

Avis n° 2021.0088/AC/SESPEV du 23 décembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la diminution du délai entre primovaccination et administration d'une dose de rappel et à l'administration d'une dose de rappel chez les adolescents fragiles âgés de 12 à 17 ans

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 23 décembre 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 et notamment son article IV.2 ;

Vue la saisine du Directeur Général de la Santé en date du 17 décembre 2021 ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

Dans le contexte de la cinquième vague épidémique en cours en France et dans la perspective d'une épidémie dominée à court terme par le variant Omicron, la HAS est saisie par la DGS afin d'évaluer la pertinence de :

- L'espacement à 4 mois voire moins entre le schéma vaccinal initial et la dose de rappel
- Recommander une dose de rappel chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans primo vaccinés (en distinguant, le cas échéant, ceux particulièrement à risque de faire une forme grave de Covid-19.

1. Concernant le raccourcissement de l'intervalle entre primovaccination et rappel

La HAS a pris en considération :

- Les données épidémiologiques à date, préoccupantes et caractérisées par une progression du variant omicron sur le territoire national.

D'après les données de Santé publique France, en semaine 49¹, **le taux d'incidence a dépassé ceux des pics épidémiques des trois vagues précédentes, avec plus de 500 cas pour 100 000 habitants par jour.** Les nouvelles hospitalisations et admissions en soins critiques étaient toujours en hausse et dépassaient le niveau de la vague précédente, mais restaient inférieures à celles des trois premières vagues. **Au 16 décembre, le variant Omicron a été détecté chez 310 personnes dans toutes les régions métropolitaines et à La Réunion ;**

Au 14 décembre 2021, la couverture vaccinale globale de la population française est de 76,4 % pour une vaccination complète. Parmi les 12 ans et plus, elle s'élève à 88,9 % complètement vaccinés. Chez les 65 ans et plus, 60,5 % avait reçu une dose de rappel ; ce taux s'élevait à 82,0 % parmi les personnes éligibles de cette classe d'âge. La couverture vaccinale de la population totale ou éligible est estimée à 23,8 % pour la dose de rappel.

D'après les données de la DREES publiées le 17 décembre 2021², les personnes non vaccinées sont surreprésentées parmi les tests positifs et plus encore parmi les entrées hospitalières pour lesquelles un test PCR positif a été identifié. Entre le 8 novembre et le 5 décembre 2021, les 9 % de personnes non vaccinées dans la population française de 20 ans et plus représentent, au 5 décembre 2021 :

- Près de 25 % des tests PCR positifs chez les personnes symptomatiques,

¹ Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 16 décembre 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-16-decembre-2021>

² <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/article/les-travaux-de-la-drees-lies-la-crise-sanitaire-de-la-covid-19>

- 41 % des admissions en hospitalisation conventionnelle,
 - 52 % des entrées en soins critiques,
 - 38 % des décès.
- Son précédent avis du 24 novembre 2021³ préconisant l'administration d'une dose de rappel **dès 5 mois** après la primovaccination en raison 1/ du contexte épidémique justifiant une accélération de la campagne vaccinale en raccourcissant le délai entre primovaccination et dose de rappel 2/ des résultats préliminaires du modèle populationnel de l'Institut Pasteur concluant que la stratégie de rappel la plus efficace (en termes de réduction du nombre cumulé d'hospitalisations et de taux d'incidence) est celle de l'élargissement du rappel aux plus de 18 ans **avec un avancement à 5 mois** de celui-ci et 3/ des données en vie réelle israélienne permettant d'évaluer l'efficacité vis-à-vis de l'infection et des formes graves d'un rappel vaccinal **administré au moins 5 mois** après la seconde dose du vaccin Comirnaty (Bar-On *et al.*⁴, Barda *et al.*⁵) ;
 - La réduction de 90 % de la mortalité associée à la Covid-19 parmi les adultes israéliens ayant reçu une dose de rappel administrée au moins 5 mois après la seconde dose comparée aux adultes n'ayant pas eu de rappel⁶ et les nouvelles données confirmant l'efficacité de la dose de rappel sur les infections en Israël⁷ ;
 - Le rapport de l'EMA/ECDC⁸ sur les schémas de vaccination hétérologues concluant que les données actuellement disponibles permettent de justifier l'administration sûre et efficace d'une dose de rappel **dès 3 mois** après la fin de la primovaccination si un intervalle aussi court **est souhaitable du point de vue de la santé publique**, sans préjudice des recommandations actuelles d'administrer les rappels de préférence après 6 mois⁹;
 - **L'avis de l'ANSM du 23 décembre 2021 indiquant que « compte tenu de la situation épidémique actuelle, avec une circulation très active des variants delta et omicron, une accélération de la campagne de rappel avec un espacement à partir de 3 mois de la dose de rappel après un schéma de primovaccination est envisageable en tenant compte des incertitudes sur la réponse immune et la durée de la protection. » ;**
 - **La perte de protection observée entre 3 mois et 6 mois après un schéma complet de primo-vaccination contre l'infection et les formes sévères (hospitalisations) vis-à-vis du variant delta, particulièrement pour les populations les plus âgées :**
 - L'étude israélienne de Goldberg *et al.*¹⁰, qui observe une augmentation progressive du risque d'infection avec l'allongement du délai depuis la seconde dose auprès de près de 5 millions d'adultes complètement vaccinés avant le 1^{er} juin et testés entre le 11 et 31 juillet 2021, sans antécédent préalable d'infection au SARS-CoV-2. Le risque d'être infecté (défini comme un test RT-PCR positif) parmi les personnes de 16 à 39 ans, complètement vaccinées en mars (soit approximativement 4 mois après la primovaccination) est multiplié par 1,6 [IC 95% : 1,3 – 2,0] comparé à celui des personnes vaccinées deux mois plus tard, en mai.

³ Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0083/AC/AC/SESPEV du 24 novembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'intégration des personnes de 18 ans et plus dans la campagne de rappel dès que 5 mois se sont écoulés depuis la complétude du premier schéma vaccinal. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3301353/fr/avis-n-2021-0083/ac/sespev-du-24-novembre-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-integration-des-personnes-de-18-ans-et-plus-dans-la-campagne-de-rappel-des-que-5-mois-se-sont-ecoules-depuis-la-complétude-du-premier-schema-vaccinal

⁴ Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, *et al.* Protection of BNT162b2 Vaccine booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021;385(15):1393-400. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2114255>

⁵ Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, *et al.* Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02249-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02249-2)

⁶ Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Netzer D, *et al.* BNT162b2 vaccine booster and mortality due to Covid-19. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2115624>

⁷ Saciuk Y, Kertes J, Shamir Stein N, Ekka Zohar A. Effectiveness of a third dose of BNT162b2 mRNA vaccine. *J Infect Dis* 2021. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab556>

⁸ European Medicines Agency. Heterologous primary and booster COVID-19 vaccination, 13 december 2021. Amsterdam: EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/heterologous-primary-booster-covid-19-vaccination-evidence-based-regulatory-considerations_en.pdf

⁹ European Medicines Agency. EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19: 'mix-and-match' approach can be used for both initial courses and boosters, 7 décembre 2021 [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-recommendations-heterologous-vaccination-courses-against-covid-19-mix-match-approach-can-be> ; European Centre for Disease Prevention and Control. EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19, 7 décembre 2021 [En ligne]. Stockholm: ECDC; 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ema-and-ecdc-recommendations-heterologous-vaccination-courses-against-covid-19>

¹⁰ Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, *et al.* Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med* 2021;385(24):e85. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2114228>

