 27. Effets indésirables observés au cours des études cliniques de Spikevax 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 (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 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*				
Affections du système immunitaire					Anaphylaxie Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Céphalées		Vertiges	Paralysie faciale périphérique aiguë** Hypoesthésie	
Affections cardiaques					Myocardite Péricardite
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée			
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie Arthralgie				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection Fatigue Frissons Pyrexie Gonflement au site d'injection	Érythème au site d'injection Urticaire au site d'injection Rash au site d'injection Réaction retardée au site d'injection	Prurit au site d'injection	Gonflement du visage***	

* La lymphadénopathie a été enregistrée en tant que lymphadénopathie axillaire du même côté que le site d'injection. D'autres ganglions lymphatiques (par exemple, cervicaux, supraclaviculaires) ont été affectés dans certains cas.

** Tout au long de la période suivi de la sécurité, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie faciale de Bell) a été signalée par trois participants du groupe recevant Spikevax et par un participant recevant le placebo. La survenue chez les participants du groupe recevant le vaccin était de 22 jours, 28 jours et 32 jours après la seconde dose.

*** Deux événements indésirables graves de gonflement du visage ont été observés chez des personnes vaccinées présentant des antécédents d'injection d'agents de comblement cosmétiques. La survenue du gonflement a été signalée 1 et 2 jours après la vaccination, respectivement.

6. 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 12-17 ans (alors que la demande du laboratoire repose sur une variation de l'AMM pour une dose de rappel chez les sujets âgés de 12 ans et plus) 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. Les données de tolérance à plus long terme sont également absentes.

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.

7. Etudes et développement en cours

7.1. Etudes en cours ou à venir

L'évaluation d'une dose de rappel par Spikevax a été réalisée dans différentes sous-populations et avec des vaccins contenant l'ARNm codant pour la protéine Spike de différentes souches du virus SARS-CoV-2 et à des dosages différents. L'étude de phase 2 qui a fait l'objet du dépôt de la part du laboratoire pour la demande d'une variation de l'AMM constitue une sous-population d'un plus large essai, dont les sous-populations sont recrutées d'une part parmi les sujets ayant participé à l'étude de phase 2 environ 6 après l'administration de la seconde dose de Spikevax (50 ou 100 µg), et d'autre part chez des sujets ayant été inclus lors de la phase 3.

En particulier, l'étude de phase 2/3 mRNA-1273-P205, actuellement en cours, évalue la tolérance et l'immunogénicité d'une dose de rappel par un vaccin Spikevax contenant l'ARNm codant pour la protéine Spike des variants dans des sous-populations de sujets ayant participé à l'essai de phase 3 COVE. Pour l'étude mRNA-1273-P205, 60 sujets ont été randomisés parmi 14 711 participants : 20 ont reçu un rappel d'un vaccin mRNA-1273-351 (adapté au variant Bêta) à 50 µg, 20 sujets ont reçu un rappel d'un vaccin mRNA-1273-351 à 20 µg et 20 sujets ont reçu un rappel d'un vaccin mRNA-1273-211 à 50 µg, ce dernier contenant avec un rapport de 1 : 1 le vaccin dirigé contre la souche historique et le vaccin dirigé contre le variant Bêta. Les résultats d'une analyse exploratoire à 1 mois de l'administration de la dose de rappel menée sur ces 60 sujets et sur 20 sujets de l'étude P201 B ont été publiés. Tous les vaccins administrés en rappel ont montré des profils de tolérance satisfaisants. Tous induisent une augmentation des titres en anticorps neutralisants dirigés contre la souche historique à des niveaux supérieurs au pic mesuré à un mois de la primovaccination. Cette augmentation est significative pour le rappel par mRNA-1273 et le rappel recombinant mRNA-1273-211. Tous les vaccins utilisés pour le rappel augmentent les titres en anticorps neutralisants dirigés contre les principaux variants, dont le variant Delta, à des niveaux comparables à ceux observés contre la souche historique en primovaccination (15).

De la même manière, les données complémentaires de l'étude DMID 21-0012 transmises par le laboratoire et évaluant l'immunogénicité et la tolérance d'un rappel par Spikevax (au dosage de 100 µg) chez des sujets ayant reçu une primovaccination par différents vaccins, sont issues d'un essai clinique de phase 1/2 en ouvert qui analyse différents schémas de vaccination hétérologue pour la dose de rappel administré à au moins 12 semaines de la primovaccination (NCT04889209). Les alternatives pour la dose de rappel incluent le vaccin Spikevax contre la souche historique (mRNA-1273) au dosage 50 ou 100 µg, le vaccin Spikevax mRNA-1273-211 (contenant avec un rapport de 1 : 1 le vaccin dirigé contre la souche historique et le vaccin dirigé contre le variant Bêta), le vaccin Comirnaty et le vaccin Ad26.CoV2.S de Janssen. L'étude porte sur 950 sujets adultes et est actuellement menée dans 12 centres aux Etats-Unis.

Des résultats préliminaires de cet essai ont été publiés en *preprint* (72). Cette analyse portait sur 458 sujets : outre les 154 qui ont reçu un rappel par Spikevax au dosage de 10 µg (dont données ont été présentées auparavant dans ce rapport), 150 sujets ont reçu une dose de rappel par Ad26.CoV2.S (vaccin de Janssen) et 153 sujets une dose de rappel par Comirnaty. Chacun de ces groupes était repartis en 3 sous-groupes selon le vaccin, parmi les 3, reçu en primovaccination. Tous les sujets ayant reçu Spikevax en primovaccination avaient des taux détectables en anticorps neutralisants, alors que 15,8% des sujets ayant reçu Ad26.CoV2.S (vaccin de Janssen) en primovaccination et 3,3% des sujets ayant reçu Comirnaty n'avaient plus d'activité neutralisante. Les titres

étaient environ 3 fois plus bas chez les primo-vaccinés par Comirnaty et 8 fois plus bas chez les primo-vaccinés par Ad26.CoV2.S (vaccin de Janssen) par rapport aux primo-vaccinés par Spikevax. Cet ordre décroissant dans les titres en anticorps neutralisants était retrouvé aussi à J15 de la dose de rappel, avec les titres les plus élevés chez les primo-vaccinés par Spikevax, suivi par Ad26.CoV2.S (vaccin de Janssen) et Comirnaty, indépendamment du vaccin reçu en rappel (72).

