

Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale

Avis du 19 novembre 2021 relatif au rappel en population générale

L'évolution de la situation épidémiologique ainsi que la parution de nouvelles études scientifiques sur le rappel vaccinal anti-Covid-19 appellent à une nouvelle réflexion autour des critères d'éligibilité du rappel vaccinal. Ainsi, ces données justifient la mise à jour de la note du COSV du 21 octobre relative au rappel en population générale, qui établissait que « dans le contexte épidémiologique actuel, le COSV ne recommande pas une stratégie immédiate d'un rappel vaccinal anti-covid-19 chez les sujets de moins de 65 ans sans facteur de risque ». **Le présent avis a pour objectif d'exposer les nouvelles données dont le COSV dispose à ce jour et d'ajuster la position du COSV dans le cadre de la saisine par la task-force reçue le 15 novembre.**

Il convient de souligner que de manière générale, les modalités de rappel vaccinal varient en fonction du type de vaccin et des caractéristiques des maladies infectieuses correspondantes.

1. Durée de la protection de la primo-vaccination contre l'infection et les formes sévères de la maladie¹ :

Contre l'infection

Plusieurs études récentes montrent une diminution avec le temps de l'efficacité de la primo-vaccination contre les infections (symptomatiques ou non) par le variant Delta, passant de 80-90% deux mois après la deuxième dose à 50% à six mois²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸. Cette baisse se poursuit au-delà de six mois (références 7 et 8). Cette baisse d'efficacité est plus prononcée chez les sujets plus âgés, mais est retrouvée dans toutes les tranches d'âge.

Contre les formes sévères

Une étude récente montre une tendance au déclin de la protection de la primo-vaccination contre les formes sévères de la maladie dans toutes les classes d'âge (Référence 3). Cependant, plusieurs études récentes montrent la persistance d'une protection élevée contre les hospitalisations entre 80 et 95% selon les études. Les réductions d'efficacité vaccinale sont observées surtout chez les sujets de plus de

¹ Point 3 dans la partie 'arguments en faveur d'un rappel en population générale'

² Tartof S.Y. et al. Six-month effectiveness of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a large US integrated health system: a retrospective cohort study.

³ Goldberg Y. et al (2021) Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israël, New Eng. J. Med. 29 oct

⁴ Cohn, B.A. et al (2021), SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. In Science, Nov.4

⁵ Rosenberg E.S. et al (2021), Covid-19 Vaccine Effectiveness by Product and Timing in New York State, medRxiv

⁶ Andrews V.E. et al (2021), Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe Covid-19 in the UK. Preprint.

⁷ Chemaitelly H. et al, *Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar*, New Eng. JMed 2021, Octobre 6

⁸ Nordström V.E. et al (Octobre 2021), *Effectiveness of heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA prime-boost vaccination against symptomatic Covid-19 infection in Sweden: A nationwide cohort study*, The Lancet Regional Health – Europe, 2021, Oct 18

65 ans (références 2 à 8). De plus, l'étude EPI-PHARE⁹, a montré que chez les sujets âgés de 50 à 74 ans, les vaccins ARNm permettent une réduction du risque d'hospitalisation de 92% et une réduction du risque de décès lors d'une hospitalisation pour COVID-19 de 86% à partir du 14^{ème} jour après l'injection de la seconde dose. Cette protection persiste après un délai de 4 à 5 mois.

Les données de la DREES¹⁰ indiquent que 38% des personnes hospitalisées et 48% des personnes en soins critiques en octobre ont reçu un schéma complet de vaccination. Même si le risque de formes graves reste très supérieur pour les personnes non-vaccinées¹¹, qui ont un risque 12 fois supérieur à celui des personnes complètement vaccinées de 20 ans et plus à entrer en soins critiques¹², **le nombre absolu de personnes vaccinées hospitalisées en soins conventionnels ou en soins critiques est loin d'être négligeable**, comme le montre le tableau ci-dessous¹³.

