

Avis n° 2021.0047/AC/SEESP du 8 juillet 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'adaptation de la stratégie vaccinale devant l'émergence de variants du SARS-CoV-2

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 8 juillet 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 la saisine du Directeur général de la santé du 29 juin 2021 ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

L'émergence de nouveaux variants du virus SARS-CoV-2 fait l'objet d'une attention particulière dans la mesure où ceux-ci peuvent poser des problèmes spécifiques, en termes de transmissibilité, de gravité ou encore d'échappement immunitaire et de maintien de la réponse immunitaire induite par les différents vaccins.

Considérant la menace liée à l'expansion rapide du variant delta sur le territoire français, la Direction générale de la santé a saisi la Haute Autorité de santé (HAS) sur la nécessité d'adapter la stratégie vaccinale s'agissant notamment du type de vaccin à recommander préférentiellement et des schémas vaccinaux à privilégier (stratégie de *prime boost* hétérologue, délais entre deux doses de vaccins...). La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- **La situation épidémiologique actuelle, l'évolution de la diffusion du variant delta du SARS-CoV-2 en France et la prédominance de ce nouveau variant du SARS-CoV-2 dans des pays comme l'Inde et le Royaume-Uni.**

Le variant delta, connu sous le nom de B.1.617.2, a été identifié pour la première fois en Inde fin 2020 et a été qualifié de variant préoccupant par l'OMS en mai 2021. Ce variant diffuse rapidement et touche actuellement une centaine de pays. Ses mutations ont permis au virus de devenir plus transmissible que les autres variants en circulation et d'échapper à certaines réponses immunitaires. Une étude sur la dynamique de la transmission dans les foyers au Royaume-Uni a estimé que le variant delta était plus de 60 % plus transmissible que le variant alpha, précédemment dominant (B.1.1.7)¹. Selon l'analyse de risque réalisée par SPF au 30 juin 2021, ce variant est environ 40 à 60 % plus transmissible que le VOC Alpha, 60 % plus que le VOC Beta et 30% plus que le VOC Gamma².

Le variant delta représente maintenant 95 % des cas séquencés et 92 % des cas génotypés au Royaume-Uni³. En France, selon l'enquête Flash #11 réalisée le 08 juin 2021, le variant préoccupant Alpha restait

¹ Public Health England, Allen H, Vusirikala A, Flannagan J, Twohig KA, Zaidi A, *et al.* Increased household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 Variant of Concern B.1.617.2: a national case-control study. London: PHE; 2021. <https://khub.net/documents/135939561/405676950/Increased+Household+Transmission+of+COVID-19+Cases+-+national+case+study.pdf/7f7764fb-ecb0-da31-77b3-b1a8ef7be9aa>

² Santé publique France, CNR des virus des infections respiratoires. Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 réalisée conjointement par Santé publique France et le CNR des virus des infections respiratoires. Mise à jour du 30/06/2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/analyse-de-risque-des-variants-emergents-de-sars-cov-2-30-06-21>

³ Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 17, 25 June 2021. London:PHE;2021.

prédominant, mais en diminution, et la part des variants portant les mutations E484K ou E484Q restait stable à 10,4%. En revanche, le variant delta (21A/478K) a fortement augmenté, passant de 0,8% dans l'enquête « Flash #10 » (réalisée le 25 mai 2021) à 8,2 % dans l'enquête « Flash #11 » avec une forte hétérogénéité départementale⁴.

En semaine 25 (soit du 21-27 juin), le variant delta a été détecté dans environ 20,5% des PCR de criblage le recherchant et pour lesquelles le résultat était interprétable (*versus* 10,5% en semaine 24 soit du 14-20 juin)⁴, sachant qu'il n'avait été séquencé que dans 0,1% des cas au début du mois de juin 2021⁵.