La MGT en anticorps neutralisants à J15 de la dose de rappel était augmentée d'un facteur entre 4 et 21 pour les schémas homologues (avec l'augmentation la plus marquée pour Comirnaty) et d'un facteur entre 6 et 76 pour les schémas hétérologues. La combinaison Spikevax-Janssen ayant l'augmentation la plus faible, alors que le schéma inverse donnait l'augmentation la plus marquée.

L'immunogénicité dirigée contre les variants Bêta et Delta pour le moment a été mesurée uniquement dans le groupe ayant reçu un rappel par Spikevax : les titres mesurés avant l'administration d'une dose de rappel étaient plus faibles comparativement aux titres mesurés contre la souche historique et l'augmentation d'un facteur 4 des titres contre ces deux variants était observée chez la plupart des sujets.

La réactogénicité associée à la dose de rappel était comparable à celle observée à la primovaccination (72).

Une analyse complémentaire sur un échantillon randomisé issu de la population de l'essai de phase 3 COVE (1010 sujets sélectionnés dans le groupe « vaccin » et 137 dans le groupe placebo) a permis de mesurer l'association entre réponse sérologique à J29 et J57 et efficacité vaccinale de Spikevax mesurée à J126 et J100 respectivement. La réponse sérologique mesurée aux deux dates de point était inversement associée au risque de Covid-19. Ces résultats semblent donc suggérer le pouvoir prédictif des données d'immunogénicité en ce qui concerne les résultats d'efficacité vaccinale (73).

8. Recommandations internationales

Le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech est le premier vaccin contre le SARS-CoV-2 ayant obtenu une variation de son AMM relative à une dose de rappel auprès des autorités de santé américaines et européennes (74).

Le vaccin Spikevax a également obtenu le 20 octobre par la FDA une variation de son AMM permettant l'administration d'une dose de rappel (75). L'EMA a également octroyé le 25 octobre une variation de l'AMM de ce vaccin permettant l'administration d'une dose de rappel (9).

Au Royaume-Uni, une recommandation de revaccination a été émise par le JCVI (76) visant notamment 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).

Les CDC aux États-Unis recommandent l'administration d'une dose de rappel avec les vaccins de Pfizer-BioNTech ou de Moderna pour les personnes âgées de 65 ans et plus, de 18 ans et plus qui ont des comorbidités ou qui vivent dans un établissement de long séjour ainsi que les personnes qui travaillent ou vivent dans un établissement à haut risque. L'intervalle pour le rappel est de 6 mois ou plus de la primovaccination (77).

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 le *Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization* de l'Organisation mondiale de la Santé dans son avis du 10 août (78) ne préconisait 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. Lors du meeting du 4-7 octobre le SAGE a recommandé (79) une 3^{ème} dose chez les sujets modérément ou sévèrement immunodéprimés, 1 à 3 mois de la primovaccination, compte tenu de leur risque élevé de développer une forme sévère de la Covid-19. Il a ainsi recommandé une 3^{ème} dose pour les vaccins Sinovac et Sinopharm pour les personnes âgées de 60 ans et plus, 3-6 mois de la primovaccination.

Tableau 28. 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) (80)	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) (81)	1er octobre	> 65 ans	Professionnel de santé	Résidents en institutions	+	Vaccinés par Covid-19 Janssen	Comirnaty ou Spikevax	
Etats Unis (FDA, CDC) (74, 75, 82)	22 septembre 20 octobre (pour Spikevax et Janssen)	> 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 ou Spikevax ou Janssen Possibilité de schéma hétérologue	6 mois 2 mois (Janssen)
Canada (Comité consultatif national de l'immunisation) (83)	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) (84)				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) (85)	27 septembre	> 80 ans		> 65 ans résidents en institutions			Comirnaty ou Spikevax	6 mois
Israël (Ministry of Health) (86)	30 juillet	> 16 ans				+	Comirnaty	> 5 mois
Italie (Ministère de la santé) (87)	20 septembre	> 80 ans	Professionnel de santé	Résidents en institutions			Comirnaty ou Spikevax	6 mois
Royaume Uni (NHS, PHE) (76, 88)	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) (89)	28 septembre	≥ 80ans		Résidents en institutions et ayant des soins à domicile			Comirnaty ou Spikevax	6 mois
Allemagne (STIKO) (90)	18 octobre	≥ 70 ans	Professionnels de soins	Résidents en institutions et ayant des soins à domicile	Sujets à risque de Covid sévère		Comirnaty Ou Spikevax	6 mois
Australia (ATAGI) (91)	27 octobre	≥ 50 ans	Professions à risque (non spécifié)	Résidents en institutions et ayant des soins à domicile	Sujets ≥ 18 ans à haut risque de COVID sévère Aborigènes du Détroit de Torrès	Oui, mais en commençant par les catégories prioritaires (âge et facteurs de risque)	Comirnaty ou Vaxzevria	6 mois

Suisse (Swissmedic) (92)	26 octobre				Sujets à risque de formes graves de Covid-19		Comirnaty ou Spikevax	6 mois
Norvège (Norwegian Institute of Public Health – NIPH) (93)	5 octobre	≥ 65 ans (en commençant par la tranche d'âge ≥ 85 ans)		Résidents en institution				6 mois

9. Recommandations vaccinales

La présente recommandation s'inscrit dans le cadre d'une variation de l'AMM du vaccin à ARNm SPIKEVAX® développé par le laboratoire Moderna (concernant l'administration d'une dose de rappel de 50 µg) et vise donc à préciser la place du vaccin Spikevax dans la campagne de rappel en cours, au vu des données épidémiologiques, immunologiques, d'efficacité vaccinale en vie réelle et de tolérance en population générale.