		Effectif 10 ^{^6}	Hospitalisation conventionnelle		Soin critique	
			Taux d'incidence pour 1 million	Nombre absolu	Taux d'incidence pour 1 million	Nombre absolu
0 – 19 ans	Non vacciné	10, 988	7, 82	86	0, 81	9
	Une dose	0, 491	9, 09	4	3, 57	2
	Vaccination complète	4, 644	12, 03	56	1, 62	8
20 – 39 ans	Non vacciné	2, 175	139	81	37, 0	80
	Une dose	0, 696	24	17	2, 4	17
	Vaccination complète	12, 933	9	117	1, 6	21
40 – 59 ans	Non vacciné	1, 865	266	495	98, 7	180
	Une dose	0, 465	52	24	30, 0	14
	Vaccination complète	15, 055	11	166	4, 2	63
60 – 79 ans	Non vacciné	1, 192	480	576	227	272
	Une dose	0, 276	86	24	27	8
	Vaccination complète	12, 488	57	713	21	263
80 ans et plus	Non vacciné	0, 559	660	370	87, 5	49
	Une dose	0, 115	219	252	31, 3	4
	Vaccination complète	3, 457	198	676	26, 4	91
TOTAL	Non vacciné	16, 78	109	1831	35, 3	593
	Une dose	2, 045	46	94	13, 9	29
	Vaccination complète	48, 58	36	1750	9, 1	442

Voir annexe

⁹ Jabagi et al (octobre 2021), *Estimation de l'impact de la vaccination sur le risqué de forms graves Covid-19 chez les personnes des 50 à 74 ans en France et à partir des données du Système National des Données de Santé*, EPI-PHARE (GIS ANSM – CNAM)

¹⁰ Données de la DREES de la semaine du 18 au 24 octobre [Covid-19 : résultats par âge issus des appariements entre SI-VIC, SI-DEP et VAC-SI — DATA.DREES \(solidarites-sante.gouv.fr\)](#)

¹¹ Santé Publique France (Novembre 2021), *Couverture vaccinale contre la covid-19 et impact sur la dynamique de l'épidémie*, BEH

¹² Données fournies par la DREES - semaine du 18 au 24 octobre

¹³ Données de la DREES du premier au 31 octobre fournies par Frédéric Tallet, Charlotte Geay et Mathilde Gaini

2. Efficacité clinique du rappel¹⁴

L'efficacité clinique du rappel s'étend pendant au moins 2 mois et demi après l'injection du rappel vaccinal. Selon de nouvelles données Israéliennes, une réduction des cas de covid sévères d'un facteur de 18.7 chez les sujets de plus de 60 ans, et d'un facteur de 22 pour les sujets de 40 à 60 ans a été observée après un rappel avec le vaccin Pfizer. Le taux de décès dans les deux mois et demi suivant le rappel est également de 14.7 fois inférieur pour les plus de 60 ans qui ont reçu leur rappel en comparaison à ceux qui ne l'ont pas reçu.¹⁵ Cela démontre que le rappel tel que pratiqué en Israël a été indiscutablement bénéfique pour la population. Ces données confirment les conclusions d'une précédente étude des mêmes auteurs¹⁶. Ces données vont également dans le même sens qu'une autre étude réalisée en Israël¹⁷, qui montre que le rappel est efficace à 93% contre l'hospitalisation, à 92% contre les formes sévères de la maladie, et à 81% contre la mort. En corolaire, le rappel par les vaccins ARN résulte en un titre d'anticorps neutralisants un mois après rappel de l'ordre de 10 fois supérieur aux titres mesurés un mois après la primovaccination¹⁸, ce qui permet de limiter le risque d'infection et plus encore le risque de maladie et le risque d'hospitalisation¹⁹.