- L'étude israélienne d'Israel *et al.*¹¹ (*case negative design* avec appariement sur l'âge, la semaine du test et l'ethnie selon un ratio 1 :5), qui observe une augmentation progressive du risque d'infection au-delà de 90 jours après la dernière injection du schéma de primovaccination, auprès de 83 057 adultes testés entre le 15 mai 2021 et le 17 septembre 2021, sans antécédent préalable d'infection au SARS-CoV-2 et n'ayant pas reçu de dose de rappel. Le risque d'être infecté (défini comme un test RT-PCR positif) était plus important plus de 90 jours après la vaccination par rapport à la période de référence (moins de 90 jours) : de 2,37 fois [IC 95% :1,67 - 3,36] pour l'intervalle 90-119 jours, de 2,66 fois [IC 95% : 1,94 - 3,66] pour 120-149 jours, de 2,82 fois [IC 95% : 2,07 - 3,84] pour 150-179 jours et de 2,82 fois [IC 95% : 2,07 - 3,85] au-delà de 180 jours ($p < 0,001$ pour chaque intervalle de temps). Cette augmentation du risque d'infection est significative ($p < 0,01$) dans toutes les classes d'âge, au-delà de 180 jours.
 - L'étude française de la DREES, qui indique à partir de l'appariement des données SIVIC, SIDEV et VAC-SI sur la période entre le 18 octobre et le 14 novembre 2021, et ce malgré certaines limites méthodologiques développées dans le rapport¹², que pour les personnes avec schéma complet depuis 6 mois ou plus, la protection contre les formes graves (hospitalisations conventionnelles en soins critiques) diminue à 80 % environ, perdant 10 points environ pour les 60 à 80 ans et entre 5 et 10 points pour les 80 ans et plus par rapport à la protection conférée dans les 3 mois suivant le schéma complet de primo-vaccination. En revanche, elle ne s'érode que de quelques points pour les moins de 60 ans, en hospitalisation conventionnelle comme en soins critiques.
- **Les résultats de deux études d'immunogénicité relatives à l'administration précoce (avant 6 mois) d'une dose de rappel avec les vaccins à ARNm recommandés**, que ce soit lors d'une vaccination par un rappel selon un schéma homologue ou hétérologue, qui confirment une **bonne tolérance et une réponse immunitaire anamnesticque satisfaisante après une dose de rappel y compris lorsqu'elle est administrée dès 3 mois après la primo-vaccination** :
- L'étude anglaise COV-Boost de Munro *et al.*¹³, étude de phase 2, randomisée, contrôlée et en double aveugle, qui a étudié l'immunogénicité et la tolérance de 7 vaccins différents administrés en rappel i) au moins 70 jours (en moyenne ~ 77 jours) après un schéma de primo-vaccination à deux doses de VAXZEVRIA (ChAd) ou ii) au moins 84 jours (en moyenne ~ 100 jours) après un schéma à deux doses de COMIRNATY (BNT) chez 2 878 sujets âgés de plus de 30 ans sans antécédents d'infection par le SARS-CoV-2. Les résultats de cette étude indiquent :
 - Une réactogénicité acceptable quels que soient les doses et vaccins utilisés ;
 - Un ratio des moyennes géométriques des titres (GMR) en anticorps 28 jours après l'administration du rappel supérieur à 1,75 (différence minimale clinique pré-établie, prévue au protocole) par rapport au groupe contrôle quels que soient les vaccins utilisés en dose de rappel après primovaccination par 2 doses de VAXZEVRIA ou COMIRNATY, à l'exception du groupe ayant reçu une dose ou une demi-dose du vaccin Valneva après une primo-vaccination par BNT/BNT. A titre d'exemple, pour une primovaccination avec ChAd/ChAd, le GMR était de 24,48 (19,50-30,79) si le rappel avait été réalisé avec BNT. Pour une primovaccination avec BNT/BNT, le GMR était de 5,33 (4,23 – 6,73) si dose de rappel avec ChAD (cf. Annexe 1) ;
 - Des résultats similaires observés pour les anticorps neutralisants, avec toutefois des ratio plus faibles observés sur le variant delta par rapport à la souche sauvage (cf. Annexe 2) ;
 - Une dose de rappel avec un vaccin à ARNm conduit à des réponses cellulaires plus élevées que dans le groupe contrôle chez les participants primo-vaccinés avec BNT/BNT. Ainsi, tous les vaccins conduisent à une réponse anamnesticque, c'est-à-dire à restimuler de façon adéquate le système immunitaire après une dose de rappel, avec cependant des différences marquées dans les réponses entre les vaccins utilisés pour le rappel.

¹¹ Israel A, Merzon E, Schäffer AA, Shenhar Y, Green I, Golan-Cohen A, *et al.* Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risk of SARS-CoV-2 infection: test negative design study. *BMJ* 2021;375:e067873. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-067873>

¹² Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Le rappel vaccinal Covid-19 chez les seniors réduit sensiblement le risque d'entrer à l'hôpital, 26 novembre 2021. Paris : DREES; 2021. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-11/2021-11-25%20-%20Appariements%20sivic-sidep-vacsi%20Drees.pdf>

¹³ Munro AP, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, *et al.* Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021;398(10318):2258-76. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02717-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02717-3)

Par ailleurs,

- L'étude nord-américaine d'Atmar *et al.*¹⁴, étude de phase 1 / 2 contrôlée en ouvert qui a étudié la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel avec SPIKEVAX (100-µg), JANSSEN (5x1010 particules) ou COMIRNATY (30-µg) administrée au moins 12 semaines après une primo-vaccination (en moyenne 19 semaines pour un rappel avec Janssen, en moyenne 22 semaines pour un rappel avec Comirnaty, en moyenne 16 semaines pour un rappel avec Spikevax) chez 458 sujets âgés de plus de 18 ans sans antécédents d'infection par le SARS-CoV-2. Les résultats de cette étude indiquent :
 - Une réactogénicité similaire à celle rapportée lors de la primo-vaccination et des douleurs au site d'injection, malaise, maux de tête et myalgie rapportée chez plus de la moitié des participants sans signe de gravité et seulement 2 événements indésirables graves rapportés sans lien avec la vaccination ;
 - Les 3 vaccins utilisés en rappel conduisent à une réponse anamnestic quel que soit le schéma utilisé. La moyenne géométrique des titres en anticorps neutralisant 15 jours après l'administration de rappel a augmenté d'un facteur 4,6 à 56, par rapport à la valeur à l'inclusion selon les schémas testés. Le ratio des titres en anticorps liants et en anticorps neutralisants a été similaire ou supérieur après un schéma de rappel hétérologue en comparaison aux schémas homologues.
- **Les premières données sur les caractéristiques du variant Omicron, qui lui confère i) une capacité en termes de transmissibilité susceptible de conduire à une expansion exponentielle des cas ainsi qu'ii) un potentiel échappement immunitaire comparé au variant delta, en faveur d'une transmission communautaire rapide du variant Omicron avec des données de projection des modélisations mathématiques¹⁵ qui anticipent que le variant Omicron deviendra probablement le variant prédominant dès le début de l'année 2022 ;**
- **Les données encore limitées sur l'efficacité de la vaccination contre le variant Omicron avec les vaccins autorisés en France¹⁶ (bien qu'il soit difficile de traduire directement les données de neutralisation *in vitro* en résultats cliniques sur la protection vis-à-vis de l'infection ou de formes graves, en l'absence de corrélat de la protection contre le SARS-CoV-2 établi et de données sur la réponse cellulaire mémoire). Les premières publications (non revues par un comité de lecture) rapportant des données de séroneutralisation et suggèrent que les capacités de neutralisation des sérums de personnes vaccinées (primo-vaccination) ou convalescentes d'une infection à Delta sont diminuées vis-à-vis du variant Omicron comparativement aux autres variants (Wilhelm *et al.*¹⁷, Cele *et al.*¹⁸, données Pfizer^{19,20}, Roessler *et al.*²¹) et seraient insuffisantes après deux doses. Elles indiquent toutefois que la neutralisation du virus par des sérums provenant d'individus ayant été préalablement infectés et ayant reçu une vaccination complète (primo-vaccination), ou des sérums provenant d'individus vaccinés ayant reçu un rappel, reste au moins partiellement efficace sur le variant Omicron *in vitro* (Wilhelm *et al.*²², données Pfizer^{23,24},**

