

Avis n° 2021.0082/AC/SESPEV du 18 novembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la pertinence d'un rappel chez les sujets avec antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 vaccinés par une dose de vaccin contre la Covid-19, et chez les sujets infectés après une primovaccination complète ou incomplète

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 18 novembre 2021,

Vu les articles L. 161-37 et suivants du code de la sécurité sociale ;

Vu l'article L. 3111-1 du code de la santé publique ;

Vu le règlement intérieur de la commission technique des vaccinations, notamment son article IV.2 ;

Vu la saisine du Directeur général de la santé en date du 16 novembre 2021 ; Vu la décision n° 2021.0139/DC/SEESP du 31 mai 2021 du collège de la Haute Autorité de santé complétant les recommandations du 11 février 2021 relatives à « la vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19 » ;

Vu l'avis n° 2021.0051/AC/SEESP du 15 juillet 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'identification des données nécessaires pour permettre d'évaluer la pertinence éventuelle d'un rappel chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19 ;

Vu l'avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la Haute Autorité de santé 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 ;

Vu la décision n° 2021.0264/DC/SESPEV du 13 octobre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place d'un rappel par le vaccin à ARNm COMIRNATY » ;

ADOPTE L'AVIS SUIVANT :

Contexte

Compte-tenu du contexte épidémiologique marqué par une quatrième vague de l'épidémie de Covid-19 liée à la circulation du variant Delta devenu majoritaire début juillet 2021 sur l'ensemble du territoire national, le ministère de la santé a annoncé la mise en place d'une campagne de rappel de vaccination pour certaines populations à risque à partir de 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.

Le 18 août 2021, le Directeur général de la santé a adressé une saisine à la HAS pour solliciter son avis sur l'opportunité d'étendre à d'autres populations la campagne de rappel.

Dans son avis du 23 août 2021 susvisé, 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 (1). Après validation par l'Agence européenne du médicament (EMA) de la dose de rappel avec le vaccin COMIRNATY développé par les firmes Pfizer/BioNTech, la HAS a confirmé les populations qu'elle avait précédemment ciblées dans ses recommandations, au vu des données épidémiologiques, immunologiques, d'efficacité vaccinale en vie réelle et de tolérance en population générale, et a étendu ses recommandations relatives à l'administration d'une dose de rappel aux professionnels du secteur de la santé et du secteur médico-social, et aux professionnels du transport sanitaire (quel que soit leur mode d'exercice, y compris bénévole, et quel que soit leur âge) compte tenu de leur risque accru d'exposition et de leur susceptibilité à transmettre la maladie par leur contact direct avec les

patients. Dans le même objectif, 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 (conformément à la modification du Résumé des caractéristiques du produit du vaccin Comirnaty).

La HAS a poursuivi la surveillance active des nouvelles données disponibles, avec une attention particulière sur les échecs vaccinaux et les données d'immunogénicité et d'efficacité des vaccins contre la Covid-19 (en vie réelle et dans les essais cliniques) permettant d'évaluer la pertinence d'une dose de rappel dans les cas particuliers suivants.

Cet avis fait suite à la saisine du Directeur général de la santé qui interroge la HAS notamment sur la conduite à tenir inhérente aux cas d'infection au SARS-COV survenue postérieurement à la complétude d'un schéma vaccinal. Il complète l'avis n° 2020.0080/AC/SESPEV sur la modification du décret du 1er juin 2021 relative aux schémas vaccinaux reconnus dans le cadre du passe sanitaire.

Cas particulier des sujets avec antécédents d'infection vaccinés par une dose de vaccin contre la Covid-19

La stratégie vaccinale française a été de vacciner par une dose unique les sujets avec antécédents d'infection (par les vaccins Comirnaty, Spikevax ou Vaxzevria). Cette situation est fréquemment rencontrée parmi les populations âgées (résidents des Ehpad et des USLD), et parmi les soignants, populations cibles de la campagne de rappel, et pose la question de la pertinence de ce rappel en cas d'antécédents d'infection. Y répondre suppose de comparer les données disponibles en termes de protection et d'immunité humorale, cellulaire (T CD4, T CD8, et B mémoire) et mucoale, à la fois en post-infection et en post-vaccination.

➤ **Caractéristiques de la réponse anticorps induite par une dose unique de vaccin chez des personnes avec antécédents d'infection**

Bien qu'il soit encore difficile d'établir un strict corrélat de protection, différentes études, menées chez le macaque rhésus (2) ou chez l'homme (3, 4), ont montré que la réponse humorale protégeait contre l'infection par le SARS-CoV-2 (corrélation entre les marqueurs immunitaires tels que le taux en anticorps neutralisants circulants et les infections symptomatiques ou asymptomatiques). En termes de durée d'immunité, des études (5, 6) montrent que la cinétique de décroissance des anticorps semble moins importante en post-infection qu'en post-vaccination. De même, **la décroissance du taux d'anticorps chez des patients vaccinés avec antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 est plus lente que chez des patients naïfs vaccinés (7)**. Par ailleurs, ce taux reste élevé (que ce soit après vaccination par Vaxzevria ou Comirnaty) et le spectre de ces anticorps s'élargit aux cours du temps, notamment vis-à-vis des variants préoccupants (cf. infra).

