

Avis n°2022.0043/AC/SESPEV du 13 juillet 2022 du Collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'une dose de rappel supplémentaire des vaccins contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 13 juillet 2022,

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 en date du 12 juillet 2022 ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

Dans le contexte épidémique actuel marqué par l'arrivée d'une septième vague épidémique en cours en France, de la présence des sous-lignages BA.4 et BA.5 d'Omicron désormais majoritaires en France, la HAS répond à la saisine du Directeur général de la santé (DGS) concernant la pertinence éventuelle d'élargir la population éligible à un deuxième rappel (en particulier pour les femmes enceintes et pour les personnes au contact de publics fragiles quel que soit leur âge). La HAS est également interrogée sur l'opportunité de modifier le délai minimal à respecter entre l'infection et l'administration d'une deuxième dose de rappel pour les personnes âgées et fragiles.

Les recommandations actuelles concernant l'administration d'un deuxième rappel sont fixées dans le DGS-Urgent du 7 avril dernier¹. Aux termes de ce DGS-Urgent, le périmètre du public concerné par la deuxième dose de rappel de vaccin contre la Covid-19 a été étendu aux personnes âgées de 60 à 79 ans, avec ou sans comorbidité. Le deuxième rappel est administré à partir de six mois après l'injection du premier rappel ou après l'infection, à l'exception des personnes âgées de 80 ans et plus, pour les résidents en EHPAD et en USLD et pour les personnes immunodéprimées, pour qui l'écart entre le premier rappel et le deuxième est de trois mois. En cas d'infection survenant plus de trois mois après le premier rappel, un deuxième rappel n'est pas nécessaire. Si l'infection est survenue moins de trois mois après le premier rappel, un deuxième rappel doit être administré au moins six mois après l'infection.

1. Contexte épidémiologique actuel

Les données épidémiologiques récentes² sont caractérisées par une augmentation de la circulation virale sur l'ensemble du territoire métropolitain en semaine 26 (du 27 juin au 3 juillet), indiquant une potentielle septième vague de l'épidémie. Le R-effectif était de 1,45, le taux d'incidence continuait d'augmenter et s'élevait à 1153/100 000 habitants (+55 % par rapport à semaine précédente) en étant particulièrement élevé chez les 20-29 ans (1518/100 000 habitants) (Annexe 1, Figure 5).

La hausse de nouvelles hospitalisations s'est poursuivie en semaine 26 avec une augmentation de 16 %, soit 5 953 nouvelles hospitalisations (Annexe 1, Figure 6). Les admissions en soins critiques étaient également en augmentation de 17 %, soit 550 nouvelles admissions (Annexe 1, Figure 7). **Les taux d'hospitalisation les plus élevés et l'augmentation la plus forte étaient observés chez les 90 ans et plus. Les taux de nouvelles admissions en soins critiques étaient stables dans la majorité des classes d'âge, en légère baisse chez les 80-89 ans et en faible hausse chez les 70-79 ans et les 50-59 ans** (Annexe 1, Figure 7).

¹ DGS-URGENT N°2022-47, vaccination contre le Covid-19 : extension du deuxième rappel aux personnes âgées de 60 à 79 ans, 6 mois après le premier rappel, ministère des Solidarités et de la Santé, 7 avril 2022. [dgs-urgent_no_2022_47_2eme_rappel_60_-2.pdf \(solidarites-sante.gouv.fr\)](#)

² Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 7 juillet 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-7-juillet-2022>

Le nombre de décès pour Covid-19 à l'hôpital et en ESMS continue d'augmenter après plusieurs semaines de baisse. Santé Publique France recensait 263 décès à l'hôpital au niveau national en S26 (+12 % par rapport à S25 vs +6 % entre S24 et S25). On comptait également sept décès en ESMS (établissements sociaux et médico-sociaux) en S26, (contre 7 en S25).

Le sous-lignage BA.5 du variant Omicron est devenu majoritaire sur le territoire et représentait 67 % des séquences interprétables (BA.2 représentait 18 % et BA.4 7%).