3. Sécurité des injections de rappel²⁰

Pour l'instant, les données de vie réelle des essais cliniques de phase 3 indiquent une bonne tolérance du rappel de vaccin ARNm. En revanche, les données sur les effets indésirables du rappel chez les sujets jeunes sont encore limitées, dans la mesure où un nombre très restreint de pays a opté pour le rappel en population générale à ce jour.²¹

Les données récentes de l'ANSM²² sur la primo-vaccination avec un vaccin Pfizer ou Moderna indiquent un risque faible de myocardite et de péricardite chez les sujets âgés de moins de 30 ans après une seconde dose. Ce risque est légèrement plus élevé avec le vaccin Moderna (100 mcg), ce qui a conduit la HAS à recommander l'utilisation du vaccin Pfizer en rappel pour les moins de 30 ans.²³

Si ces données portent sur la primo-vaccination et non le rappel, il convient toutefois de rester vigilants sur l'utilisation du vaccin Moderna (50 microgrammes) chez les sujets de moins de 30 ans si le rappel venait à être généralisé.

¹⁴ Point 4 et 5 dans 'argument en faveur d'un rappel en population générale' dans la note du COSV du 21 octobre

¹⁵ Bar-On Y.M. et al, Protection across age groups of BNT162b2 Vaccin Booster against Covid-19, medRxiv

¹⁶ Bar-On Y.M et al (Septembre 2021) N Engl J Med. 2021 Oct 7;385(15):1393-1400

¹⁷ Barda N. et al, *Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study*, the Lancet 2021, Oct 29

¹⁸ Falsey, A.R. et al (2021), *SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3*. New Eng. J.Med. Sept. 29

¹⁹ Il est possible d'émettre une hypothèse théorique selon laquelle le rappel est efficace pour limiter l'hospitalisation. En effet, il est établi qu'un taux d'anticorps élevé à des phases précoces de l'infection limite les risques d'hospitalisation.

²⁰ Point 6 dans les 'argument en faveur d'un rappel en population générale' dans la note du COSV du 21 octobre

²¹ En Israël, selon les données de septembre, le suivi des sujets âgés de 12 à 64 ans (effectif de 2 millions) indique 2 réactions allergiques sévères, une myocardite et une Guillain-Barré. Cependant, il est nécessaire de préciser que le suivi est incomplet (moins de 2 semaines pour une grande proportion de ces sujets).

²² EPI-PHARE, *Association entre la vaccination contre la Covid-19 par les vaccins à ARN messenger (Pfizer/Moderna) et le risque de myocardite et de péricardite chez les sujets âgés de 12 à 50 ans en France*

²³ HAS, Recommandation du 5 novembre 2021, *Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Place du vaccin à ARNm SPIKEVAX*

4. Evolution de la pandémie²⁴

La circulation virale s'est fortement modifiée depuis début octobre, comme l'indiquent les données du tableau ci-dessous^{25,26}, indiquant une reprise épidémique.

	Données au 16 octobre	Données au 18 novembre
Taux d'incidence corrigé	48,5	140,2
Nouveaux cas quotidiens (moyenne sur 7 jours)	4341	11277 (15/11)
Décès quotidien	15	54
Nombre moyen de nouvelles hospitalisations conventionnelles quotidiennes	189	435 (3003 au cours les sept derniers jours)
Nombre moyen de personnes admises en soins critiques quotidiennement	45	99 (682 au cours les sept derniers jours)

Il convient de préciser que les cas de Covid sévères semblent également en hausse. Le nombre de personnes hospitalisées au 14 novembre est en augmentation dans toutes les classes d'âge, et plus particulièrement chez les plus de 50 ans²⁷. Pour l'instant, le taux d'incidence semble augmenter de manière plus rapide que les nombre de personnes atteintes d'un Covid sévère.

La modélisation de l'épidémie de l'équipe de l'institut Pasteur et de Santé Publique France²⁸ projette sur le court terme une augmentation significative du nombre d'admissions journalières à l'hôpital et en soins critiques, de l'ordre de 488 (324-838) et de 127 (87-208) au 28/11^{29,30}, respectivement.