A plus long terme, la protection contre la réinfection par un pathogène repose sur la mise en place d'une réponse B mémoire. Différentes études (8-14) ont montré que chez des patients infectés par le SARS-CoV-2, une réponse mémoire robuste et durable était instaurée : chez les patients présentant une forme modérée à sévère de la maladie, des lymphocytes B mémoires se maintenaient au cours du temps jusqu'à 6 mois après la survenue de symptômes (et même jusqu'à 8 mois dans l'étude de Dan *et al.* (15)). Comme cela a été observé pour le titre d'anticorps, la force et la stabilité de cette réponse mémoire est positivement corrélée avec la sévérité de l'infection.

La réponse B mémoire continue de mûrir au cours et après l'infection aiguë (15), ce qui suggère que l'activité des centres germinatifs se poursuit pendant de nombreux mois après la période de réplication virale active (et/ou par un phénomène de persistance de présentation d'antigènes viraux inertes à la surface des cellules dendritiques folliculaires (16)). Ces données expliquent l'efficacité d'une dose unique de vaccin chez les patients précédemment infectés : différentes études (12, 17-24) montrent que cette dose s'accompagne d'une augmentation rapide du taux d'anticorps neutralisants grâce à une restimulation des populations B mémoires. Ces anticorps sont dirigés non seulement contre la souche vaccinale, mais également contre les variants préoccupants, notamment les variants Bêta et Delta (25-29) (même si dans de rares cas, la protection conférée par une infection peut être moins bonne contre des variants différents de l'infection initiale).

Goel *et al.* (30) ont étudié la réponse humorale et cellulaire chez des sujets naïfs et convalescents d'une infection par le SARS-CoV-2, après vaccination par un vaccin à ARNm. Ils ont montré que la vaccination induit une réponse mémoire durable qui évolue dans le temps. Le nombre des lymphocytes B mémoires augmente au moins 6 mois post-vaccination, alors même que les titres en anticorps circulants diminuent chez les

mêmes individus. La vaccination par ARNm génère d'une part des lymphocytes B mémoires ayant mûri, qui produiront de nouveaux anticorps capables d'une spécificité croisée avec différents VOC (Alpha, Bêta et Delta), et d'autre part une forte réponse T CD4 spécifique relativement stable entre 3 à 6 mois post-vaccination (avec une demi-vie de 194 jours). Cette réponse cellulaire pourrait ainsi contribuer à limiter la réplication initiale et la dissémination virale lors d'une nouvelle infection, prévenant ainsi la maladie d'évoluer vers une forme sévère. Cette étude montre également que la vaccination de patients préalablement infectés, se traduit par un gain significatif, mais transitoire, sur la production d'anticorps, mais n'augmente pas vraisemblablement la réponse mémoire B et T CD4.

Des données de protection en vie réelle d'une large étude rétrospective israélienne (31), menée à partir des données du *Maccabi Healthcare Services*, ont permis de comparer trois groupes grâce à trois modèles de régression logistique multivariée : (a) des personnes naïves d'infection au SARS-CoV-2 vaccinées par 2 doses de Comirnaty, (b) des personnes avec antécédents d'infection (PAI) non vaccinées, et (c) des PAI vaccinées par une seule dose. Les personnes vaccinées naïves avaient un risque d'infection par le variant Delta augmenté de 13,06 fois (avec un IC à 95 % [8,08 à 21,11]) comparativement aux personnes infectées (lorsque l'infection ou la primovaccination survenait en janvier ou février 2021). Le risque d'infection par le variant Delta était augmenté de 5,96 fois (avec un IC à 95 % [4,85 à 7,33]) si l'infection survenait à tout moment avant vaccination (entre mars 2020 et février 2021), témoignant d'une baisse dans le temps de l'immunité conférée par l'infection, et de 7,13 fois (avec un IC à 95 % [5,51 à 9,21]) pour la maladie symptomatique. Les personnes naïves vaccinées avaient également un risque plus important vis-à-vis des hospitalisations comparativement aux personnes avec antécédents d'infection. Une faible diminution du risque de réinfection, mais non significative, a été rapportée chez les personnes infectées vaccinées par une dose comparativement au groupe des personnes vaccinées (OR=0,68 avec IC à 95 % [0,38 à 1,21], p=0,188).

Une étude rétrospective récemment publiée par les *Centers for Disease Control and Prevention* (32) a comparé, chez des patients hospitalisés et testés positifs pour le SARS-CoV-2, une cohorte de patients ayant présenté une infection dans les 3 à 6 mois précédant leur hospitalisation, à une cohorte de patients naïfs ayant reçu antérieurement un vaccin à ARNm sur la même période. Le risque de présenter un test positif était augmenté chez les patients ayant présenté une infection (OR=5,49 avec IC à 95% [2,75–10,99]) comparativement aux patients naïfs vaccinés. Cependant les résultats n'ont pu être stratifiés en fonction du temps écoulé depuis l'infection ou la vaccination, ne permettant pas de contrôler un biais potentiel lié à la diminution de l'immunité, et les auteurs mentionnaient un biais de classement possible, les personnes vaccinées ayant moins tendance à se faire tester.

Ainsi, la combinaison de l'infection naturelle et d'une dose de vaccination confère une protection élevée, et dont la durée semblerait supérieure à celle induite par la vaccination.