Une modélisation mathématique de l'Institut Pasteur estime qu'avec la circulation d'un variant à transmissibilité accrue et la couverture vaccinale envisagée au 1^{er} septembre 2021, une tension importante sur le système de santé français est attendue sur la période étudiée (1^{er} septembre 2021 au 20 mars 2022) en l'absence de gestes barrières et autres mesures d'atténuation⁶. D'autres modélisations mathématiques, notamment celles réalisées par l'ECDC, prévoient que le variant delta deviendrait le variant dominant du SARS-CoV-2 à l'été 2021 (1^{er} septembre 2021), 70 % des nouvelles infections seraient dues à ce nouveau variant dans l'UE/EEE au début du mois d'août et 90 % des nouvelles infections à la fin du mois d'août⁷. L'ECDC souligne l'importance d'accélérer la vaccination complète notamment des personnes âgées les plus vulnérables et dans ce cadre recommande de réduire l'intervalle entre deux doses au délai minimal prévu par les autorisations de mises sur le marché des vaccins.

– **Les données disponibles issues de plusieurs études de séroneutralisation étudiant l'effet de la vaccination vis-à-vis des différents variants circulant actuellement en France dont le variant delta du SARS-CoV-2.**

Ces études, peu comparables entre elles du fait de leurs différences méthodologiques (absence de standardisation des souches utilisées et des tests utilisés), confirment toutes la réduction importante de la capacité de neutralisation des anticorps contre les différents VOC par rapport à la souche sauvage originelle après une dose unique de vaccin, et ce quel que soit le vaccin considéré Comirnaty (Pfizer/BioNtech) ou Vaxzevria (Astra Zeneca)^{8,9}.

Elles montrent également une réduction significative des titres de neutralisation des sérums prélevés chez les personnes ayant reçu 2 doses de vaccins (Vaxzevria ou Comirnaty) vis-à-vis du variant delta, par rapport au variant alpha ; et une réduction similaire à celle observée avec le variant beta ; avec toutefois des réductions plus marquées chez les sujets vaccinés par le vaccin Vaxzevria, mais sans échappement complet à la neutralisation, au contraire de ce qui peut être observé avec le variant beta⁹.

Une étude de séroneutralisation publiée en préprint pour le vaccin Janssen¹⁰ a analysé la capacité de neutralisation du vaccin contre différents variants chez 8 participants de l'étude de phase 3 ENSEMBLE. La réduction de la capacité de neutralisation est plus importante à l'égard du variant beta qu'à l'égard du variant delta. Etant donné que l'efficacité vaccinale après la vaccination par une dose unique de vaccin

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/997418/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_17.pdf

⁴ Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 1er juillet 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-1er-juillet-2021>

⁵ Santé publique France, CNR des virus des infections respiratoires. Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-CoV-2 réalisée conjointement par Santé publique France et le CNR des virus des infections respiratoires. Mise à jour du 02/06/2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/analyse-de-risque-des-variants-emergents-de-sars-cov-2-02-06-21>

⁶ Bosetti P, Tran Kiem C, Andronico A, Colizza V, Yazdanpanah Y, Fontanet A, *et al.* Epidemiology and control of SARS-CoV-2 epidemics in partially vaccinated populations: a modeling study applied to France, 2021. <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03272638/document>

⁷ European Centre for Disease Prevention and Control. Implications for the EU/EEA on the spread of the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant of concern, 23 June 2021. London: ECDC; 2021. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Implications-for-the-EU-EEA-on-the-spread-of-SARS-CoV-2-Delta-VOC-23-June-2021_2.pdf

⁸ Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, Supasa P, Wang B, Tuekprakhon A, *et al.* Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. Cell 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.020>

⁹ Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, *et al.* Reduced sensitivity of infectious SARS-CoV-2 variant B.1.617.2 to monoclonal antibodies and sera from convalescent and vaccinated individuals [preprint]. bioRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.05.26.445838>

¹⁰ Jongeneelen M, Kaszas K, Veldman D, Huizingh J, van der Vlugt R, Schouten T, *et al.* Ad26.CO2.S elicited neutralizing activity against Delta and other SARS-CoV-2 variants of concern [preprint]. bioRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.07.01.450707>

Janssen a été relativement conservée vis-à-vis du variant beta dans l'étude clinique ENSEMBLE menée en Afrique du Sud dans une période où le variant beta circulait majoritairement, ces résultats suggèrent que l'efficacité vaccinale contre le variant delta pourrait également être conservée. Une seconde étude de Dan.H Barouch et al. publiée en préprint¹¹ décrit les résultats intermédiaires sur la durée des réponses sur l'immunité humorale et cellulaire et sur les différents variants, dont le variant delta. Elle suggère sur les 8 personnes ayant reçu une dose de vaccin Janssen, une réponse immunitaire persistante bien que légèrement diminuée à 8 mois y compris contre le variant delta. Ces données préliminaires, bien que rassurantes, sont néanmoins insuffisantes pour conclure formellement sur le niveau d'efficacité vaccinale du vaccin Janssen sur le variant delta.