Cette recommandation aborde notamment 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 ou plusieurs doses de vaccin supplémentaires qui doivent être administrées aux personnes immunodéprimées, non ou mauvaises répondeuses à la vaccination, ainsi que cela est recommandé par le COSV et la HAS⁴⁰ avant d'envisager d'autres thérapeutiques préventives. La démarche préventive globale de ces populations particulières sera abordée dans des recommandations ultérieures.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

Les nouvelles données qui étayent l'intérêt d'une injection de rappel dans la stratégie vaccinale contre la Covid :

- 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** (efficacité entre 30 et 80 %) 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 primovaccination soit essentiellement observée chez les plus âgés, certaines études rapportent qu'elle est constatée **dans tous les groupes d'âge (à partir de 18 ans)**. Au vu 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**.
- Des **données complémentaires sur la cinétique virale du variant Delta chez des personnes primovaccinées** indiquant que, si la charge virale chez les vaccinés apparaît plus basse au pic, la différence s'estompe dans le temps, depuis la primovaccination⁴¹.

⁴⁰ 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-casirivimabimdevimab-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 immunodéprimés, 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 »

⁴¹ Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzl 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>

- Même si la **primovaccination apparaît efficace contre la transmission de l'infection par variant Delta** (mesurée en termes de taux d'infections secondaires)^{42 43}, **cette protection semble se réduire avec le temps**⁹.
- Les résultats des études comparant l'efficacité vaccinale de la primovaccination entre les vaccins Spikevax et Comirnaty sont discordants^{44 45 46 47 48 49 50 51 52.53}. Bien que plusieurs d'entre elles aient mis en évidence une efficacité vaccinale supérieure pour Spikevax par rapport à Comirnaty^{11.12 13.14.17.18 19}, **il n'est pas possible de conclure formellement à ce stade à une supériorité de Spikevax par rapport à Comirnaty**.
- **Les données israéliennes d'efficacité observée en vie réelle**⁵⁴ **concernant une dose de rappel du vaccin Comirnaty actualisées au 12 octobre** montrent qu'une 3ème dose est efficace pour réduire à la fois la transmission et la maladie grave chez les sujets âgés de plus de 16 ans et confirment l'efficacité chez les sujets âgés de 60 ans et plus après un suivi plus long. Une autre étude israélienne⁸ a montré que 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 sans dose de rappel, suggérant qu'un rappel diminuerait aussi probablement la contagiosité des personnes développant une infection par le variant Delta du SARS-CoV-2.

⁴² Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, et al. The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant transmission [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.28.21264260>

⁴³ de Gier B, Andeweg S, Backer JA, Hahné SJ, van den Hof S, de Melker HE, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission to household contacts during dominance of Delta variant (B.1.617.2), august-september 2021, the Netherlands [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.14.21264959>

⁴⁴ Groupement d'intérêt scientifique Epi-Phare, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Estimation de l'impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus sur le risque de formes graves de Covid-19 en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) : actualisation jusqu'au 20 juillet 2021. Saint-Denis: Epi-Phare; 2021. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/10/epi-phare_rapport_vaccination_reduction-des-risques_75ans-et-plus.pdf

⁴⁵ Groupement d'intérêt scientifique Epi-Phare, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Estimation de l'impact de la vaccination sur le risque de formes graves de Covid-19 chez les personnes de 50 à 74 ans en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). Saint-Denis: Epi-Phare; 2021.

https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/10/epi-phare_rapport_vaccination_covid_reduction_risques_50_74ans.pdf

⁴⁶ Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, Bauer UE, Kumar J, Hoen R, et al. COVID-19 vaccine effectiveness by product and timing in New York State [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.08.21264595>

⁴⁷ 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>

⁴⁸ 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>

⁴⁹ 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>

⁵⁰ Puranik A, Lenehan 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>

⁵¹ 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>

⁵² 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>

⁵³ 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>

⁵⁴ Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Alroy-Preis S, et al. Protection across age groups of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.07.21264626>

- Les **données israéliennes de pharmacovigilance relatives aux taux de notification des myocardites après la dose de rappel** avec le vaccin Comirnaty, actualisées au 10 octobre 2021, montrant chez les hommes un taux de notification après la dose de rappel inférieur au taux après la 2ème dose dans toutes les tranches d'âge. Aucun cas n'a été rapporté après la 3ème dose chez les femmes⁵⁵.

Considérations sur la place spécifique du vaccin Spikevax dans la campagne de rappel, au regard de la demande du laboratoire Moderna.

- L'EMA a délivré une **variation à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle** quant à « *l'administration d'une dose de rappel (3ème dose à 50 µg) de Spikevax, injectée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la seconde dose, chez les personnes âgées de 18 ans et plus* »⁵⁶. L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalles réguliers jusqu'à la fin de l'étude pivotale et de l'analyse de ses résultats. Il est à noter que ce vaccin avait obtenu pour la primovaccination une AMM conditionnelle pour le dosage de 100 µg.
- **Les données d'immunobridging**⁵⁷ fournies par le laboratoire qui comparent la réponse immunitaire observée 1 mois après l'administration d'un rappel (à 6 mois de la primovaccination) **par le vaccin Spikevax à 50 µg** chez des sujets de plus de 18 ans issus de l'étude P201 partie A (étude de phase 2 ayant évalué l'efficacité vaccinale de Spikevax en primovaccination), à la réponse observée chez les primo-vaccinés issus de l'essai de phase 3 P301, 1 mois après l'administration de la seconde dose. L'analyse des données du laboratoire a reposé uniquement sur ces données, aucune donnée clinique n'étant disponible sur l'efficacité de la dose de rappel sur les formes graves/sur la mortalité, ni sur l'infection ou la transmission virale.