Ainsi, chez des personnes avec antécédents d'infection, une dose de vaccin induit une immunité humorale et cellulaire robuste et durable (dite « immunité hybride »), et améliore encore la protection conférée par une infection naturelle, notamment contre le variant Delta.

➤ **Données relatives à l'effet d'une seconde dose de vaccin chez des personnes avec antécédents d'infection ayant reçu une dose**

De nombreuses études (12, 17, 18, 21-24, 33) ont mis en évidence **la quasi-absence d'effet supplémentaire d'une deuxième dose de vaccin sur la réponse anticorps** (anticorps fixants ou anticorps neutralisants) administrée précocement après la première dose (c'est-à-dire 3 à 4 semaines après), chez des personnes préalablement infectées.

L'impact d'une deuxième dose effectuée à distance de la première (à 35-55 jours après la 1^{ère} dose, 56-76 jours ou 77-97 jours, soit jusqu'à 13 semaines) chez ces patients a tout d'abord été étudié dans une étude anglaise (5) : celle-ci a montré que chez des personnes âgées de plus de 50 ans préalablement infectées ayant reçu une dose de vaccin, le titre en anticorps était significativement augmenté après une seconde dose de Comirnaty administrée jusqu'à 77-97 jours après la première dose. Cet effet n'était pas observé suite à une seconde dose de Vaxzevria. Il est à noter toutefois ici, que le taux résiduel après la première dose restait élevé même s'il était en diminution au cours du temps, questionnant la pertinence clinique de cette deuxième dose.

Une autre étude (34) a montré que chez des personnes préalablement infectées, une deuxième dose de vaccin **administrée 10 à 12 semaines après la première** entraînait une augmentation statistiquement significative des titres en anticorps neutralisants (contre les variants alpha, beta et gamma) comparativement à ceux observés après la première. Il faut cependant noter que dans cette étude, l'efficacité d'une seule dose de vaccin semblait moins bonne que celle rapportée dans toutes les autres publiées à ce jour, car elle induisait un taux d'anticorps moins élevé qu'après deux doses chez les sujets naïfs. Aucune de ces deux études précédentes ne s'est intéressée à la réponse lymphocytaire T.

La réponse cellulaire T post infection est surtout de type T CD4+, et peut persister jusqu'à 9 mois (35) à 12 mois (36). Il a été démontré (37) que la vaccination (avec ARNm) induit une réponse T anti-Spike quantitativement équivalente à l'infection, et qu'une dose suffit à la maintenir chez les sujets avec antécédents d'infection (38). Deux études ont montré qu'**une deuxième dose de vaccin administrée à 3-4 semaines d'intervalle chez les patients préalablement infectés était sans impact (33) voire impactait négativement (21) la réponse lymphocytaire T anti-SARS-CoV-2** (effet d'épuisement des cellules T surstimulées).

Récemment publiée, l'étude de Tauzin *et al.* (39) a comparé la réponse humorale (IgM, IgG, IgA anti-RBD/anti-S et anticorps neutralisants) chez des personnes naïves d'infection au SARS-CoV-2 vaccinées vs des personnes préalablement infectées et vaccinées, avec un **intervalle de 16 semaines** entre les 2 injections dans ces 2 groupes. Les auteurs concluent que **l'administration de cette seconde dose chez les personnes préalablement infectées n'améliore pas significativement leur réponse humorale**, alors que chez les personnes naïves, une deuxième injection à un intervalle de 16 semaines par rapport à la première dose permet d'atteindre des niveaux similaires de réponse à ceux qui étaient préalablement infectés. Alors qu'une première dose améliore le pouvoir neutralisant et l'étendue de l'activité neutralisante des anticorps induits contre les variants étudiés (notamment contre Alpha, Bêta, Gamma et Delta) chez les personnes préalablement infectées, **une deuxième dose n'augmente plus cette activité neutralisante.**

L'étude récente de Payne *et al.* (38) a comparé la dynamique de la réponse humorale et cellulaire induite chez des soignants (issus de la cohorte anglaise SIREN) avec antécédents d'infection ou naïfs d'infection, vaccinés par 2 doses de Comirnaty espacées d'un **intervalle court (2 à 5 semaines, n=86) versus un intervalle long (6 à 14 semaines, n=503)**. Cette étude montre qu'une deuxième dose vaccinale injectée après un long intervalle, augmente le taux d'anticorps chez les sujets avec antécédents d'infection, mais les taux d'anticorps anti-Spike induits étant très élevés après une dose chez les sujets avec antécédents d'infection, **l'intérêt de réaliser la deuxième dose n'est pas démontré.**