La proportion de réinfections depuis décembre 2021 atteignait 12 % en S23 ; entre le 2 mars 2021 et le 12 juin 2022, les réinfections possibles représentaient 4,1 % de l'ensemble des cas confirmés de Covid-19, une proportion en forte augmentation depuis décembre 2021. Par ailleurs, un nombre élevé de réinfections par Omicron après une première infection par ce même variant était observée. Néanmoins, la probabilité qu'une réinfection survienne après une première infection par un autre variant (Alpha, Delta ou autre) restait nettement plus élevée.

Au 4 juillet, les couvertures vaccinales progressaient peu (84,7 % chez les 65 ans et plus pour la première dose de rappel). Seuls 26,5 % des 60-79 ans et 31,7 % des 80 ans et plus ainsi que 42,2 % des résidents en EHPAD qui y étaient éligibles avaient reçu leur seconde dose de rappel. Dans les DROM, les couvertures vaccinales restaient également insuffisantes notamment en Guyane, en Guadeloupe et en Martinique où respectivement, seulement 15,2 %, 22,7 % et 25,3 % de la population a bénéficié de la première dose de rappel.

2. Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-CoV-2 (Mise à jour du 06/07/2022)

Dans son analyse de risque sur les variants émergents mise à jour le 6 juillet 2022³, Santé publique France et le Centre National de Référence Virus des infections respiratoires confirment qu'après avoir rapidement remplacé Delta, le VOC Omicron reste hégémonique en France et à l'international. Les trois caractéristiques majeures d'Omicron sont sa transmissibilité élevée, son échappement immunitaire et sa moindre sévérité (liée en partie à une efficacité vaccinale conservée contre les formes sévères). Au sein du VOC Omicron, le sous-lignage BA.2, majoritaire en France depuis mars 2022, est en cours de remplacement par BA.5. Ce remplacement de BA.2 par BA.5 est également observé dans la plupart des pays européens. **Les données très préliminaires disponibles aujourd'hui sont cependant en faveur d'une efficacité vaccinale et d'une sévérité similaire de BA.5 par rapport aux autres sous-lignages d'Omicron.**

Une étude de cohorte comparant la sévérité de la maladie chez 3 793 personnes infectées avec BA.4/5 et 27 614 avec BA.1 en Afrique du Sud a été identifiée (cf. Résultats de l'étude de *Davies et al.* en Annexes (Tableau 5)). **L'antécédent d'infection était plus fréquemment rapporté pour les patients infectés par BA.4/BA.5 (18,9 %) comparés à ceux infectés par BA.1 (11,9 %) et les autres variants (<3 %). La sévérité de la maladie était similaire entre les personnes contaminées par BA.4/BA.5 comparées à celles infectées par BA.1 (*adjusted hazard ratio* [aHR] 1,12 ; IC 95 % : 0,93 ; 1,34). Les vagues dues à Omicron étaient caractérisées par un risque inférieur de survenue de formes sévères (décès, décès ou hospitalisation en soins intensifs ou avec ventilation mécanique ou prescription de stéroïdes oraux ou intraveineux) comparées aux vagues précédentes. Les facteurs protecteurs de formes sévères de la maladie avec une infection par BA.4/BA.5 étaient : une précédente infection (aHR 0,23 ; IC 95 % : 0,10 ; 0,52) et la vaccination (schéma à deux doses plus un rappel avec vaccins BNT162b ou Ad26.COVS versus pas de vaccination) (aHR 0,20; IC 95 % : 0,08 ; 0,49).**

3. Profil des personnes hospitalisées en France en période Omicron

Les données fournies par Santé publique France permettent de voir la répartition par âge des patients hospitalisés et ceux admis dans les services de soins critiques (Figure 1, Figure 2) de la semaine 20 à la semaine 26. On constate que cette répartition est stable, les plus de 60 ans représentant près de 70% des hospitalisations. Parmi les 41 patients de moins de 60 ans présentant des comorbidités, notifiés dans le cadre de la surveillance sentinelle des cas graves pour une hospitalisation en services de réanimation entre le 01/05 et le 30/6/2022, et dont le statut vaccinal était renseigné, 20 patients étaient vaccinés : 2 avaient reçu 2 doses, 16 avaient reçu trois