Par ailleurs, les données de séroneutralisation sont à interpréter avec précaution dans la mesure où les réponses lymphocytaires T CD4+ et CD8+ jouent également un rôle important dans la réponse à l'infection par le SARS-CoV-2, ainsi que dans la protection, notamment dans les modèles animaux^{12,13,14}. Or, il n'y a peu de données relatives à l'impact du variant delta sur l'immunité cellulaire. La réponse lymphocytaire T anti-SARS-CoV-2 post-vaccinale (pour les vaccins Comirnaty, COVID-19 Vaccine Moderna et vaccin Janssen) ne semblait pas être impactée dans les évaluations *in vitro* par les mutations présentes pour les autres variants (B.1.1.7, B.1.351 et P.1)^{15,16}. Une étude récente met cependant en évidence l'influence *in vitro* de la mutation L452R à l'origine d'un échappement à l'immunité cellulaire restreinte par HLA-A24¹⁷. Ces données *in vitro* ne permettent pas de présager de l'impact des réductions observées des titres d'anticorps neutralisants sur la protection clinique.

- **Les données d'efficacité vaccinale en vie réelle au Royaume-Uni concernant le variant delta du SARS-CoV-2 montrent que l'efficacité vaccinale sur les formes graves est maintenue à un niveau élevé après un schéma de vaccination complet avec le vaccin Comirnaty ou le vaccin Vaxzevria en comparaison avec le variant alpha.**

L'étude de Stowe et al. a estimé l'efficacité en vie réelle des deux vaccins pour prévenir les hospitalisations attribuables à l'infection à COVID-19¹⁸ associées aux variants alpha et delta. Les résultats indiquent une efficacité comparable des deux vaccins sur les hospitalisations associées au variant delta par rapport à celles associées au variant alpha. L'efficacité observée sur les hospitalisations associées au variant delta est importante dès la première dose et optimale (> 90%) après une vaccination complète pour chacun des deux vaccins.

¹¹ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.05.21259918v1.full.pdf>

¹² DiPiazza AT, Graham BS, Ruckwardt TJ. T cell immunity to SARS-CoV-2 following natural infection and vaccination. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;538:211-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.060>

¹³ 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>

¹⁴ Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 2021;184(4):861-80. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>

¹⁵ Tarke A, Sidney J, Methot N, Zhang Y, Dan JM, Goodwin B, et al. Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4+ and CD8+ T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees [preprint]. *bioRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.02.27.433180>

¹⁶ Alter G, Yu J, Liu J, Chandrashekar A, Borducchi EN, Tostanoski LH, et al. Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. *Nature* 2021. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03681-2>

¹⁷ Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Saito A, Nasser H, Tan TS, et al. SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host Microbe* 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2021.06.006>

¹⁸ Public Health England, Stowe J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Utsi L, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. London: PHE; 2021. https://khub.net/fr/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZIEig/view/479607266

Statut de vaccination	Efficacité vaccinale contre les hospitalisations associées au variant alpha [IC 95 %]	Efficacité vaccinale contre les hospitalisations associées au variant delta [IC 95 %]
Comirnaty (dose 1)	83 % [62 ; 93]	94 % [46 ; 99]
Comirnaty (dose 2)	95 % [78 ; 99]	96 % [86 ; 99]
Vaxzevria (dose 1)	76 % [61 ; 85]	71 % [51 ; 83]
Vaxzevria (dose 2)	86 % [53 ; 96]	92 % [75 ; 97]

L'étude de Lopez Bernal et al.¹⁹ a étudié l'efficacité en vie réelle de la vaccination dans la prévention de l'infection symptomatique à COVID-19 à l'égard des variants alpha et delta. Les résultats indiquent une légère perte d'efficacité sur les formes symptomatiques des deux vaccins contre le variant delta par rapport au variant alpha, cette diminution est un peu plus importante pour le vaccin Vaxzevria que pour le vaccin Comirnaty. Cette différence d'efficacité contre les formes symptomatiques associées au variant delta et celles associées au variant alpha est plus marquée après la première dose pour les deux vaccins, ce qui confirme l'importance de compléter le schéma de vaccination pour ces deux vaccins. Cette étude indique également que le vaccin Comirnaty après deux doses induisait une efficacité plus élevée contre les formes symptomatiques par rapport à deux doses de Vaxzevria pour le variant delta, aussi bien que pour le variant alpha.