Les résultats montrent que :

- La **réponse humorale mesurée par le rapport des MGT du groupe « dose de rappel » (P201 B) par rapport au groupe « contrôle » (P301) était de 1,7 et donc non-inférieure après une dose de rappel. La dose de rappel augmentait les titres d'anticorps neutralisants quel que soit le dosage administré à la primovaccination (50 ou 100 µg).**
- Concernant **la différence entre les 2 groupes des pourcentages de sujets ayant eu une séroconversion** (définie comme une augmentation d'au moins un facteur 4 des titres en anticorps neutralisants par rapport à la *baseline*), **la non-infériorité de la dose de rappel** par rapport au groupe contrôle **n'a pas été satisfaite**. Le pourcentage de sujets ayant eu une séroconversion était de 90,1 % (IC à 95 % [86,1-93,3]) dans le groupe « dose de rappel » et de 98,4 % (IC à 95 % [97,4-99,1]) dans le groupe « contrôle ». Une analyse post-hoc a montré que les participants ayant des titres en anticorps neutralisants plus faibles avant la dose de rappel avaient une probabilité plus grande d'obtenir une augmentation des titres d'anticorps neutralisants par un facteur 4 comparativement aux sujets ayant des titres plus élevés avant la dose de rappel. Le laboratoire indique que l'augmentation du niveau des titres

⁵⁵ Ministry of Health. Booster protection across ages - data from Israel. Jerusalem: MoH; 2021. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-october-14-15-2021-meeting-announcement#event-information>

⁵⁶ European Medicines Agency. Spikevax: EMA recommendation on booster, 25 October 2021 [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/spikevax-ema-recommendation-booster>

⁵⁷ 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.

d'anticorps neutralisants après la dose de rappel peut être influencée par leur niveau à la *baseline*.

- Les données complémentaires fournies par le laboratoire comparant la **réponse immunitaire dirigée contre le variant Delta à celle contre la souche historique**, ont montré une MGT en anticorps neutralisants plus faible mais dont l'**augmentation entre J1 et J29 était comparable**, quel que soit l'âge des sujets (tranche 18-64 ou ≥ 65 ans).

Cependant, il est à noter que plusieurs limites dans la méthodologie de cette étude ont été identifiées, notamment :

- Le choix du groupe « contrôle » issu d'une autre étude (P301) non comparable à la population de l'étude P201 partie B pour la répartition de variables, telles que le sexe, l'âge, l'ethnicité et l'IMC. De plus, aucun ajustement ni appariement n'a été réalisé sur ces variables.
 - Les motivations du choix du dosage pour le rappel (50 μ g), qui n'apparaissent pas suffisamment étayées.
 - L'absence d'une comparaison avec un groupe « contrôle » pour la réponse humorale dirigée contre le variant Delta.
- Les **données complémentaires d'immunogénicité de l'étude de phase 1/2 DMID 21-0012 évaluant différents schémas hétérologues pour le rappel**. Ces données montrent qu'un rappel à 100 μ g (administré à 12-20 semaines après la primovaccination) induit une augmentation de la MGT en anticorps neutralisants, mesurés à 15 jours de la dose de rappel, quel que soit le vaccin administré en primovaccination, Spikevax, Comirnaty ou Janssen. Le taux était lié à la MGT en pré-rappel (plus élevée dans le groupe Spikevax que dans les groupes Janssen ou Comirnaty). **Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait des faibles effectifs pour lesquels ces analyses ont été menées**. Il faut noter que le laboratoire n'a pas fourni le rationnel du choix du dosage, qui ne correspond pas à celui pour lequel la variation de l'AMM a été octroyée. Par ailleurs, l'essai clinique dont les résultats ont été présentés prévoit d'autres schémas hétérologues, dont un avec un dosage à 50 μ g (données non fournies par le laboratoire)⁵⁸.
 - Les **données de tolérance obtenues dans l'étude P201 B qui a porté sur 344 sujets ayant reçu une dose de rappel de Spikevax à 50 μ g et l'étude DMID 21-0012 sur 154 sujets ayant reçu une dose de rappel à 100 μ g** (plusieurs schémas hétérologues). Ces données montrent un profil de tolérance du vaccin Spikevax globalement satisfaisant, généralement similaire à celui observé après l'administration de la 2^{ème} dose :
 - Les participants ayant reçu une dose de rappel de Spikevax ont signalé moins de manifestations locales que les participants aux essais cliniques P201 A et P301 (primovaccination) pour toutes les manifestations locales sollicitées autres que la lymphadénopathie.
 - Les cas de fièvre et de nausées ou de vomissements ont été moins fréquemment signalés après la dose de rappel qu'après la deuxième dose.
 - Pour l'essai clinique évaluant la tolérance de la dose de rappel selon un schéma hétérologue, les participants précédemment vaccinés avec une dose du vaccin AD26.COVS (vaccin de Janssen) ont généralement signalé moins de manifestations locales et d'événements indésirables que ceux ayant bénéficié d'un schéma homologue.

⁵⁸ Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Heterologous SARS-CoV-2 booster vaccinations: preliminary report [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.10.21264827>

Cependant, il est important de souligner que les deux essais cliniques ont été menés sur un petit nombre de participants, ce qui ne permet pas de mettre en évidence des événements indésirables rares.

- **Les données françaises de pharmacovigilance à date**⁵⁹ relatives à la primovaccination par Spikevax (100 µg) en post-utilisation, montrent différents signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance et 3 signaux confirmés, pour l'hypertension artérielle, les réactions retardées (réactions locales douloureuses, érythémateuses, prurigineuses au site d'injection) et **les myocardites/péricardites. Ces dernières sont survenues 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 Spikevax, et généralement dans les 7 jours après la vaccination toute dose confondue. Les résultats d'une analyse comparative des cas de myocardites survenus après les vaccins Spikevax ou Comirnaty⁶⁰ suggèrent que, dans une population de moins de 30 ans, **Spikevax pourrait être associé à une fréquence plus élevée de myocardites, en particulier chez les hommes et après la deuxième injection.** Sur les données analysées, les délais de survenue sont plus courts pour Spikevax que pour Comirnaty. A ce jour, il n'y a pas d'hypothèse validée pouvant expliquer cette différence ; la seule hypothèse évoquée serait la concentration plus élevée d'ARNm dans Spikevax sans que l'on puisse la retenir avec certitude.
- **Les données françaises de pharmacovigilance sur la troisième dose (D3 ou rappel) à 100 µg**, ne montrent pas de signal particulier, le recul est toutefois très limité avec 41 924 troisièmes doses (dose 3/dose de rappel) administrées à la date du 30 septembre 2021²⁷.
- **Les résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie** (étude mise en œuvre par le GIS EPI-PHARE)⁶¹, réalisée à partir des données du système national des données de santé (SNDS) qui montrent que la vaccination contre la Covid-19 par les vaccins à ARN messager (Spikevax (100 µg) et Comirnaty) augmente globalement le risque de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination chez les personnes âgées de 12 à 50 ans. L'association de risque de myocardite apparaît plus marquée chez les hommes de moins de 30 ans en particulier au décours de la deuxième dose de Spikevax⁶². L'excès de risque après la seconde dose est moindre avec le vaccin Comirnaty (27 cas pour un million de doses chez les hommes de 12-29 ans) comparativement au vaccin Spikevax (100 µg) (132 pour un million de doses chez les hommes de 12-29 ans). L'évolution clinique des cas de myocardite et de péricardite apparaît généralement favorable avec une durée de séjours de l'ordre de 2 à 4 jours en moyenne, aucun décès n'a été rapporté chez les personnes vaccinées hospitalisées pour une myocardite ou une péricardite.
- **Les données de pharmacovigilance américaines issues du Vaccine Safety Datalink (VSD) actualisées au 9 octobre**⁶³ montrent chez les sujets âgés de 18 à 39 ans, aussi bien pour Spikevax que pour Comirnaty, un risque accru de myocardites/péricardites dans les 7