Par rapport à ses voisins européens, la France se trouve actuellement parmi les pays qui connaissent une reprise de l'épidémie moins rapide, en lien avec des températures moins froides en début d'automne, une couverture vaccinale de bonne qualité même si imparfaite, et des mesures de contrôle de l'épidémie plus strictes. De fait, nous disposons d'une marge de manœuvre plus limitée pour contrôler cette reprise, avec pour options une application plus stricte du passe sanitaire, un élargissement du télétravail, la réintroduction du port du masque dans certains lieux, la limitation des rassemblements, ou encore le renforcement du dépistage à l'école...

Les projections dont nous disposons actuellement sur le plus long terme font craindre une montée des hospitalisations à des niveaux élevés, autour de 1000 admissions quotidiennes en janvier-février. Ces projections sont basées sur des scénarios où l'efficacité vaccinale contre les infections est de 60%, et contre les formes sévères de 95%. Si l'efficacité vaccinale devait être inférieure à ces chiffres, le nombre d'hospitalisations attendu en janvier-février pourrait être nettement supérieur. En particulier,

²⁴ Point 6 dans les 'argument en faveur d'un rappel en population générale' dans la note du COSV du 21 octobre

²⁵ Santé Publique France

²⁶ [Visualisation Covid-19 \(germain-forestier.info\)](https://www.germain-forestier.info)

²⁷ Données Santé Publique France

²⁸ Institut Pasteur / Santé Publique France, 15 novembre 2021, *Evolution possible du nombre de patients Covid-19 dans les services hospitaliers en France*

²⁹ Ces chiffres ne prennent pas en compte les patients en soins de suite et réadaptation et urgence, d'où la divergence avec les chiffres officiels

³⁰ Au 28/11, les projections indiquent que 4334 (3342-5932) lits d'hospitalisation conventionnelle et 1396 (1146 – 1747) lits de soins critiques seront occupés par des patients Covid-19.

les projections du pic d'hospitalisations sont sensibles aux hypothèses faites à la fois sur la protection contre l'hospitalisation, mais également sur la protection contre l'infection. En effet, de petites diminutions de la protection contre l'infection peuvent avoir un retentissement important sur le pic d'hospitalisations. Cela suggère que pour restaurer l'efficacité vaccinale à des niveaux permettant le contrôle de l'épidémie, la généralisation de la dose de rappel à l'ensemble de la population adulte pourrait être une approche efficace. Cette approche est actuellement en cours d'évaluation par l'équipe de Simon Cauchemez à l'Institut Pasteur, dans de nouvelles modélisations considérant différents scénarios pour la baisse de l'efficacité vaccinale avec le temps, l'administration des doses de rappel, et la vaccination des enfants de 5 à 11 ans. Des résultats préliminaires pourraient être disponibles durant la semaine du 22 novembre.

RECOMMANDATIONS :

-Sur la base de ces éléments, le COSV se prononce sans attendre en faveur de l'abaissement de l'âge d'éligibilité au rappel à 50 ans, en conservant un intervalle de 6 mois après la primo-vaccination. En particulier, les données d'hospitalisation justifient un abaissement de l'âge d'éligibilité au rappel. Une généralisation du rappel chez les plus de 50 ans est susceptible de réduire de l'ordre de 40 à 50% le nombre d'hospitalisations et d'admissions en soins critiques.³¹

-Les données de la modélisation de l'épidémie incitent à envisager la vaccination de l'ensemble de la population adulte 6 mois après la primo-vaccination afin de freiner l'épidémie et réduire le nombre de formes graves.