Statut de vaccination	Efficacité vaccinale ajustée* sur les formes symptomatiques associées au variant alpha [IC 95 %]	Efficacité vaccinale ajustée sur les formes symptomatiques associées au variant delta [IC 95 %]
Tous vaccins confondus ((dose 1)	51,1 [47,3 ; 54,7]	33,5 [20,6 ; 44,3]
Tous vaccins confondus (dose 2)	86,8 [83,1 ; 89,6]	80,9 [70,7 ; 87,6]
Comirnaty (dose 1)	49,2 [42,6 ; 55,0]	33,2 [8,3 ; 51,4]
Comirnaty (dose 2)	93,4 [90,4 ; 95,5]	87,9 [78,2 ; 93,2]
Vaxzevria (dose 1)	51,4 [47,3 ; 55,1]	32,9 [19,3 ; 44,3]
Vaxzevria (dose 2)	66,1 [54,0 ; 75,0]	59,8 [28,9 ; 77,3]

* ajustée sur : la semaine du test et la région (comme interaction linéaire), les antécédents de séjours à l'étranger, ethnique, âge, sexe, le fait d'être considéré cliniquement comme extrêmement vulnérable, le fait de résider en EHPAD.

– **Les premières données disponibles sur l'immunogénicité des schémas de vaccination hétérologues par rapport aux schémas de vaccination homologues.**

Plusieurs essais cliniques ont étudié les réponses immunitaires à l'issue de différents schémas de vaccination hétérologues.

¹⁹ Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.05.22.21257658>

Etude	1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose	Intervalle entre les 2 doses
Hillus ²⁰	Vaxzevria	Cominarty	10-12 semaines
	Cominarty	Cominarty	3 semaines
Schmidt ²¹	Vaxzevria	Cominarty	9-12 semaines
	Vaxzevria	Vaxzevria	9-12 semaines
	Cominarty	Cominarty	3 à 6 semaines
Borobia	Vaxzevria	Cominarty	8-12 semaines
	Vaxzevria	aucun	-
Liu ²²	Vaxzevria	Cominarty	28 jours
	Cominarty	Cominarty	28 jours
	Vaxzevria	Vaxzevria	28 jours
	Cominarty	Vaxzevria	28 jours

Les résultats de plusieurs de ces essais cliniques ont montré des réponses immunitaires plus importantes chez les personnes ayant été vaccinées selon une stratégie de *prime boost* hétérologue (une dose de Comirnaty après avoir reçu une dose de Vaxzevria) par rapport à celles ayant reçu deux doses du vaccin Vaxzevria.

Dans l'étude Com-Cov menée au Royaume-Uni, Liu et al. ont comparé les réponses immunitaires entre plusieurs schémas de vaccination homologues et hétérologues utilisant Comirnaty (BNT) et/ou Vaxzevria (ChAd) à un intervalle de 4 semaines ou 12 semaines²². Seuls les résultats avec un intervalle de 4 semaines sont à ce stade disponibles. Ils ont démontré la non-infériorité, puis la supériorité d'un schéma hétérologue ChAd/BNT comparé à un schéma homologue ChAd/ChAd à la fois sur le titre d'anticorps anti-Spike et sur le titre d'anticorps neutralisants (PNA NT50). Dans l'étude, la non-infériorité d'un schéma hétérologue (BNT/ChAd) comparé à un schéma homologue (BNT/BNT) n'a pu être démontrée, le schéma BNT/ChAd a été statistiquement inférieur au schéma BNT/BNT sur le titre d'anticorps anti-Spike ($p < 0.0001$) et sur le titre d'anticorps neutralisants (PNA NT50) ($p = 0.0041$). Il est à noter qu'aucun des schémas hétérologues n'a généré d'anticorps neutralisants supérieurs à ceux induits par un schéma homologue du vaccin Comirnaty (BNT/BNT).