¹⁴ 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>

¹⁵ European Centre for Disease Prevention and Control. Assessment of the further emergence and potential impact of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern in the context of ongoing transmission of the Delta variant of concern in the EU/EEA, 18th update, 15 december 2021. Stockholm: ECDC; 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-assessment-further-emergence-omicron-18th-risk-assessment-december-2021.pdf>

¹⁶ Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.14.21267615>

¹⁷ Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, *et al.* Reduced neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variant by vaccine sera and monoclonal antibodies [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432>

¹⁸ Cele S, Jackson L, Khoury DS, Khan K, Moyo-Gwete T, Tegally H, *et al.* SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.08.21267417>

¹⁹ Pfizer Inc, BioNTech SE. Pfizer and BioNTech provide update on Omicron variant, december 08, 2021 [En ligne]. New York;Mainz: Pfizer;BioNTech; 2021. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-omicron-variant>

²⁰ BioNTech, Pfizer. Omicron variant (B.1.1.529). Update, december 8, 2021. Mainz, New York: BioNTech; Pfizer; 2021.

<https://investors.biontech.de/static-files/47b4131a-0545-4a0b-a353-49b3a1d01789>

²¹ Rössler A, Riepler L, Bante D, von Laer D, Kimpel J. SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.08.21267491>

²² Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, *et al.* Reduced neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variant by vaccine sera and monoclonal antibodies [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432>

²³ Pfizer Inc, BioNTech SE. Pfizer and BioNTech provide update on Omicron variant, december 08, 2021 [En ligne]. New York;Mainz: Pfizer;BioNTech; 2021. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-omicron-variant>

²⁴ BioNTech, Pfizer. Omicron variant (B.1.1.529). Update, december 8, 2021. Mainz, New York: BioNTech; Pfizer; 2021. <https://investors.biontech.de/static-files/47b4131a-0545-4a0b-a353-49b3a1d01789>

Roessler *et al.*²⁵, Basile *et al.*²⁶, Nemet *et al.*²⁷. En outre, les premières données d'efficacité vaccinale sur le variant Omicron en vie réelle disponibles (Andrews *et al.* ; *test negative case-control design*), issues d'une publication en *preprint*²⁸, suggèrent un maintien de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques non graves d'infection à SARS-CoV-2 dues au variant Omicron à 80 % à 1-2 mois, avec toutefois une chute de l'efficacité vaccinale à 34 % à partir du 4ème mois après la deuxième dose du vaccin Pfizer, et une remontée à 75 % deux semaines après une dose de rappel (pour une durée encore indéterminée).

- L'absence de données **comparatives sur les réponses immunologiques obtenues à 3 mois et à 6 mois** (les seules données disponibles étant issues d'études différentes ne permettant pas de les comparer directement). Ainsi, il n'est pas exclu qu'un rappel à 3 mois, bien que justifié dans le contexte du variant Omicron, ne soit pas le schéma optimal vis-à-vis du variant delta.
- L'absence de données concernant la **durée de protection après le rappel** (et de données comparatives permettant d'évaluer la durée de protection conférée par un rappel à 3 mois plutôt qu'à 5 ou à 6 mois) ;
- **Les travaux de modélisation mathématique de l'ECDC²⁹ suggérant que l'impact populationnel de la vaccination devrait être plus important dès lors qu'une dose de rappel est administrée très rapidement à la majorité de la population adulte (avec une distribution équivalente à celle du printemps) et que cette dose de rappel soit administrée le plus tôt possible, mais pas avant trois mois après la primo-vaccination ; une telle stratégie permettrait de réduire de 15 % la mortalité associée à la Covid-19 liée au variant Omicron ;**
- **Les travaux de modélisation mathématique relatifs à l'impact du variant Omicron sur l'épidémie, conduits par l'institut pasteur.**
En estimant des temps de doublements du variant Omicron compris entre 2 et 3 fin novembre et début décembre, ces travaux montrent que :
 - **Le pic d'hospitalisations est attendu entre la deuxième moitié de janvier et début février ;**
 - **L'accélération de l'administration des doses de rappel (1,2 millions par jour au lieu de 800 000 par jour) pourrait réduire la taille du pic d'hospitalisations de 9-17%.**
- **Les recommandations internationales** qui préconisent l'administration d'une **dose de rappel** désormais effectuée **au plus tôt : à 3 mois après la primo-vaccination chez les personnes de plus de 18 ans éligibles au rappel (Royaume-Uni³⁰, Allemagne³¹, Pays-Bas³², Canada³³, Finlande³⁴, Grèce³⁵, Slovaquie³⁶ et Pérou³⁷) ou, à 4 mois (Belgique³⁸, Malte³⁹ et Suisse⁴⁰), tandis que les recommandations australiennes**