-Il faut néanmoins souligner l'impact potentiel des traitements anti-Covid19 déjà autorisés et disponibles en France à titre curatif³² et préventif³³ pour tous les sujets à haut risque de formes sévères de Covid-19, tels que les anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV2 dont l'efficacité de prévention des formes graves et symptomatiques est de l'ordre de 70 à 75%³⁴⁻³⁵. Le COSV a recommandé l'utilisation prophylactique de ces traitements aux sujets susceptibles de ne pas être protégés par la vaccination et son rappel. De plus des traitements antiviraux par voie orale de même ordre d'efficacité sont en cours d'évaluation par les agences réglementaires (déjà autorisés au Royaume-Uni) et devraient rapidement être disponibles en France. La pratique de tests précoces devant tout symptôme et la prescription de ces traitements aux sujets à risque de formes sévères sont fortement recommandées à l'ensemble du corps médical et devraient permettre de limiter le nombre et la sévérité des infections à SARS-CoV2 durant les mois à venir.

³¹ Calculs fondés sur les données de la DREES ; si 100% des personnes concernées reçoivent un rappel avec une efficacité de protection de 95%

³² ANSM, ATU Casirivimab et Imdevimab Mars 2021

³³ Avis HAS Avis Casirivimab et Imdevimab du 3/8/2021

³⁴ Weinreich D.M., et al. REGEN-COV Antibody Combination And Outcomes In Outpatients With Covid-19., N.E.J.M 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2108163

³⁵ O'Brien M.P. et al., Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19 NEJM 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2109682

-Par ailleurs, le COSV recommande d'étendre l'indication de rappel aux femmes enceintes, compte-tenu à la fois de la bonne tolérance au vaccin et des risques inhérents de la maladie pour ces personnes.

-Au-delà des critères d'éligibilité au rappel vaccinal, le COSV recommande de :

1. **Maintenir, voire renforcer les efforts de primo-vaccination, puisque les personnes non vaccinées ont un risque de l'ordre de 12 fois supérieur d'hospitalisation et de séjour en soins critiques.**
2. **Maintenir les gestes barrières, dont l'impact sur la circulation du virus est très fort.**
3. **Renforcer l'utilisation des tests de diagnostic le plus rapidement possible dès l'apparition de symptômes, et cela même chez les sujets vaccinés.** Il convient d'établir une communication nationale appelant à la vigilance et incitant à l'utilisation des tests au moindre symptôme.
4. **Mettre en œuvre tous les moyens « d'aller-vers » pour que les personnes éligibles puissent bénéficier du rappel.**
5. **Elargir, renouveler et renforcer la communication sur le rappel vaccinal,** jusqu'ici ciblée uniquement sur les 65 ans et plus et les immunodéprimés et principalement axée sur l'enjeu de protection individuelle des personnes les plus à risque. L'abaissement de l'âge de l'éligibilité et, à terme, sa généralisation possible en population générale, doit s'accompagner d'un réajustement de l'argumentaire. L'objectif est de mettre en avant l'importance de **conserver, en population générale, une réponse vaccinale efficace** pour freiner la circulation virale, éviter les hospitalisations et prévenir les complications possibles (Covid long notamment). La communication devra donc maintenir la mobilisation collective, tout en affichant la continuité de la stratégie vaccinale : protéger le plus grand nombre et en priorité les plus fragiles grâce à l'immunité forte induite par la dose de rappel.
6. **Le COSV note qu'il serait souhaitable de documenter l'effet « booster » d'une infection virale post primo-vaccination.** Il serait également utile de générer des données de séroépidémiologie concernant les personnes âgées de moins de 50 ans, afin de mieux connaître la cinétique de décroissance des anticorps neutralisants au-delà de 6 mois après la primovaccination.