Les réponses immunitaires cellulaires appréciées par l'étude de la réponse ELISPOT IFN γ dans les schémas vaccinaux utilisant Comirnaty étaient également toutes au moins aussi élevées que dans le groupe homologue Vaxzevria, le schéma hétérologue Comirnaty-Vaxzevria (BNT/ChAd) présentant la plus forte expansion de cellules T sensibles à l'antigène vaccinal dans la circulation périphérique 28 jours après la seconde dose²².

Dans une étude de Hillus et al. menée chez des soignants allemands, les IgG anti-SARS-CoV-2 mesurées trois semaines après la vaccination avec un schéma hétérologue de Vaxzevria/Comirnaty administré à un intervalle de 8-12 semaines étaient comparables à celles d'un schéma homologue de Comirnaty/Cominarty administré à un intervalle de 3 semaines²⁰.

Dans l'étude de Schmidt, le schéma hétérologue Vaxzevria-ARNm selon un intervalle de 9 à 12 semaines entre les deux doses et le schéma homologue ARNm selon un intervalle de 3 à 4 semaines ont, tous deux, conduit à une induction marquée de lymphocytes T CD4 spécifiques, alors que les niveaux de lymphocytes T CD4 après la vaccination homologue Vaxzevria étaient significativement plus faibles²¹. Une dose hétérologue de ARNm chez des individus précédemment vaccinés avec Vaxzevria a également induit les pourcentages les plus élevés de lymphocytes T CD8 spécifiques, comparativement au schéma homologue de ARNm.

²⁰ Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thibeault C, Kasper S, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.05.19.21257334>

²¹ Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.06.13.21258859>

²² Liu X, Shaw RH, Stuart AS, Greenland M, Dinesh T, Provstgaard-Morys S, et al. Safety and immunogenicity report from the Com-COV Study: a single-blind randomised non-inferiority trial comparing heterologous and homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine [preprint]. SSRN 2021. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3874014>

De même, une étude allemande²³ suggère que le schéma Vaxzevria/Comirnaty induit une meilleure réponse immunitaire que le schéma Vaxzevria/Vaxzevria en termes de fréquence de cellules T CD4 et CD8 spécifiques et de titres en anticorps neutralisants contre les variants B.1.1.7, B.1.351 et P.1. Les taux d'anticorps neutralisants sont comparables entre le schéma Vaxzevria/Comirnaty et le schéma Comirnaty/Comirnaty.

Enfin, une étude espagnole²⁴ a montré une augmentation des taux d'anticorps et de la réponse cellulaire (IgG + anticorps neutralisants + IFN gamma) dans le groupe vacciné selon un schéma hétérologue 14 jours après l'administration de la seconde dose comparé à un groupe vacciné par une seule dose de Comirnaty

Ainsi, l'administration de Comirnaty à des personnes ayant reçu une première dose de Vaxzevria induit une réponse immunitaire robuste et aussi immunogène et protectrice qu'un schéma homologue avec Comirnaty et laisse même envisager que le schéma hétérologue induit une meilleure réponse humorale et cellulaire que le schéma homologue.

Sur le plan de la tolérance les données relatives à la stratégie de *prime boost* hétérologue issues des études récentes sont rassurantes. Dans l'étude Com-Cov, Shaw et al. font état d'une fréquence plus élevée de réactions systémiques observées après les schémas Vaxzevria/Comirnaty (résolutives en 48h et accompagnées d'un recours plus fréquent au paracétamol) en comparaison au schéma Comirnaty/Comirnaty et Comirnaty/Vaxzevria²⁵. L'étude d'Hillus et al. observe quant à elle que le schéma hétérologue Vaxzevria/Comirnaty induit une réactogénicité comparable à celle du schéma homologue Comirnaty/Comirnaty²⁰.

- **L'absence de donnée permettant de déterminer l'intervalle optimal entre une dose de Vaxzevria et une dose de vaccin à ARNm dans un schéma de vaccination hétérologue.**

Pour rappel, la HAS dans son avis du 8 avril 2021 relatif à la vaccination des personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose de Vaxzevria avait recommandé un intervalle de 12 semaines pour injecter le vaccin à ARNm²⁶. Dans les études récemment publiées sur les stratégies de *prime boost* hétérologues, l'intervalle entre les deux doses était de 4 semaines (Li et al.²², Shaw et al.²⁵), 10 à 12 semaines (Hillus et al.²⁰), de 8 à 12 semaines (Borobia et al.²⁴) ou de 9-12 semaines (Schmidt et al.²¹).