²⁵ Rössler A, Riepler L, Bante D, von Laer D, Kimpel J. SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.08.21267491>

²⁶ Basile K, Rockett RJ, McPhie K, Fennell M, Johnson-Mackinnon J, Agius JE, *et al.* Improved neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron variant after Pfizer-BioNTech BNT162b2 COVID-19 vaccine boosting [preprint]. bioRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.12.472252>

²⁷ Nemet I, Kliker L, Lustig Y, Zuckerman NS, Erster O, Cohen C, *et al.* Third BNT162b2 vaccination neutralization of SARS-CoV-2 Omicron infection [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.13.21267670>

²⁸ Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rieckert T, Gallagher E, *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.14.21267615>

²⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. Assessment of the further emergence and potential impact of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern in the context of ongoing transmission of the Delta variant of concern in the EU/EEA, 18th update, 15 december 2021. Stockholm: ECDC; 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-assessment-further-emergence-omicron-18th-risk-assessment-december-2021.pdf>

³⁰ Department of Health and Social Care. JCVI advice on the UK vaccine response to the Omicron variant, 29 november 2021. London: DHSC; 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/uk-vaccine-response-to-the-omicron-variant-jcvi-advice/jcvi-advice-on-the-uk-vaccine-response-to-the-omicron-variant>

³¹ Robert Koch Institut. Pressemitteilung der STIKO zur verkürzung des impfabstands bei der COVID-19-auffrischimpfempfehlung, 21 dezember 2021. Berlin: RKI; 2021. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2021-12-21.html

³² <https://www.government.nl/topics/coronavirus-covid-19/dutch-vaccination-programme/booster-vaccination>

³³ https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/vaccine/COVID-19_vaccine_third_dose_recommendations.pdf

³⁴ <https://thl.fi/en/web/infectious-diseases-and-vaccinations/what-s-new/coronavirus-covid-19-latest-updates/vaccines-and-coronavirus/getting-vaccinated-against-covid-19-how-why-and-when>

³⁵ <https://gr.usembassy.gov/health-alert-vaccination-developments-in-greece/>

³⁶ <https://korona.gov.sk/informacie-k-prihlasovaniu-sa-na-ockovanie/>

³⁷ <https://www.gob.pe/pongoelhombro>

³⁸ <https://www.health.belgium.be/fr/news/cim-sante-publique-20>

³⁹ <https://deputyprimeminister.gov.mt/en/health-promotion/covid-19/Pages/vaccines.aspx>

⁴⁰ <https://www.ge.ch/en/getting-vaccinated-against-covid-19/faq-vaccination-against-covid-19>

de l'ATAGI⁴¹ considèrent qu'il n'y a pas suffisamment de données disponibles à ce jour pour suggérer que l'administration précoce de rappel augmentera la protection contre le variant Omicron.

À partir de ces données, la HAS considère que le contexte épidémique déjà préoccupant en France en raison de la cinquième vague liée au variant Delta et l'expansion du variant Omicron attendue très rapidement sur le territoire national (la réponse à la vaccination sur les formes symptomatiques semblant chuter entre 2 et 4 mois post deuxième dose) justifie une accélération de la campagne vaccinale en raccourcissant le délai entre primovaccination et dose de rappel et en augmentant le niveau de protection de la population.

Elle recommande donc que l'administration d'une dose de rappel puisse désormais être réalisée à partir de 3 mois après la primovaccination dans la population éligible aux rappels c'est-à-dire des plus de 18 ans.

La HAS souligne l'importance de disposer rapidement de données en vie réelle au niveau international mais également en France (suivi de cohortes notamment), permettant d'évaluer **la réponse immunitaire obtenue après une dose de rappel administrée dès 3 mois après la primo-vaccination** comparativement à celle obtenue à 5 ou à 6 mois ; ainsi que de données évaluant la durée de la protection conférée par un rappel réalisé à 3, 5 ou 6 mois.