⁵⁹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins COVID-19. Données du 01/10/2021 au 14/10/2021. Saint-Denis: ANSM; 2021. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/22/20211021-vaccins-covid-19-fiche-de-synthese-vf.pdf>

⁶⁰ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA. Rapport d'expertise mensuel situations spécifiques n°1. CRPV de Lille, CRPV de Besançon. Saint-Denis: ANSM; 2021. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/29/20211021-covid-19-vaccins-moderna-focus-1.pdf>

⁶¹ Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. Etude à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/>

⁶² Dans les 7 jours suivant la vaccination : Spikevax, 2^{ème} dose : Odds -Ratio (OR) 79,8 ; intervalle de confiance à 95% [29,8-213,4] , Comirnaty 2^{ème} dose Odds -Ratio (OR) 10,9 ; intervalle de confiance à 95% [7,6-15,8]

⁶³ Kaiser Permanente Vaccine Study Center, Klein N. Myocarditis analyses in the Vaccine Safety Datalink: rapid cycle analyses and "head-to-head" product comparisons [En ligne] 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/08-COVID-Klein-508.pdf>

jours après la 2ème dose et un RRa de myocardites par Spikevax pour la population âgée de 18 à 39 ans significativement plus élevé par rapport au même risque par Comirnaty dans les deux intervalles considérés (7 et 21 jours), après la 2ème dose ou toute dose confondue, en incluant ou pas les cas de péricardite dans l'analyse. Dans les 7 jours après la 2ème dose par Spikevax le RRa de myocardites (péricardites exclues) était de **2,24 (IC à 95% [1,00-5,22]) par rapport au risque par Comirnaty.** Avec Spikevax un excès de 9,7 cas de myocardites dans les 7 jours par million de 2èmes doses était observé dans la même période par rapport à Comirnaty. Il n'y avait pas de différence clinique claire entre les myocardites associées à l'un ou l'autre vaccin dans cette tranche d'âge : la durée de l'hospitalisation n'était pas supérieure à 1 journée dans la majorité des cas et aucun cas n'a été admis en soins intensifs.

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

Pour rappel, le ministère avait annoncé le lancement d'une campagne de rappel à partir du 1er septembre pour 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, et les personnes immunodéprimées.

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.** Dans le cadre de l'obtention de l'extension d'indication du vaccin Comirnaty⁴, **la HAS a recommandé d'étendre l'administration d'un rappel aux professionnels du secteur de la santé, du secteur médico-social (y compris à l'ensemble des professionnels du transport sanitaire) ainsi que chez les personnes de l'entourage des immunodéprimés (stratégie de *cocooning*) uniquement chez les adultes âgés de plus de 18 ans.**

La HAS avait par ailleurs considéré que compte tenu de la situation sanitaire et des données encore limitées sur les conséquences d'un déclin de l'efficacité au cours du temps chez les jeunes adultes et sur l'effet d'un rappel sur la transmission, il n'y avait pas lieu pour le moment de modifier les recommandations de la HAS quant à la pertinence d'un rappel en population générale, même s'il est possible que celui-ci soit nécessaire ultérieurement.

Pour rappel, la HAS a également recommandé 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.**

L'ensemble des données cliniques et observées en vie réelle à date montrent qu'une injection de rappel du vaccin Spikevax à la dose de 50 µg effectuée 6 mois après la primovaccination induit une réponse immunitaire satisfaisante chez des personnes âgées de 18 ans et plus. Bien que le recul soit limité, les études réalisées, indiquent que cette troisième dose est globalement bien tolérée.

Si les données israéliennes recueillies en vie réelle pour la dose de rappel du vaccin Comirnaty semblent rassurantes, il convient toutefois de souligner que les analyses qui viennent d'être menées

par l'ANSM et l'Assurance maladie dans le cadre de l'étude Epi-PHARE⁶⁴ à partir des données du SNDS, ont récemment confirmé l'existence d'un risque de myocardite (et de péricardite) dans les 7 jours suivant la vaccination avec les vaccins à ARNm en France chez des personnes âgées de 12 à 50 ans et en particulier chez les personnes de moins de 30 ans. Ces données montrent que l'excès de cas pour un million de doses apparaît environ 5 fois moindre pour le vaccin Comirnaty comparativement au vaccin Spikevax⁶⁵ (100 µg) chez les 12-29 ans (tranche d'âge pour laquelle l'excès de cas par million est le plus élevé). Ces résultats sont concordants avec ceux issus des données américaines.

En revanche, plusieurs études conduites en conditions réelles d'utilisation^{11,12,13 14} tendent à montrer une efficacité vaccinale supérieure pour Spikevax (100 µg) par rapport à Comirnaty, confortant l'intérêt de ce vaccin chez les patients à risque de forme grave de Covid-19.

Ainsi, les deux vaccins ARNm présentent-ils une très bonne efficacité et des risques rares et résolutifs, mais avec une fréquence plus faible des risques pour le vaccin Comirnaty, et une efficacité un peu meilleure pour le vaccin Spikevax (100 µg).