- **L'absence de données relatives au recours possible à un schéma hétérologue avec le vaccin Janssen.** L'utilisation hétérologue de ce vaccin en conjonction avec un vaccin à ARNm n'a pas été étudiée. La nécessité d'une seconde dose de ce vaccin n'a par ailleurs pas encore été établie à ce jour, l'étude clinique ENSEMBLE-2 menée par le laboratoire Janssen étant en cours actuellement.

²³ Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Ramos GM, et al. Humoral and cellular immune response against SARS-CoV-2 variants following heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.06.01.21258172>

²⁴ Borobia AM, Carcas AJ, Pérez Olmeda MT, Castaño L, Jesús Bertrán M, García-Pérez J, et al. Reactogenicity and immunogenicity of BNT162b2 in subjects having received a first dose of ChAdOx1s: initial results of a randomised, adaptive, phase 2 trial (CombiVacS) [preprint]. SSRN 2021. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3854768>

²⁵ Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Van-Tam JS, Snape MD. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. Lancet 2021;397(10289):2043-6. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01115-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01115-6).

²⁶ Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0027/AC/SEESP du 8 avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé concernant le type de vaccin à utiliser pour la seconde dose chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin AstraZeneca (nouvellement appelé VAXZEVRIA) contre la covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260361/fr/avis-n-2021-0027/ac/seesp-du-8-avril-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-concernant-le-type-de-vaccin-a-utiliser-pour-la-seconde-dose-chez-les-personnes-de-moins-de-55-ans-ayant-recu-une-premiere-dose-du-vaccin-astrazeneca-nouvellement-appelle-vaxzevria-contre-la-covid-19

Conclusion

Après une fin de printemps marquée par la décélération de l'épidémie, l'été voit une remontée rapide des contaminations liée aux nouveaux variants plus contagieux et en particulier au variant delta. Si le nombre de nouveaux cas demeure encore faible, la dynamique observée est particulièrement significative et pourrait rapidement dégrader la situation sanitaire. Cette évolution n'est toutefois pas inéluctable, grâce à la vaccination.

L'efficacité des vaccins à ARNm et du vaccin Vaxzevria sur la prévention des formes graves de Covid-19 est maintenue vis-à-vis des différents variants circulants en France, et en particulier vis-à-vis du variant delta.

Toutefois pour ces vaccins, l'efficacité vaccinale après la première dose sur la survenue de formes symptomatiques est clairement diminuée avec le variant delta.

L'efficacité vaccinale sur les formes symptomatiques associées au variant delta apparaît plus élevée avec le vaccin Comirnaty qu'avec le vaccin Vaxzevria que ce soit après une ou deux doses. Ces résultats semblent pouvoir être extrapolés à la protection contre la transmission du virus, qui reste élevée avec les vaccins à ARNm après un schéma vaccinal complet.

Les données *in vitro* relatives au vaccin Janssen, bien que très encourageantes, sont à ce stade insuffisantes pour conclure formellement à la conservation de l'efficacité du vaccin sur le variant delta.

Par ailleurs, les études récentes ont confirmé la qualité de la réponse offerte par un schéma hétérologue Vaxzevria/ARNm (notamment meilleure réponse immunitaire qu'avec un schéma homologue fondé uniquement sur Vaxzevria), tout en apportant des éléments rassurants sur le plan de la tolérance.

Dans le contexte actuel de diffusion rapide du variant delta, hautement transmissible et à risque d'échappement immunitaire, la HAS souligne qu'il est indispensable que l'ensemble de la population ciblée puisse bénéficier d'un schéma vaccinal complet rapidement afin d'être protégée de façon optimale.