L'effet d'un renforcement prolongé de la réponse immune par une vaccination post-infection a été confirmé dans une étude (40), menée à partir d'une cohorte suédoise de soignants convalescents vaccinés suivis sérologiquement, avec des anticorps (IgG anti-S et anticorps neutralisants) détectés jusqu'à 3 mois après la deuxième dose de Vaxzevria (n=108), et jusqu'à 7 mois après la deuxième dose de Comirnaty (n=337). **Douze semaines après la deuxième dose de Comirnaty, il n'y avait pas de différence significative entre un intervalle de 3-4 semaines vs 6-8 semaines pour les titres en IgG anti-S ($p>0,05$)**. La décroissance de cette réponse s'amorçait de façon plus marquée à partir de la 6^e semaine chez des sujets convalescents vaccinés vs des sujets naïfs d'infection vaccinés : avec des titres moyens d'anticorps de 1 875 BAU/ml vs 981 BAU/ml à la 6^e semaine, et de 524 BAU/ml vs 148 BAU/ml à la 29^e semaine post-vaccination (soit respectivement une baisse de 3,6 fois chez les convalescents des IgG anti-S entre la 6^e et la 29^e semaine vs 6,6 fois chez les naïfs). La même tendance est observée après vaccination par Vaxzevria, mais avec des titres en anticorps 4,5 fois inférieurs à ceux induits par Comirnaty ($p<0,001$).

L'étude d'Ali *et al.* (41) a consisté en une analyse descriptive de la réponse en IgG et IgA (anti-S, anti-RBD et neutralisants), chez 1 025 individus selon le délai depuis la vaccination, leur antécédent d'infection, et selon leur schéma vaccinal (à savoir une ou deux doses de vaccins à ARNm ou à vecteur viral). Cette étude montre que **les individus vaccinés par une ou deux dose(s) et préalablement infectés ont des titres en IgG et IgA plus élevés en comparaison des titres observés chez les individus vaccinés par une ou deux dose(s) et naïfs d'infection**. Le pourcentage moyen d'anticorps neutralisants chez les individus ayant déjà été infectés par la Covid-19 et ayant reçu une ou deux dose(s) de l'un ou l'autre des vaccins était de $88,4 \pm 16,5$ %, contre $72,7 \pm 28,4$ % chez les personnes n'ayant jamais été infectées par la Covid-19. L'analyse de régression a montré une pente de diminution plus forte pour les IgG chez les individus vaccinés sans antécédent d'infection par la Covid-19 par rapport aux individus vaccinés avec antécédents d'infection.

Enfin, bien que **la réponse muqueuse humorale** soit encore peu explorée, il a été démontré (42) que les titres en IgG et IgA anti-S et anti-RBD muqueux augmentaient 7 à 9 jours après la survenue des symptômes et restaient élevés jusqu'à au moins 9 mois. Cette réponse muqueuse était associée au contrôle de la réplication virale au niveau de la sphère ORL, ainsi qu'à une diminution plus rapide des symptômes systémiques. L'étude de Mades *et al.* (43) a montré que la vaccination par ARNm (SpikeVax) est capable d'induire une réponse en IgG spécifique du SARS-CoV-2 dans des échantillons des voies respiratoires supérieures (liquides de la muqueuse nasale et buccale) chez 100 % des sujets vaccinés (n=95) environ 15 jours après une première dose. Alors qu'une seconde dose augmentait les

titres de ces anticorps chez des sujets naïfs d'infection, elle restait **sans effet chez des sujets avec antécédents d'infection.**

➤ **Recommandations internationales**

La plupart des pays ne différencient pas le cas des personnes ayant été préalablement infectées par le SARS-CoV-2. Peu de pays se sont positionnés en s'appuyant sur une analyse de la littérature sur le cas particulier de ces personnes ayant été vaccinées par 1 ou 2 doses.

- Une revue systématique de la littérature (arrêtée au 24 mai 2021) a été publiée par le *National Health Library and Knowledge Service - Evidence Team* irlandais (44), **posant explicitement la question de savoir si les personnes préalablement infectées par le SARS-CoV-2 étaient suffisamment protégées par une seule dose de vaccin ou pas.** Ce rapport conclut que dans les 6 mois après une infection naturelle au SARS-CoV-2, les données disponibles quant à une réinfection symptomatique sont rares ; différentes études montrent, mais sur de faibles échantillons et sur une courte période de suivi, que les personnes préalablement infectées ont une réponse en anticorps plus forte à une première dose de vaccin par ARNm comparativement à des personnes naïves, que cette réponse humorale observée est supérieure ou égale à celle observée chez des sujets naïfs vaccinés après la deuxième dose, et que les personnes préalablement infectées ayant reçu une dose, répondent peu à une deuxième dose ; peu de données rapportent une baisse de l'immunité avec l'âge chez ces personnes infectées vaccinées ; des effets secondaires locaux et systémiques semblent plus fréquemment observés mais ne représentent pas une contre-indication à une éventuelle seconde dose.
- **Le Comité sur l'immunisation du Québec (Institut national de santé publique du Québec) (45)** a publié le 24 septembre un avis sur la pertinence d'offrir durant l'automne 2021, une dose de rappel d'un vaccin contre la COVID-19 aux personnes qui résident en centre d'hébergement et de soins de longue durée CHSLD ou en résidence privée pour aînés (document court, sans revue de la littérature fournie). Cet avis aborde la vaccination des personnes ayant fait une infection par le SARS-CoV-2 qui constitue un cas particulier, et les recommandations suivantes sont formulées : « *Pour les personnes ayant fait une infection et ayant reçu par la suite une dose de vaccin, une dose de rappel serait recommandée 6 mois ou plus après la dernière dose reçue. Les personnes ayant fait une infection et ayant reçu par la suite deux doses de vaccin pourraient aussi recevoir une dose de rappel 6 mois ou plus après la dernière dose reçue. Les personnes ayant fait une infection au SRAS-CoV-2 après avoir reçu leur série primaire pourraient aussi recevoir une dose de rappel 6 mois ou plus après la dernière dose tout en respectant un intervalle minimal de 4 semaines après l'infection avant de procéder à la vaccination.* »

En résumé, l'infection et la vaccination mettent en jeu des réponses immunitaires différentes de par leur nature (réponses muqueuses et/ou sériques) et du fait des antigènes contre lesquels elles sont dirigées.