C'est pourquoi, dans l'attente de données complémentaires sur le risque de myocardites et des conclusions du PRAC attendues dans les prochaines semaines et compte tenu de l'insuffisance de recul sur le risque de myocardites avec le vaccin Spikevax utilisé en demi-dose pour le rappel (50 µg) en raison des effectifs limités inclus dans les essais, la HAS recommande, pour la population âgée de moins de 30 ans et dès lors qu'il est disponible, le recours au vaccin Comirnaty qu'il s'agisse du schéma de primovaccination ou du rappel.

A l'inverse, la HAS recommande que le vaccin Spikevax, dont l'efficacité vaccinale paraît un peu meilleure, puisse être utilisé en primovaccination (en dose complète de 100 µg) et pour l'administration d'une dose de rappel en demi-dose (50 µg) chez les sujets âgés de 30 ans et plus, en particulier chez les personnes à risque de forme grave de Covid-19 conformément à la stratégie vaccinale recommandée (en primovaccination et pour le rappel vaccinal⁶⁶).

Ainsi que cela a été rappelé en début de ce document, la HAS précisera ultérieurement la démarche préventive globale des populations sévèrement immunodéprimées à très haut risque de forme sévère de COVID-19⁶⁷ pour lesquelles, a déjà été recommandée l'administration d'une troisième dose plus précocement⁷ voire d'une quatrième dose pour les non-répondeurs aux précédentes injections, cette dose devant être distinguée d'une dose de rappel à 6 mois. En particulier, la pertinence d'une

⁶⁴ Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messenger et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. Etude à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/>

⁶⁵ L'OR_{2eme dose} était ainsi de 79,8 [29,8-213,4] avec le vaccin Spikevax versus 10,9 [7,6-15,8] pour le vaccin Comirnaty pour la tranche d'âge de 12-29 ans dans l'étude réalisée par Epi-Phare.

⁶⁶ Pour mémoire, la stratégie de vaccination pour le rappel cible les personnes à risque de décès et de formes graves de Covid-19, les professionnels du secteur de la santé et du médico-social (y compris à l'ensemble des professionnels du transport sanitaire), ainsi que les personnes de l'entourage des immunodéprimés (stratégie de *cocooning*)

⁶⁷ Cf définition de l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- Receveurs de greffes d'organes solides
- Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
- Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (Chimeric antigen receptor T cell) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques
- Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (Bruton Tyrosine Kinase) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophenolate mofetil
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif

recommandation préférentielle d'un des deux vaccins à ARNm actuellement disponibles pour les moins de 30 ans dans cette population particulière sera prochainement évaluée.

La HAS rappelle 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 considère que, bien que le laboratoire ait fourni des données sur des schéma hétérologues avec Spikevax administré uniquement au dosage de 100 µg et que ces analyses portent sur des faibles effectifs, **Spikevax peut être utilisé en rappel avec la dose de 50 µg chez des sujets, âgés de 30 ans ou plus (cf supra), primo-vaccinés avec d'autres vaccins.**

La HAS rappelle par ailleurs que des études évaluant différentes stratégies de rappel en population générale avec des schéma hétérologues, y compris avec d'autres plateformes vaccinales que les ARNm ou les vecteurs viraux, sont en cours et viendront apporter de nouvelles données prochainement.

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 80 ans et plus, chez qui la couverture vaccinale complète est encore insuffisante (84,6 % au 26/10/2021) 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 à nouveau, au-delà des considérations éthiques⁶⁸, l'intérêt épidémiologique à utiliser la vaccination pour contrôler l'épidémie au niveau européen et au niveau mondial, y compris pour l'épidémiologie en France.

La HAS rappelle par ailleurs, l'existence de la liste de contre-indications mentionnées à l'annexe 2 du décret n°2021-1059 du 7 août 2021⁶⁹ 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 les études en cours devront être poursuivies afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée de tous nouveaux résultats, notamment ceux des études mises en place dans le cadre

⁶⁸ 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

⁶⁹ Décret n° 2021-1059 du 7 août 2021 modifiant le décret n° 2021-699 du 1^{er} juin 2021 prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire

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.

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 ainsi que des données épidémiologiques et de pharmacovigilance.

10. 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 (94) 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 (95).

Table des figures

Figure 1. Taux d'incidence pour 100 000 habitants par semaine glissante du 01/09/2020 au 26/10/2021	19
Figure 2. Taux de nouvelles hospitalisations pour 100 000 habitants par semaine glissante du 01/09/2020 au 25/10/2021	19
Figure 3. Taux d'admissions en soins critiques pour 100 000 habitants par semaine glissante du 01/09/2020 au 25/10/2021	20
Figure 4. Taux de nouveaux décès pour 100 000 habitants par semaine glissante du 01/09/2020 au 25/10/2021	20
Figure 5. 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 26 octobre 2021).....	21
Figure 6. Pourcentage de Couverture vaccinale (CV) pour un schéma complet.....	21
Figure 7. Couvertures vaccinales par classes d'âges en France au 26 octobre 2021 (en %)	22

Table des tableaux

Tableau 1. Répartition du nombre de personnes ayant reçu un schéma de vaccination complète selon la tranche d'âge.....	30
Tableau 2. Nombre total de cas déclarés rapportés au nombre de vaccinations complètes.....	31
Tableau 3. Essais cliniques réalisés dans le cadre de l'évaluation d'une dose de rappel par le vaccin Spikevax.	42
Tableau 4. Sous-populations de l'étude MRNA-P201 partie B.	44
Tableau 5. Caractéristiques des sujets dans les 2 sous-groupes de randomisation (dosage de la primovaccination à 50 et à 100 µg) et dans toute la sous-population d'analyse sur l'immunogénicité.	46
Tableau 6. Caractéristiques des sous-populations d'immunogénicité pour l'analyse per-protocole (groupe « dose de rappel » et groupe contrôle).	47
Tableau 7. Moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants à J1 (pré-rappel) et à J29 après la 3ème dose dans la population P201 B, tout dosage à la primovaccination confondu et par dosage à la primovaccination (50 et 100 µg).	49
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 dans le groupe contrôle.....	50
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 dans le groupe P201 partie B, comparativement à 1 mois après la seconde dose dans le groupe contrôle P301	51
Tableau 10. Moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants contre la souche Delta dans l'étude P201 B à J1 (pré-rappel) et à J29 de la dose de rappel et pourcentage de réponse sérologique	52