³ Santé publique France. Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 réalisée conjointement par Santé publique France et le CNR Virus des infections respiratoires. Mise à jour du 6 juillet 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022. [Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/coronavirus/circulation-des-variants-du-sars-cov-2)

doses et deux avaient reçu quatre doses (Source Santé publique France). Ces données sont à analyser dans le contexte d'une couverture vaccinale élevée pour 3 doses de vaccin

L'étude SEVARVIR, cohorte prospective observationnelle multicentrique française rapporte les caractéristiques des patients atteints d'une forme sévère du Covid-19 et hospitalisés dans les unités de soins intensifs. Cette étude encore en cours montre qu'une proportion importante (49 %, n=83/172) des patients hospitalisés en période Omicron présente une immunodépression. Parmi les immunocompétents, 80% présentait au moins une comorbidité et la mortalité à J28 était significativement différente entre les tranches d'âge des moins de 60 ans, 60 à 70 ans et plus de 70 ans et s'élevait à 13,8 %, 29,2 %, 46,2 % (p-value=0,031) respectivement.

S20	S21	S22	S23	S24	S25	S26	
14%	14%	12%	12%	14%	13%	14%	Plus de 90 ans
25%	24%	24%	27%	26%	26%	25%	80-89 ans
21%	22%	22%	21%	21%	21%	20%	70-79 ans
13%	13%	12%	12%	13%	12%	11%	60-69 ans
7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	50-59 ans
3%	4%	5%	4%	4%	4%	4%	40-49 ans
5%	5%	6%	5%	5%	6%	6%	30-39 ans
4%	5%	5%	5%	4%	4%	5%	20-29 ans
3%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	10-19 ans
4%	4%	4%	4%	4%	5%	5%	0-9 ans

Figure 1. Evolution de la répartition par âge des patients hospitalisés.

S20	S21	S22	S23	S24	S25	S26	
4%	5%	3%	2%	3%	4%	3%	Plus de 90 ans
17%	17%	13%	19%	21%	13%	17%	80-89 ans
25%	25%	31%	32%	27%	29%	29%	70-79 ans
20%	19%	20%	18%	20%	18%	18%	60-69 ans
14%	11%	13%	10%	11%	14%	12%	50-59 ans
8%	8%	8%	4%	7%	6%	5%	40-49 ans
3%	6%	5%	4%	3%	5%	6%	30-39 ans
3%	4%	2%	4%	2%	3%	2%	20-29 ans
3%	2%	4%	5%	4%	5%	5%	10-19 ans
3%	3%	1%	3%	2%	2%	2%	0-9 ans

Figure 2. Evolution de la répartition par âge des patients admis en services de soins critiques.

4. Résultats des dernières modélisations conduites par l'institut Pasteur

L'Unité de Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses de l'Institut Pasteur a récemment réalisé des projections à court terme des besoins hospitaliers pour les patients Covid-19⁴. Les auteurs rappellent que la production de telles projections est un exercice particulièrement difficile et incertain, les résultats de ces modèles doivent ainsi être considérés avec précaution.

Plusieurs modèles individuels ont été réalisés en prenant en compte certaines familles de prédicteurs (épidémiologiques, météorologiques, de mobilité). Un « modèle d'ensemble » a ensuite été construit avec une approche consistant à faire la moyenne des projections de plusieurs modèles individuels. Un deuxième modèle d'ensemble (modèle 2) s'appuyant uniquement sur des prédicteurs épidémiologiques a été développé.

Au 5 juillet 2022, les projections des besoins apportent les conclusions suivantes : au niveau national et dans les régions métropolitaines, le modèle d'ensemble anticipe une hausse des admissions à l'hôpital dans les jours qui viennent (Figure 3). Il est possible que le modèle surestime la dynamique des admissions en soins critiques du fait des Covid-19 fortuits et de la structure d'âge des patients hospitalisés. Les projections

⁴ Unité de Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses de l'Institut Pasteur. Projection à court terme des besoins hospitaliers pour les patients covid-19. 7 juillet 2022. Paris. <https://modelisation-covid19.pasteur.fr/realtime-analysis/hospital/>

à 14 jours risquent d'être surestimées dans les régions où il y a un changement de dynamique (arrivée possible d'un pic épidémique). Les durées de séjour en Ile-de-France semblent particulièrement élevées. Cela pourrait être lié à un allongement des délais de saisie pour les sorties d'hôpital. Dans cette région, le nombre de patients actuellement hospitalisés pourrait donc être inférieur à ce qu'indiquent les données.