L'infection naturelle protège contre la réinfection et cette protection semble supérieure à celle induite par la vaccination.

En cas d'infection préalable, une dose de vaccin permet de mobiliser les populations mémoires de manière efficace et donc d'augmenter le taux d'anticorps neutralisants et de diversifier la réponse contre les variants préoccupants. **Cet effet est supérieur à celui qui est observé après deux doses de vaccins.** Cette vaccination post-infection est assimilable immunologiquement à un boost vaccinal tardif chez les sujets naïfs ayant reçu deux doses de vaccin.

Une deuxième dose vaccinale précoce (injectée à 3-4 semaines d'intervalle) après la première chez les sujets avec antécédents d'infection n'apporte pas d'avantage immunologique.

Une deuxième dose vaccinale tardive (injectée jusqu'à 16 semaines d'intervalle) après la première chez les sujets avec antécédents d'infection augmente, comme attendu, le taux d'anticorps mais cet effet immunologique est minime et pas toujours significatif. Cette deuxième dose n'est pas forcément pertinente en termes de protection, car le taux d'anticorps pré-boost est déjà élevé, avec une diversité des anticorps importante, et la cinétique de décroissance de ces anticorps est lente.

Cas particulier des sujets infectés après une primovaccination complète ou incomplète

Une infection survenant après une primovaccination complète peut être la conséquence d'une immunité insuffisante conférée par cette vaccination initiale, vis-à-vis d'un nouveau variant notamment, ou par la diminution de cette immunité ou encore par l'inefficacité de la réponse mémoire (défaut de génération ou de persistance des lymphocytes B mémoires indifférenciés ; défaut de leur réactivation lors d'une nouvelle infection, ne permettant pas la production d'anticorps spécifiques, rapides et efficaces ; ou encore par défaut de maturation permettant au système immunitaire de sélectionner les anticorps les plus performants).

➤ **Bilan des échecs vaccinaux en France au 29 octobre 2021 (données non publiées transmises par ANSM)**

Pour rappel, 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 TMA) ou par test antigénique survenant au moins :

- 1) 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)¹
- 2) 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.

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 hospitalisation (hors surveillance en lien avec des comorbidités sans signes d'aggravation de la maladie), une mise en jeu du pronostic vital ou un décès. Ils sont signalés² par le professionnel prenant en charge le cas ou par l'utilisateur aux CRPV pour enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

A noter que 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 de la population permettant d'appréhender les caractéristiques des échecs vaccinaux.

Au total, **1 647 échecs vaccinaux ont été identifiés, dont 130 sont survenus chez des personnes immunodéprimées.** Leur répartition selon le vaccin réalisé est la suivante :

- 1 349 cas sont liés au vaccin Comirnaty (soit un taux de notification (TN) de 4,0/100 000 vaccinations complètes à deux doses)
- 57 cas liés au vaccin Spikevax (soit un TN de 1,2/100 000 vaccinations complètes à 2 doses)
- 142 cas liés au vaccin Vaxzevria (soit un TN de 4,2/100 000 vaccinations complètes à 2 doses)
- 99 cas liés au vaccin Janssen (soit un TN de 9,5/100 000 vaccinations complètes à 1 dose)

A noter que ces TN/100 000 sont plus élevés chez les plus âgés quel que soit le vaccin, avec par exemple pour Comirnaty, des TN de 10,9/100 000 chez les 75-84 ans et de 33,6 chez les 85 ans et plus (sauf pour Vaxzevria chez les 16-49 ans, avec 10 cas/26 574 vaccinations complètes, soit un TN de 37,6/100 000).

Le délai médian de survenue des cas de Covid-19 post-vaccination complète varie entre 2 mois (Janssen), 2,5 mois (Vaxzevria), 2,9 mois (Spikevax) et 3,1 mois (Comirnaty).

Les échecs vaccinaux étaient graves dans 858 cas/1 349 cas liés au vaccin Comirnaty (soit un TN de 2,5/100 000 vaccinations), dans 36 cas/57 cas liés au vaccin Spikevax (soit un TN de 0,7/100 000 vaccinations), dans 122 cas/142 cas liés au vaccin Vaxzevria (soit un TN de 3,6/100 000 vaccinations), et 90 cas/99 cas liés au vaccin Janssen (soit un TN de 8,7/100 000 vaccinations).

Les individus concernés par ces échecs vaccinaux présentaient des comorbidités dans 842 cas /1 349 liés au vaccin Comirnaty, 32 cas/57 liés au vaccin Spikevax, 107 cas/142 liés au vaccin Vaxzevria et 73 cas/99 liés au vaccin Janssen.