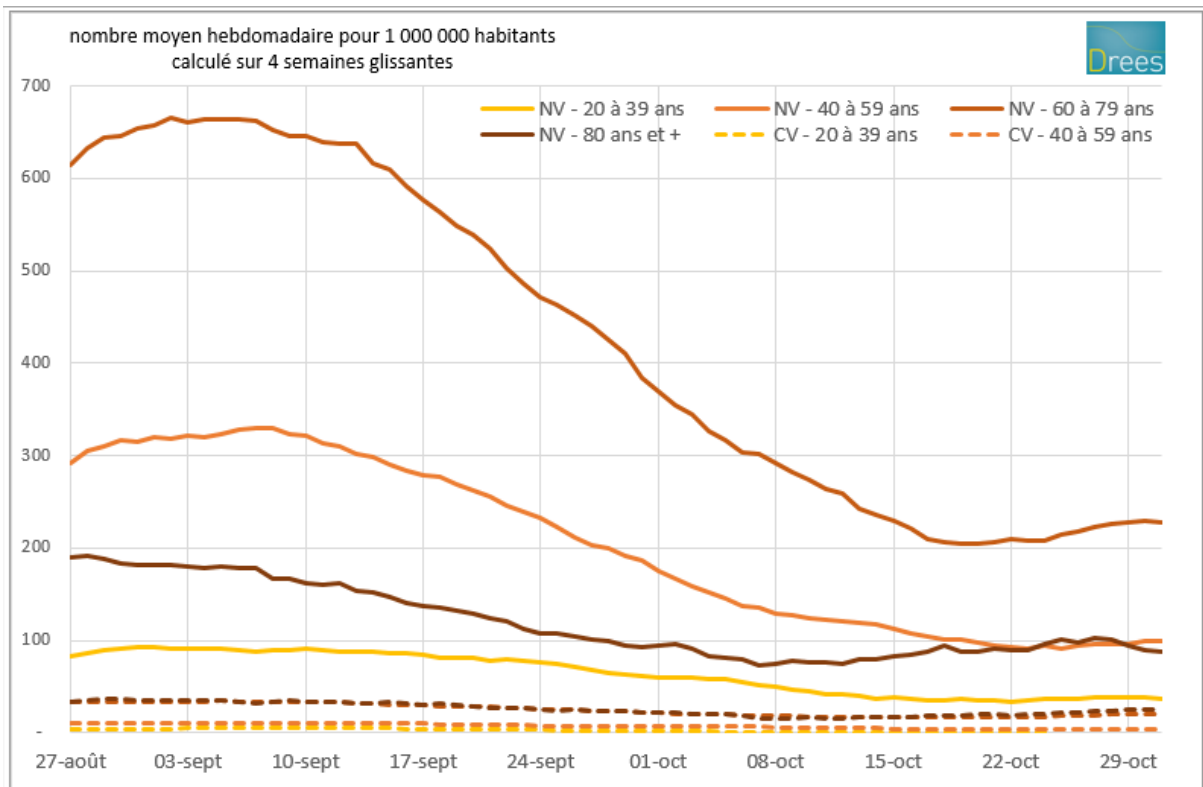
ANNEXES : Données fournies par la DREES³⁶

Tous départements		Taux d'incidence par âge pour 100 000 pour les indicateurs de tests / Pour les indicateurs hospitaliers pour 1 million						
28 jours cum. (au 31/10/2021)	Statut vaccinal	Ensemble	[0,19]	[20,39]	[40,59]	[60,79]	[80,+]	
	RT-PCR Non-vaccinés	6 388	3 459	13 300	11 700	11 224	8 676	
	RT-PCR Primo dose	7 715	7 003	7 458	7 896	8 332	10 322	
	RT-PCR Vaccination complète	4 712	3 519	4 645	4 442	4 924	6 938	
	RT-PCR Ensemble	5 228	3 590	5 985	5 327	5 534	7 272	
	RT-PCR Ratio NV/CV	1,4	1,0	2,9	2,6	2,3	1,3	
	dont positives Non-vaccinés	284	155	646	571	396	237	
	dont positives Primo dose	141	149	148	146	104	140	
	dont positives Vaccination complète	111	58	111	107	128	138	
	dont positives Ensemble	155	126	186	158	150	152	
	dont positives Ratio NV/CV	2,6	2,7	5,8	5,3	3,1	1,7	
Hospitalisations conventionnelles (PCR+)	Non-vaccinés	109	7,82	139	266	480	660	
Hospitalisations conventionnelles (PCR+)	Primo dose	46	9,09	24	52	86	219	
Hospitalisations conventionnelles (PCR+)	Vaccination complète	36	12,03	9	11	57	198	
Hospitalisations conventionnelles (PCR+)	Ensemble	54	9,05	28	40	94	261	
Hospitalisations conventionnelles (PCR+)	Ratio NV/CV	3,0	0,6	14,6	23,1	8,4	3,3	
Soins critiques (PCR +)	Non-vaccinés	35,3	0,81	37,0	98,7	227	87,5	
Soins critiques (PCR +)	Primo dose	13,9	3,57	2,4	30,0	27	31,3	
Soins critiques (PCR +)	Vaccination complète	9,1	1,62	1,6	4,2	21	26,0	
Soins critiques (PCR +)	Ensemble	15,7	1,12	6,5	14,9	39	34,4	
Soins critiques	Ratio NV/CV	3,9	0,5	22,6	23,5	10,9	3,4	
Effectifs	Non-vaccinés	16 781 800	10 988 220	2 175 088	1 865 697	1 192 816	559 979	
Effectifs	Primo dose	2 045 530	491 263	696 615	465 720	276 388	115 543	
Effectifs	Vaccination complète	48 579 911	4 644 521	12 933 995	15 055 518	12 488 732	3 457 146	
Effectifs	Ensemble	67 407 241	16 124 004	15 805 698	17 386 935	13 957 936	4 132 668	