2. Concernant la pertinence d'une dose de rappel chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans primovaccinés

L'essai clinique conduit par le laboratoire Pfizer et visant à évaluer l'efficacité et la tolérance d'une dose de rappel chez les adolescents est en cours. Par ailleurs, le schéma posologique (pleine dose ou dose pédiatrique) n'est pas encore confirmé. Certains pays ont toutefois, d'ores et déjà autorisé récemment la troisième dose chez les plus jeunes (l'Israël⁴², et Malte⁴³ et chez les 12 ans et plus ; les Etats-Unis⁴⁴, la Suisse⁴⁵, le Liban⁴⁶ et l'Irlande⁴⁷ chez les 16 ans et plus). D'autres pays ont restreint la dose de rappel aux adolescents à partir de 12 ans à risque de développer une forme grave la maladie, à savoir la Finlande⁴⁸ ainsi que l'Irlande⁴⁹ (mais seulement pour les adolescents immunodéprimés) et le Royaume-Uni⁵⁰ pour les adolescents à risque de 16 et 17 ans.

Les données en vie réelle issues de ces pays ne sont à ce jour pas disponibles.

Considérant toutefois :

- l'avis de l'ANSM en date du 23 décembre 2021 indiquant qu'« au vu de la circulation croissante du variant omicron et de l'EUA octroyé par la FDA, l'extension du rappel aux adolescents de 16 à 17 ans apparaît envisageable. Concernant les adolescents de 12 à 15 ans, l'absence de donnée à ce stade privilégie de recommander une dose de rappel chez les sujets immunodéprimés, avec une pathologie à haut risque ou une comorbidité, tel que mentionné dans le DGS Urgent n° 2021-122 ».

- le contexte épidémique préoccupant en France en raison de la cinquième vague liée au variant Delta et de l'expansion du variant Omicron attendue très rapidement (la réponse à la vaccination sur les formes

⁴¹ Australian Technical Advisory Group on Immunisation. ATAGI statement on SARS-CoV-2 Omicron variant and COVID-19 booster doses, 3 december 2021. Canberra: ATAGI; 2021. <https://www.health.gov.au/news/atagi-statement-on-sars-cov-2-omicron-variant-and-covid-19-booster-doses>

⁴² <https://corona.health.gov.il/en/vaccine-for-covid/>

⁴³ <https://deputyprimeminister.gov.mt/en/health-promotion/covid-19/Pages/vaccines.aspx>

⁴⁴ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>

⁴⁵ <https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/impfen.html#1695831529>

⁴⁶ <https://www.dartmouth-hitchcock.org/covid19/booster-shots>

⁴⁷ <https://www2.hse.ie/screening-and-vaccinations/covid-19-vaccine/get-the-vaccine/covid-19-vaccine-booster-dose/>

⁴⁸ <https://thl.fi/en/web/infectious-diseases-and-vaccinations/what-s-new/coronavirus-covid-19-latest-updates/vaccines-and-coronavirus/vaccination-order-and-at-risk-groups-for-covid-19>

⁴⁹ <https://www2.hse.ie/screening-and-vaccinations/covid-19-vaccine/get-the-vaccine/weak-immune-system/>

⁵⁰ <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/coronavirus-booster-vaccine/>

symptomatiques semblant chuter entre 2 et 4 /mois post deuxième dose chez les adultes) justifiant une accélération de la campagne vaccinale en raccourcissant le délai entre primovaccination et dose de rappel et en augmentant le niveau de protection à travers la population ;

La HAS prend acte de l'élargissement de la campagne de rappel aux adolescents fragiles tel qu'annoncé sur le site du Ministère des solidarités et de la santé⁵¹ et recommande que les adolescents de 12 à 17 ans souffrant d'immunodéficience (pathologique et induite par les médicaments) et porteurs d'une des comorbidités identifiées préalablement comme à risque de développer une forme grave de la maladie puissent également bénéficier d'une dose de rappel, selon les mêmes modalités que les adultes. En outre, la HAS recommande que, sur la base d'une appréciation du rapport bénéfice/risque individuel, les médecins spécialistes d'organes et maladies rares puissent également proposer, au cas par cas, l'administration d'une dose de rappel aux adolescents jugés particulièrement vulnérables et pour lesquels les risques liés à la Covid-19 apparaissent majeurs, en particulier dans le contexte du variant omicron. La HAS réitère ses précédentes recommandations relatives au choix des vaccins à utiliser pour l'administration de la dose de rappel⁵² et rappelle que les contre-indications connues et validées pour une vaccination contre la Covid-19 doivent être également respectées pour la dose de rappel.

Enfin, la HAS insiste sur l'importance d'inciter à la vaccination tous les adultes non vaccinés (primovaccination) et d'accélérer la campagne de rappel pour tous les adultes éligibles, en particulier chez les sujets les plus âgés et les plus à risque de formes graves (sujets atteints de comorbidités préalablement listées par la HAS)⁵³.