¹ Egalement dans le cas particulier des patients ayant reçu un schéma hétérologue (14 jours suivant l'injection de la dose de rappel effectuée avec un vaccin ARNm (Moderna ou Comirnaty) chez un patient ayant bénéficié d'une première dose vaccinale par Vaxzevria)

² Le signalement se fait par le portail : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

Enfin, le variant impliqué dans les cas d'échec vaccinal était essentiellement le variant Delta (434/1 349 pour Comirnaty, 23/57 pour Spikevax, 50/142 pour Vaxzevria et 39/99 pour Janssen), mais un nombre de cas important reste non caractérisés (avec respectivement pour chaque vaccin précité 670, 32, 89 et 59 cas).

➤ **Données sérologiques relatives à des échecs vaccinaux**

Une cohorte prospective (46) de 227 soignants vaccinés par Comirnaty suivis sérologiquement, a corroboré les études précédentes montrant une diminution de la réponse en anticorps (IgG anti-S et neutralisants) induits par la vaccination jusqu'à 6 mois. Pour 187 d'entre eux, le taux moyen d'IgG anti-S a diminué de 1 929 BAU/mL avec IC à 95 % [752-2 124] à 1 mois post-vaccination à 442 BAU/mL avec IC à 95 % [399-490] à 6 mois post vaccination ($p < 0,001$). Malgré la persistance de cette réponse, des infections asymptomatiques ont été mises en évidence pour 26 % d'entre eux (59/277), par une séroconversion contre la nucléocapside (mais de plus faible sensibilité et spécificité comparée à la protéine Spike) observée entre mars et août 2021. Des infections symptomatiques (PCR+) sont survenues chez 2 sujets, mais les titres en anticorps chez ces échecs vaccinaux ne sont pas spécifiés. Aucune forme sévère n'a été rapportée. Les anticorps neutralisant la souche historique diminuaient de façon similaire (titre moyen d'anticorps de 551 avec IC à 95 % [455-669] à 1 mois diminuant à 98 avec un IC à 95 % [78-124] à 6 mois), avec des titres encore moindres pour les anticorps neutralisant le variant Delta (le titre moyen d'anticorps diminuant de 279 avec IC à 95 % [219-355] à 38 avec IC à 95 % [31-48]).

➤ **Recommandations du Comité d'orientation de la stratégie vaccinale (COSV) (47)**

En août 2021, le COSV a défini une « *conduite à tenir vis à vis du rappel vaccinal anti-Covid-19 en cas d'infection post-vaccinale* », en préconisant de réaliser une injection de rappel 6 mois après la précédente si l'infection avait eu lieu moins de 3 mois après la complétion du schéma de primovaccination. Cette injection de rappel n'était pas recommandée si l'infection avait lieu plus de 3 mois après la complétion du schéma.

En résumé, **les échecs vaccinaux concernent essentiellement les personnes plus âgées et/ou présentant des comorbidités**. Il est à noter que sur les 1 349 échecs vaccinaux notifiés pour Comirnaty, vaccin majoritairement administré en France, seulement 16 cas ne présentaient pas de comorbidités.

Le délai de survenue de ces échecs vaccinaux laisse supposer qu'ils résultent d'une immunité insuffisante induite par la primo-vaccination plutôt qu'à une baisse d'immunité.

Evaluer la pertinence d'un rappel chez des personnes ayant présenté une infection après une primovaccination complète nécessiterait de disposer d'une exploration immunologique de ces échecs vaccinaux cliniques ou subcliniques, or **ces données ne sont pas encore disponibles**.

Conclusions - Recommandations

Il est à noter que les recommandations suivantes ne concernent pas les personnes immunodéprimées.

Cas particulier des sujets avec antécédents d'infection vaccinés par une dose de vaccin contre la Covid-19

La HAS précise sa précédente recommandation de réaliser une dose unique de vaccin chez les personnes ayant été infectées par le SARS-CoV-2, avec un délai de 6 mois post-infection. Cette dose vaccinale post-infection équivaut à un rappel vaccinal. Cette injection est à réaliser avec Comirnaty ou Spikevax (pleine dose).

La HAS considère que les données disponibles à ce jour relatives à la réponse immunitaire induite chez les sujets préalablement infectés puis vaccinés par une dose unique de vaccin contre la Covid-19 ne conduisent pas actuellement à recommander l'administration d'une dose additionnelle chez ces personnes, quel que soit l'âge.

Une **dose additionnelle n'est pas contre-indiquée**. Il est en effet à noter que certains pays réalisent un schéma vaccinal à deux doses en post-infection.

Cas particulier des sujets infectés après une primovaccination complète ou incomplète

Etant donné l'absence de données immunologiques dans ce contexte particulier, et dans un objectif de simplification, la HAS recommande :

- En cas de survenue d'une infection après un schéma vaccinal complet, la HAS préconise l'administration d'une dose additionnelle 6 mois après l'infection, dans la population éligible au rappel³;
- En cas de survenue d'une infection après une première injection de vaccin (schéma incomplet), quel que soit le délai de survenue après la première dose, la conduite à tenir consiste à administrer la seconde dose 6 mois après l'infection, quel que soit l'âge.