Tableau 11. Moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants contre la souche Delta dans l'étude P201 B à J1 (pré-rappel) et à J29 de la dose de rappel et pourcentage de réponse sérologique par tranche d'âge	53
Tableau 12. Principales caractéristiques démographiques des sujets ayant reçu l'administration d'une dose additionnelle de 100 µg du vaccin Spikevax 12 semaines après la primovaccination (étude DMID 21-0012).	54
Tableau 13. Moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants dans l'étude DMID 21-0012 à J1 (pré-rappel) et à J15 de la dose de rappel et pourcentage de réponse sérologique	55
Tableau 14. Temps écoulé entre la deuxième dose de Spikevax et la dose de rappel pour les participants à l'essai clinique mRNA-1273-P201 B.....	58
Tableau 15. Manifestations locales sollicitées rapportés dans les 7 jours après l'administration d'une 3ème dose de Spikevax (étude mRNA-1273-201 B)	58
Tableau 16. Manifestations locales sollicitées rapportés dans les 7 jours après l'administration d'une 3ème dose de Spikevax 100 µg (étude DMID 21-0012)	60
Tableau 17. Événements indésirables systémiques sollicités rapportés dans les 7 jours après l'administration d'une 3ème dose de Spikevax (étude mRNA-1273-201 B).....	61
Tableau 18. Événements indésirables systémiques sollicités rapportés dans les 7 jours après l'administration d'une 3ème dose de Spikevax (étude DMID 21-0012).....	63
Tableau 19. Événements indésirables liés à la vaccination, rapportés entre l'administration de la 3ème dose jusqu'à 28 jours après la 3ème dose du vaccin Spikevax (étude mRNA-1273-201 B)	65
Tableau 20. Événements indésirables liés à la vaccination, rapportés entre l'administration de la 3ème dose jusqu'à 28 jours après la 3ème dose du vaccin Spikevax (étude DMID 21-0012)	66
Tableau 21. Caractéristiques générales des cas rapportés en France avec les doses 3 / doses de rappel au 30 septembre 2021.	69
Tableau 22. Événements graves rapportés en France pour la dose 3 / dose de rappel par Spikevax au 30 septembre 2021.....	70
Tableau 23. Taux de notification (par million de doses administrées) de myocardites par tranche d'âges chez les sujets de sexe masculin dans les 7 jours après la vaccination (N=797). Données issues du VAERS au 6 octobre 2021 (62).....	72
Tableau 24. Nombre de cas de myocardites attendus et observés (rapportés au VAERS) dans les 7 jours après la 2 ^{ème} dose pour les vaccins Comirnaty et Spikevax (données au 6 octobre 2021) (62).	73
Tableau 25. Taux de notification des myocardites après la primovaccination par million de doses administrées de Spikevax et de Comirnaty, données de pharmacovigilance françaises, européennes et nord-américaines (61, 62).....	78
Tableau 26. Taux de notification par dose, y compris la dose de rappel, des myocardites par million de doses administrées de Comirnaty, données de pharmacovigilance israéliennes (59). ..	80
Tableau 27. Effets indésirables observés au cours des études cliniques de Spikevax et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus	84

Tableau 28. Recommandations internationales relatives au rappel vaccinal COVID-19..... 90

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-compleete-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. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place d'un rappel par le vaccin à ARNm COMIRNATY®. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3290614/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-d-un-rappel-par-le-vaccin-a-arnm-comirnaty
5. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Moderna dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.
6. European Medicines Agency. Spikevax 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/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf
7. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 28 octobre 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-28-octobre-2021>
8. European Medicines Agency. Spikevax dispersion for injection. COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). Product Information as approved by CHMP on 25 october 2021; pending translations and endorsement by the European Commission. Amsterdam: EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf
9. European Medicines Agency. Spikevax: EMA recommendation on booster, 25 october 2021 [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/spikevax-ema-recommendation-booster>
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 3^e confinement. Paris: HCSP; 2021. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1010>
13. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. N Engl J Med 2021;385(19):1774-85. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2113017>
14. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, O'Connell S, McDermott AB, Flach B, et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19 [letter]. N Engl J Med 2021;384(23):2259-61. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2103916>
15. 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>
16. Pajon R, Paila YD, Girard B, Dixon G, Kacena K, Baden LR, et al. Initial analysis of viral dynamics and circulating viral variants during the mRNA-1273 phase 3 COVE trial [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.28.21264252>
17. 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
18. Sharma A, Oda G, Holodny M. COVID-19 vaccine breakthrough infections in Veterans Health Administration [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.23.21263864>
19. Liu C, Lee J, Ta C, Soroush A, Rogers JR, Kim JH, et al. A retrospective analysis of COVID-19 mRNA vaccine breakthrough infections – risk factors and vaccine effectiveness [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.05.21264583>
20. Uschner D, Bott M, Santacatterina M, Gunaratne M, Fette LM, Burke B, et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections after vaccination in North Carolina [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.10.21264812>
21. Cohn BA, Cirillo PM, Murphy CC, Krigbaum NY, Wallace AW. Breakthrough SARS-CoV-2 infections in 620,000 U.S. Veterans, february 1, 2021 to august 13, 2021 [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.13.21264966>
22. Anand S, Montez-Rath ME, Han J, Garcia P, Cadden L, Hunsader P, et al. SARS-CoV-2 vaccine antibody response and breakthrough infection in dialysis [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.12.21264860>
23. Shitrit P, Zuckerman NS, Mor O, Gottesman BS, Chowers M. Nosocomial outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant in a highly vaccinated population, Israel, july 2021. Euro Surveill 2021;26(39):2100822.
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2021.26.39.2100822>
24. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. N Engl J Med 2021;385(16):1474-84.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2109072>
25. Groupement d'intérêt scientifique Epi-Phare, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Estimation de l'impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus sur le risque de formes graves de Covid-19 en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) : actualisation jusqu'au 20 juillet 2021. Saint-Denis: Epi-Phare; 2021.
https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/10/epi-phare_rapport_vaccination_reduction-des-risques_75ans-et-plus.pdf
26. Groupement d'intérêt scientifique Epi-Phare, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Estimation de l'impact de la vaccination sur le risque de formes graves de Covid-19 chez les personnes de 50 à 74 ans en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). Saint-Denis: Epi-Phare; 2021.
https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/10/epi-phare_rapport_vaccination_covid_reduction_risques_50_74_ans.pdf
27. 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>
28. 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;398(10309):1407–16.
[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)
29. 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>
30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. 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
35. Puranik A, Lenehan 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>
36. 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>
37. 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>
38. Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW, Vihta KD, et al. Effect of Delta variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. Nat Med 2021.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01548-7>
39. 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>
40. 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>
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. Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, Bauer UE, Kumar J, Hoen R, et al. COVID-19 vaccine effectiveness by product and timing in New York State [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.08.21264595>
43. 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>
44. Nanduri S, Pilišvili 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>
45. Elliott P, Haw D, Wang H, Eales O, Walters CE, Ainslie KE, et al. Exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2, and vaccine effectiveness associated with the Delta variant. Science 2021:eab19551.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.abl9551>
46. 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>
47. 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. Nat Commun 2021;12(1):6379.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-26672-3>
48. Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar. Nat Med 2021.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01583-4>
49. 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>
50. 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>
51. 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>
52. 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>
53. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzel E, Kuint J, et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2. Nat Med 2021.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01575-4>
54. Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, et al. The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant transmission [preprint]. medRxiv 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.28.21264260>
55. 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>
56. 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>