Dans ce cadre, elle estime qu'il convient de privilégier l'accès aux vaccins qui disposent du meilleur niveau d'efficacité pour la prévention non seulement des formes graves et symptomatiques mais également contre la transmission, avec un espacement minimal entre les deux doses. Il s'agit des vaccins Comirnaty (BioNTech/Pfizer) et Spikevax (Moderna). Elle considère également la meilleure réponse immune obtenue par un schéma de vaccination hétérologue Vaxzevria/ARNm par rapport à un schéma homologue Vaxzevria, avec des éléments rassurants sur la tolérance.

Ainsi :

- conformément à sa recommandation précédente relative à l'impact potentiel de la circulation des variants du SARS-CoV-2²⁷, la HAS considère que les nouvelles primo-vaccinations pourraient être préférentiellement initiées avec les vaccins à ARNm en respectant un intervalle de 3 à 4 semaines entre les 2 doses afin de permettre d'atteindre une immunité optimale plus rapidement. Elle rappelle en outre, qu'au-delà de l'efficacité démontrée de la vaccination sur la survenue de formes sévères de la maladie, les données en vie réelle récentes confirment l'intérêt de la vaccination sur la transmission de la maladie (avec une efficacité de l'ordre de 80 à 90% vis-à-vis des autres variants après deux doses de vaccin à ARNm) qui semble pouvoir être extrapolé au variant delta.
- pour les personnes ayant déjà été vaccinées par le vaccin Vaxzevria, la meilleure protection offerte par un schéma hétérologue justifie qu'une deuxième dose avec un vaccin à ARNm puisse leur être proposée à partir de 4 semaines après la première injection. Privilégier ce schéma permet de protéger plus rapidement les personnes vaccinées et de prévenir plus efficacement la transmission du virus.

Compte tenu des résultats d'efficacité en vie réelle obtenus après deux doses du vaccin Vaxzevria sur la prévention des formes sévères de COVID 19, la HAS estime toutefois que la poursuite du schéma vaccinal avec le vaccin Vaxzevria est envisageable chez les personnes âgées de plus de 55 ans qui le souhaitent, dans le cadre d'une décision médicale partagée et après leur avoir apporté une information claire sur les différentes options possibles.

- Les données *in vitro* relatives au vaccin Janssen, bien que très encourageantes sont à ce stade insuffisantes pour conclure formellement à la conservation de l'efficacité du vaccin sur le variant delta.

²⁷ Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale contre la Covid-19 : impact potentiel de la circulation des variants du SARS-CoV-2 sur la stratégie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260321/fr/strategie-vaccinale-contre-la-covid-19-impact-potentiel-de-la-circulation-des-variants-du-sars-cov-2-sur-la-strategie

Considérant la disponibilité des vaccins et la diffusion du variant delta sur l'ensemble du territoire, la HAS recommande que cette stratégie soit mise en œuvre sur l'ensemble du territoire national.

Enfin, la vaccination doit se poursuivre à un rythme élevé afin d'assurer rapidement une couverture vaccinale optimale de la population, compatible avec la poursuite de la levée des restrictions et nécessaire pour garantir la protection des plus vulnérables.

Aussi, comme elle l'a rappelé à plusieurs reprises²⁸, **la HAS recommande le maintien et l'amplification de toutes les politiques « d'aller vers » les publics les plus fragiles et les plus vulnérables. De plus, à la lumière des données disponibles sur la protection des vaccins contre la transmission, la HAS considère que la couverture vaccinale des professionnels de santé et plus largement de ceux qui sont en contact avec des personnes vulnérables revêt un enjeu éthique autant que de santé publique.**

C'est pourquoi, au-delà des mesures incitatives, des opérations de communication, d'information et de la recherche de l'adhésion de chacun, la HAS recommande que soit envisagée sans délai l'obligation vaccinale de l'ensemble des professionnels en contact avec des personnes vulnérables. Au-delà, au vu de la progression actuelle de l'épidémie, il est nécessaire d'entamer dès à présent la réflexion sur une extension plus importante de cette obligation vaccinale en population générale afin de pouvoir prendre à temps cette décision si elle s'imposait

Le présent avis est destiné à éclairer le ministre de la santé en vue de l'élaboration de la politique de vaccination. Il sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de Santé.

Fait le 8 juillet 2021.

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

²⁸https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/recommandation_vaccinale_strategie_de_vaccination_contre_le_sars_cov2_-_role_des_facteurs_socio-economiques_et_professionnel.pdf