La HAS souligne la nécessité de maintenir une surveillance renforcée des variants et des mutations additionnelles acquises par le variant Delta afin de détecter tout changement phénotypique qui pourrait aggraver encore son impact en santé publique. En France, cette surveillance s'appuie sur une forte activité de séquençage, actuellement en mesure de détecter tout signal précoce d'augmentation de la circulation d'un nouveau variant. Il est donc essentiel de maintenir une capacité de séquençage suffisante pour détecter les signaux faibles, et permettre une bonne représentativité géographique sur le territoire.

Les études évaluant différentes stratégies de rappel en population générale avec des schémas hétérologues, y compris avec d'autres vaccins ARN adaptés aux variants ou issus d'autres plateformes vaccinales que les ARNm ou les vecteurs viraux, sont en cours et viendront apporter de nouvelles données.

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, virologiques (quant à la survenue de nouveaux variants éventuels) et de pharmacovigilance.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 18 novembre 2021.

Pour le collège :
La présidente,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

Références Bibliographiques

1. 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

2. McMahan K, Yu J, Mercado NB, Loos C, Tostanoski LH, Chandrashekar A, *et al.* Correlates of protection against

SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 2021;590(7847):630-4.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-03041-6>

3. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, *et al.* Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

4. Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S, *et al.* Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021.

³ Cf. recommandations HAS relatives à la population éligible à un rappel

<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01540-1>

5. Amirthalingam G, Bernal JL, Andrews NJ, Whitaker H, Gower C, Stowe J, *et al.* Higher serological responses and increased vaccine effectiveness demonstrate the value of extended vaccine schedules in combatting COVID-19 in England [preprint]. medRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.26.21261140>

6. Israel A, Shenhar Y, Green I, Merzon E, Golan-Cohen A, Schäffer AA, *et al.* Large-scale study of antibody titer decay following BNT162b2 mRNA vaccine or SARS-CoV-2 infection [preprint]. medRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.19.21262111>

7. Zhong D, Xiao S, Debes AK, Egbert ER, Caturegli P, Colantuoni E, *et al.* Durability of antibody levels after vaccination with mRNA SARS-CoV-2 vaccine in individuals with or without prior infection [letter]. JAMA 2021.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.19996>

8. Cohen KW, Linderman SL, Moodie Z, Czartoski J, Lai L, Mantus G, *et al.* Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. Cell Rep Med 2021;2(7):100354.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100354>

9. Sokal A, Barba-Spaeth G, Fernández I, Broketa M, Azzaoui I, de La Selle A, *et al.* mRNA vaccination of naive and COVID-19-recovered individuals elicits potent memory B cells that recognize SARS-CoV-2 variants. Immunity 2021.

<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.09.011>

10. Sokal A, Chappert P, Barba-Spaeth G, Roeser A, Slim F, Azzaoui I, *et al.* Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell response. Cell 2021;184(5):1201-13.e14.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.050>

11. Sakharkar M, Rappazzo CG, Wieland-Alter WF, Hsieh CL, Wrapp D, Esterman ES, *et al.* Prolonged evolution of the human B cell response to SARS-CoV-2 infection. Sci Immunol 2021;6(56):abg6916.

<http://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abg6916>

12. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, *et al.* Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. Sci Immunol 2021;6(58):eabi6950.

<http://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abi6950>

13. Andreano E, Paciello I, Piccini G, Manganaro N, Pileri P, Hyseni I, *et al.* Hybrid immunity improves B cells and antibodies against SARS-CoV-2 variants. Nature 2021.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-04117-7>

14. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, *et al.* Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. Nature 2021;591:639–44.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>

15. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, *et al.* Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science 2021;371(6529):abf4063.

<http://dx.doi.org/10.1126/science.abf4063>

16. Heesters BA, Myers RC, Carroll MC. Follicular dendritic cells: dynamic antigen libraries. Nat Rev Immunol 2014;14(7):495-504.

<http://dx.doi.org/10.1038/nri3689>

17. Angyal A, Longet S, Moore S, Payne RP, Harding A, Tipton T, *et al.* T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2-naïve UK health-care workers: a multicentre prospective cohort study. Lancet Microbe 2021.

[http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00275-5](http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00275-5)

18. Bradley T, Grundberg E, Selvarangan R. Antibody responses boosted in seropositive healthcare workers after single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine [preprint]. medRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.03.21251078>

19. Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Prostko JC, *et al.* Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. Nat Med 2021;27(6):981-4.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01325-6>

20. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, *et al.* Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine [letter]. N Engl J Med 2021;384(14):1372-4.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2101667>

21. Lozano-Ojalvo D, Camara C, Lopez-Granados E, Nozal P, del Pino-Molina L, Bravo-Gallego LY, *et al.* Differential effects of the second SARS-CoV-2 mRNA vaccine dose on T cell immunity in naive and COVID-19 recovered individuals. Cell Rep 2021;36(8):109570.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109570>

22. Mazzoni A, Di Lauria N, Maggi L, Salvati L, Vanni A, Capone M, *et al.* First-dose mRNA vaccination is sufficient to reactivate immunological memory to SARS-CoV-2 in subjects who have recovered from COVID-19. J Clin Invest 2021;131(12):e149150.