Enfin, au vu du contexte épidémiologique actuel caractérisé **à la fois par une circulation du variant Delta à des niveaux élevés et par l'émergence et la progression rapide du variant Omicron**, la HAS rappelle l'importance **d'associer la vaccination au renforcement de l'adhésion aux gestes barrière et aux mesures d'aération des espaces intérieurs** à un haut niveau **et au dépistage et mesures d'isolement ou de restrictions des interactions sociales des cas et personnes cas-contacts**, compte tenu de l'intérêt de ces mesures pour contenir l'épidémie de Covid-19 (et les infections aux autres virus hivernaux) afin de préserver le système de soins et d'éviter des mesures plus restrictives.

Ces conclusions sont établies sur la base des connaissances scientifiques actuelles et dans le contexte épidémiologique français. Elles seront réexaminées à la lumière des nouvelles données à venir.

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

Fait le 23 décembre 2021

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

⁵¹ « Désormais, une dose de rappel est proposée aux adolescents de 12 à 17 ans pour lesquels on a observé un affaiblissement de l'immunité conférée par le vaccin (adolescents souffrant de comorbidité(s) ou de pathologies à haut risque de forme grave). Ce rappel doit intervenir 6 mois après la dernière injection ayant permis de compléter le schéma vaccinal initial de l'adolescent. Les rappels vaccinaux sont effectués uniquement avec des vaccins à ARNm (Pfizer-BioNTech ou Moderna). Ces deux vaccins peuvent être utilisés quel que soit le vaccin utilisé dans le cadre du premier schéma vaccinal, mais le vaccin Pfizer-BioNTech est recommandé pour les personnes de moins de 30 ans. » <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/je-suis-un-particulier/covid-19-vaccination-des-mineurs>

⁵² 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

⁵³ 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

Annexe 1. Réponse immunitaire 28 jours après la dose de rappel (population en ITT) en fonction du schéma de la primovaccination et le type de vaccin choisi pour la dose de rappel d'après Munro et al., 2021⁵⁴

Prime with ChAd/ChAd					Prime with BNT/BNT					
Control (n=93)	BNT (n=95)	VLA (n=95)	VLA half (n=107)	Ad26 (n=101)	Control (n=97)	BNT (n=96)	VLA (n=99)	VLA half (n=98)	Ad26 (n=89)	
SARS-CoV-2 anti-spike IgG, ELU/mL										
GMC*	763 (630-924; n=91)	20517 (17718-23757; n=93)	1835 (1514-2224; n=93)	1430 (1198-1707; n=103)	5517 (4647-6548; n=98)	3197 (2714-3767; n=94)	27242 (24148-30731; n=96)	4204 (3640-4856; n=98)	3721 (3200-4326; n=98)	17079 (14488-20133; n=87)
GMR†	Ref (19.50-30.79)	24.48 (1.75-2.77)	2.20 (1.45-2.27)	1.81 (1.45-2.27)	5.84 (4.65-7.33)	Ref	8.11 (6.59-9.99)	1.31 (1.07-1.62)	1.25 (1.01-1.54)	5.63 (4.55-6.97)

Prime with ChAd/ChAd				Prime with BNT/BNT				
Control (n=93)	ChAd (n=100)	NVX (n=96)	NVX half (n=97)	Control (n=111)	ChAd (n=98)	NVX (n=103)	NVX half (n=99)	
SARS-CoV-2 anti-spike IgG, ELU/mL								
GMC*	801 (664-967; n=91)	2457 (2058-2933; n=99)	6975 (5829-8347; n=95)	4634 (3794-5660; n=97)	2541 (2110-3060; n=111)	13424 (11702-15399; n=97)	10862 (9009-13097; n=101)	8550 (7210-10138; n=98)
GMR†	Ref (2.52-4.20)	3.25 (2.52-4.20)	8.75 (6.77-11.31)	5.82 (4.50-7.51)	Ref	5.33 (4.23-6.73)	4.78 (3.80-6.02)	3.07 (2.43-3.88)

Prime with ChAd/ChAd				Prime with BNT/BNT				
Control (n=102)	BNT half (n=105)	m1273 (n=98)	CVn (n=105)	Control (n=100)	BNT half (n=94)	m1273 (n=92)	CVn (n=94)	
SARS-CoV-2 anti-spike IgG, ELU/mL								
GMC*	852 (697-1041; n=101)	16045 (13449-19143; n=103)	31111 (26363-36714; n=97)	3996 (3397-4700; n=103)	3029 (2556-3589; n=98)	23082 (19971-26678; n=92)	33768 (27816-40993; n=91)	7613 (6515-8897; n=91)
GMR†	Ref (12.97-21.76)	16.80 (12.97-21.76)	32.30 (24.84-42.01)	5.05 (3.90-6.54)	Ref	6.78 (5.51-8.35)	11.49 (9.36-14.12)	2.30 (1.87-2.83)