57. de Gier B, Andeweg S, Backer JA, Hahné SJ, van den Hof S, de Melker HE, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission to household contacts during dominance of Delta variant (B.1.617.2), the Netherlands, august to september 2021. *Euro Surveill* 2021;26(44):2100977. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2021.26.44.2100977>
58. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Alroy-Preis S, et al. Protection across age groups of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.07.21264626>
59. Ministry of Health. Booster protection across ages - data from Israel. Jerusalem: MoH; 2021. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-october-14-15-2021-meeting-announcement#event-information>
60. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins COVID-19. Données du 01/10/2021 au 14/10/2021. Saint-Denis: ANSM; 2021. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/22/20211021-vaccins-covid-19-fiche-de-synthese-vf.pdf>
61. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA. Rapport d'expertise mensuel situations spécifiques n°1. CRPV de Lille, CRPV de Besançon. Saint-Denis: ANSM; 2021. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/29/20211021-covid-19-vaccins-moderna-focus-1.pdf>
62. Centers for Disease Control and Prevention, Su JR. Myopericarditis following COVID-19 vaccination: updates from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), oct 21, 2021. Atlanta: CDC; 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/07-COVID-Su-508.pdf>
63. 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>
64. 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>
65. 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>
66. Kaiser Permanente Vaccine Study Center, Klein N. Myocarditis analyses in the Vaccine Safety Datalink: rapid cycle analyses and "head-to-head" product comparisons [En ligne] 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/08-COVID-Klein-508.pdf>
67. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Surveillance updates of myocarditis/pericarditis and mRNA COVID-19 vaccination in the FDA BEST System, october 14, 2021. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee october 14-15, 2021 meeting presentation. Silver Spring: VRBPAC; 2021. <https://www.fda.gov/media/153090/download>
68. 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>
69. 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>
70. European Medicines Agency. PRAC assessing further data on risk of myocarditis and pericarditis with mRNA vaccines. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25-28 october 2021 [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-october-2021>
71. 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>
72. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Heterologous SARS-CoV-2 booster vaccinations: preliminary report [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.10.21264827>
73. Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott A, Fong Y, Benkeser DC, Deng W, et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy trial [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.09.21261290>
74. 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>
75. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA takes additional actions on the use of a booster dose for COVID-19 vaccines, october 20, 2021 [En ligne]. Silver Spring: FDA; 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-additional-actions-use-booster-dose-covid-19-vaccines>
76. 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>

77. Centers for Disease Control and Prevention. CDC expands eligibility for COVID-19 booster shots, October 21, 2021 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2021.

<https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p1021-covid-booster.html>

78. 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>

79. World Health Organization. Highlights from the meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization, 4-7 October 2021 Geneva: WHO; 2021.

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/october/sage_oct2021_meetinghighlights.pdf

80. 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>

81. 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>

82. 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>

83. 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-cdni/declaration-28-septembre-2021-dose-rappel-residents-etablissements-soins-longue-duree-aines-autres-milieux-vie-collectifs.html>

84. 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>

85. 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>

86. 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

87. 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>

88. 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/>

89. 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>

90. Robert Koch Institut. Beschluss der STIKO zur 12. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Wissenschaftliche Begründung der STIKO zur Empfehlung der COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für Personen ≥ 70 Jahre und bestimmte Indikationsgruppen sowie zur Empfehlung der Optimierung der Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff nach vorausgegangener Impfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen, 18. Oktober 2021. Epidemiol Bull 2021;(43).

91. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) recommendations on the use of a booster dose of COVID-19 vaccine, 27 October 2021. Canberra: ATAGI; 2021.

<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2021/10/atagi-recommendations-on-the-use-of-a-booster-dose-of-covid-19-vaccine.pdf>

92. Swissmedic. Vaccin contre le COVID-19 de Moderna et de Pfizer/BioNTech : Swissmedic autorise la troisième dose de vaccin pour certains groupes de population, 26 octobre 2021 [En ligne]. Berne: Swissmedic; 2021.

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/coronavirus-covid-19/genehmigung-booster-impfung.html>

93. Norwegian Institute of Public Health. Booster dose for the elderly and nursing home residents, 05 October 2021. Oslo: NIPH; 2021.

<https://www.fhi.no/en/news/2021/booster-dose-for-the-elderly-and-nursing-home-residents/>

94. 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

95. 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