<http://dx.doi.org/10.1172/jci149150>

23. Saadat S, Rikhtegaran Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, *et al.* Binding and neutralization antibody titers after a single vaccine dose in health care workers previously infected with SARS-CoV-2. JAMA 2021;325(14):1467-9.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.3341>

24. Samanovic MI, Cornelius AR, Gray-Gaillard SL, Allen JR, Karmacharya T, Wilson JP, *et al.* Robust immune responses after one dose of BNT162b2 mRNA vaccine dose in SARS-CoV-2 experienced individuals [preprint]. medRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.07.21251311>

25. Agence européenne des médicaments. Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf
26. Agence européenne des médicaments. Spikevax, dispersion injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf
27. Agence européenne des médicaments. Vaxzevria, suspension injectable. Vaccin COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant]). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf
28. Agence européenne des médicaments. COVID-19 Vaccine Janssen, suspension injectable. Vaccin contre la COVID-19 (Ad26.COVS-2-S [recombinant]). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf
29. Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, *et al.* mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science* 2021;372(6549):1413-8.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.abg9175>
30. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, *et al.* mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science* 2021:eabm0829.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.abm0829>
31. Gazit S, Shlezinger R, Perez G, Lotan R, Peretz A, Ben-Tov A, *et al.* Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.24.21262415>
32. Centers for Disease Control and Prevention, Bozio CH, Grannis SJ, Naleway AL, Ong TC, Butterfield KA, *et al.* Laboratory-confirmed COVID-19 among adults hospitalized with COVID-19-like illness with infection-induced or mRNA vaccine-induced SARS-CoV-2 immunity - nine states, january-september 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(44):1539-44.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7044e1>
33. Painter MM, Mathew D, Goel RR, Apostolidis SA, Pattekar A, Kuthuru O, *et al.* Rapid induction of antigen-specific CD4(+) T cells is associated with coordinated humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Immunity* 2021;54(9):2133-42.e3.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.001>
34. Urbanowicz RA, Tsoleridis T, Jackson HJ, Cusin L, Duncan JD, Chappell JG, *et al.* Two doses of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine enhances antibody responses to variants in individuals with prior SARS-CoV-2 infection. *Sci Transl Med* 2021;13(609):eabj0847.
<http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.abj0847>
35. Bertoletti A, Le Bert N, Qui M, Tan AT. SARS-CoV-2-specific T cells in infection and vaccination. *Cell Mol Immunol* 2021;18(10):2307-12.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41423-021-00743-3>
36. Lu Z, Laing ED, Pena DaMata J, Pohida K, Tso MS, Samuels EC, *et al.* Durability of SARS-CoV-2-specific T cell responses at 12-months post-infection. *J Infect Dis* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab543>
37. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD, Menacho K, *et al.* Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science* 2021;372(6549):1418-23.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.abh1282>
38. Payne RP, Longet S, Austin JA, Skelly DT, Dejnirattisai W, Adele S, *et al.* Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine. *Cell* 2021;184(23):5699-714.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.011>
39. Tauzin A, Gong SY, Beaudoin-Bussièrès G, Vézina D, Gasser R, Nault L, *et al.* Strong humoral immune responses against SARS-CoV-2 Spike after BNT162b2 mRNA vaccination with a sixteen-week interval between doses [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.17.21263532>
40. Havervall S, Marking U, Greilert-Norin N, Gordon M, Ng H, Christ W, *et al.* Impact of SARS-CoV-2 infection on vaccine-induced immune responses over time [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.16.21264948>
41. Ali H, Alahmad B, Al-Shammari AA, Al-Terki A, Hammad M, Cherian P, *et al.* Previous COVID-19 infection and antibody levels after vaccination [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.04.21263121>
42. Fröberg J, Gillard J, Philipsen R, Lanke K, Rust J, van Tuijl D, *et al.* SARS-CoV-2 mucosal antibody development and persistence and their relation to viral load and COVID-19 symptoms. *Nat Commun* 2021;12:5621.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-25949-x>
43. Mades A, Chellamathu P, Lopez L, Kojima N, MacMullan MA, Denny N, *et al.* Detection of persistent SARS-CoV-2 IgG antibodies in oral mucosal fluid and upper respiratory tract specimens following COVID-19 mRNA vaccination [preprint]. *medRxiv* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.05.06.21256403>

44. National Health Library and Knowledge Service, Clark H, Morgan M, Leen B, O'Reilly P, Casey G, *et al.* Are people who were previously infected with SARS CoV 2 adequately protected following one dose of a COVID 19 vaccine? Summary of evidence: COVID-19. Question 206. Version 1.0. Dublin: Health Service Executive; 2021.

<https://www.lenus.ie/bitstream/handle/10147/630147/Q206%20%5bEvidence%20Summary%5d%20COVID-19%20%5bNIAC%5d%20One%20Dose%20Vaccine%20Efficacy.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

45. 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>

46. Laing ED, Weiss CD, Samuels EC, Coggins SAA, Wang W, Wang R, *et al.* Durability of antibody responses and frequency of clinical and subclinical SARS-CoV-2 infection six months after BNT162b2 COVID-19 vaccination in healthcare workers [preprint]. medRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.16.21265087>

47. Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Avis du 19 août 2021 – délai minimal entre la primo-vaccination et le rappel de vaccination. Paris: COSV; 2021.

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_19_aout_2021_-_delai_entre_la_primo-vaccination_et_l_administration_d_un_rappel.pdf