Annexe 2. Anticorps neutralisants 28 jours après la dose de rappel (population en ITT) en fonction du schéma de la primovaccination et le type de vaccin choisi pour la dose de rappel d'après Munro et al., 2021

Prime with ChAd/ChAd				Prime with BNT/BNT				
Control (n=93)	ChAd (n=100)	NVX (n=96)	NVX half (n=97)	Control (n=111)	ChAd (n=98)	NVX (n=103)	NVX half (n=99)	
Pseudotype virus neutralising antibody (wild-type), NT ₅₀								
GMT*	84.9 (68.7-105.0; n=90)	193 (161-231; n=98)	727 (598-883; n=87)	470 (378-583; n=86)	157 (129-192; n=111)	950 (802-1126; n=98)	766 (624-939; n=94)	606 (495-743; n=89)
GMR†	Ref (1.96-3.11)	2.47 (1.96-3.11)	8.86 (7.00-11.22)	5.89 (4.64-7.46)	Ref	6.01 (4.87-7.41)	5.39 (4.35-6.67)	3.50 (2.81-4.36)
Pseudotype virus neutralising antibody (delta), NT ₅₀								
GMT*	20.0 (15.6-25.7; n=91)	48.9 (39.7-60.2; n=99)	124 (99-156; n=84)	87.2 (68.5-111.0; n=83)	37.9 (30.5-47.1; n=111)	260 (217-313; n=98)	165 (131-209; n=89)	131 (106-163; n=88)
GMR†	Ref (1.92-3.47)	2.58 (1.92-3.47)	6.25 (4.60-8.50)	4.40 (3.23-6.00)	Ref	6.84 (5.39-8.68)	4.94 (3.86-6.31)	3.27 (2.55-4.20)

Prime with ChAd/ChAd					Prime with BNT/BNT				
Control (n=93)	BNT (n=95)	VLA (n=95)	VLA half (n=107)	Ad26 (n=101)	Control (n=97)	BNT (n=96)	VLA (n=99)	VLA half (n=98)	Ad26 (n=89)
Pseudotype virus neutralising antibody (wild-type), NT ₅₀									
GMT*	69.6 (57.2-84.6; n=91)	1621 (1314-1998; n=93)	202 (166-247; n=89)	147 (124-174; n=95)	563 (454-698; n=95)	205 (167-253; n=93)	1789 (1520-2107; n=95)	289 (244-342; n=91)	1441 (1188-1749; n=75)
GMR†	Ref (16.93-27.51)	21.58 (16.93-27.51)	2.68 (2.10-3.43)	2.01 (1.57-2.55)	6.85 (5.37-8.73)	Ref	8.35 (6.88-10.14)	1.38 (1.14-1.68)	7.84 (6.37-9.64)
Pseudotype virus neutralising antibody (delta), NT ₅₀									
GMT*	20.4 (16.4-25.5; n=91)	315 (254-391; n=93)	35.2 (28.4-43.7; n=89)	31.1 (25.6-37.7; n=95)	125 (99-159; n=90)	56.5 (43.6-73.3; n=92)	392 (320-479; n=95)	67.1 (55.4-81.2; n=94)	418 (330-530; n=78)
GMR†	Ref (10.97-18.98)	14.43 (10.97-18.98)	1.65 (1.25-2.17)	1.50 (1.14-1.96)	5.33 (4.04-7.03)	Ref	6.60 (5.10-8.53)	1.19 (0.92-1.54)	8.02 (6.12-10.50)

Prime with ChAd/ChAd				Prime with BNT/BNT			
Control (n=102)	BNT half (n=105)	m1273 (n=98)	CVn (n=105)	Control (n=100)	BNT half (n=94)	m1273 (n=92)	CVn (n=94)
Pseudotype virus neutralising antibody (wild-type), NT ₅₀							
GMT*	80.4 (65.6-98.5; n=101)	1344 (1131-1596; n=103)	2368 (2054-2730; n=97)	373 (310-448; n=99)	175 (144-212; n=98)	1339 (1123-1596; n=92)	487 (411-577; n=91)
GMR†	Ref (12.32-18.60)	15.14 (12.32-18.60)	26.98 (21.88-33.26)	5.06 (4.11-6.23)	Ref	6.91 (5.70-8.37)	2.57 (2.13-3.12)
Pseudotype virus neutralising antibody (delta), NT ₅₀							
GMT*	18.6 (14.7-23.5; n=101)	321.3 (262.4-393.5; n=103)	559.7 (441.3-709.9; n=96)	64.5 (54.2-76.7; n=93)	41.6 (33.7-51.4; n=98)	352.6 (286.7-433.6; n=91)	119.1 (96.1-147.5; n=89)
GMR†	Ref (12.09-20.41)	15.71 (12.09-20.41)	27.17 (20.81-35.47)	3.76 (2.87-4.91)	Ref	7.39 (5.88-9.29)	2.59 (2.07-3.26)

⁵⁴ Munro AP, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet 2021;398(10318):2258-76. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02717-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02717-3)