28 jours cum. (au 31/10/2021)		Dénombrements (ie numérateurs des ratio du tableau de gauche, les valeurs sont décimales en raison des pondérations)						
Statut vaccinal	Ensemble	[0,19]	[20,39]	[40,59]	[60,79]	[80,+]		
RT-PCR Non-vaccinés	1 075 037	380 459	291 837	219 643	134 439	48 658		
RT-PCR Primo dose	161 829	34 531	53 688	37 930	23 489	12 192		
RT-PCR Vaccination complète	2 287 127	163 792	600 460	668 703	614 499	239 673		
RT-PCR Ensemble	3 523 993	578 782	945 985	926 276	772 427	300 523		
dont positives Non-vaccinés	47 722	16 996	14 039	10 641	4 720	1 326		
dont positives Primo dose	2 850	696	1 030	674	287	162		
dont positives Vaccination complète	54 014	2 690	14 403	16 179	15 962	4 781		
dont positives Ensemble	104 586	20 382	29 472	27 494	20 969	6 269		
Hospitalisations conventionnelles (PCR+)	Non-vaccinés	1 826	86	302	497	572	369	
Hospitalisations conventionnelles (PCR+)	Primo dose	89	4	15	23	22	25	
Hospitalisations conventionnelles (PCR+)	Vaccination complète	1 748	56	123	173	713	684	
Hospitalisations conventionnelles (PCR+)	Ensemble	3 663	146	440	693	1 306	1 078	
Soins critiques (PCR +)	Non-vaccinés	592	9	80	184	270	49	
Soins critiques (PCR +)	Primo dose	24	2	1	12	6	3	
Soins critiques (PCR +)	Vaccination complète	444	7	21	63	262	90	
Soins critiques (PCR +)	Ensemble	1 060	18	103	259	538	142	
Effectifs	Non-vaccinés	#####	#####	2 175 088	1 865 697	1 192 816	559 979	
Effectifs	Primo dose	2 045 529	491 263	696 615	465 720	276 388	115 543	
Effectifs	Vaccination complète	#####	4 644 521	#####	#####	#####	#####	
Effectifs	Ensemble	#####	#####	#####	#####	#####	#####	

³⁶ Tableaux réalisés et données fournies par Frédéric Tallet, Charlotte Geay et Mathilde Gaini

Nombre de personnes hospitalisées / 1 million selon âge et statut vaccinal



Remerciements à Frédéric Tallet, Charlotte Geay et Mathilde Gaini d'avoir transmis les données concernant les hospitalisations des personnes vaccinées et non vaccinées en fonction de l'âge.