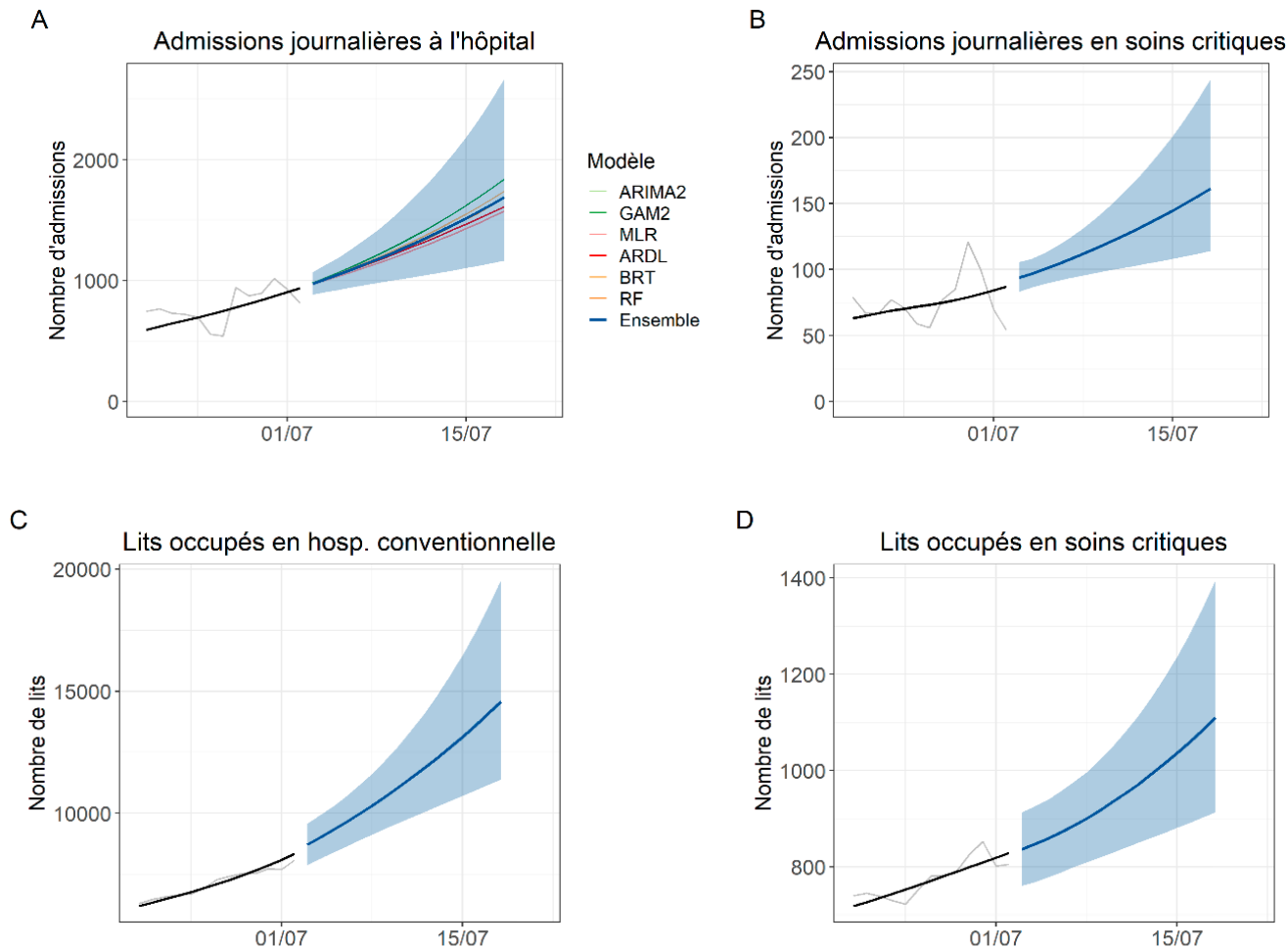


Figure 3 : Projections pour le nombre d'admissions journalières à l'hôpital (panneau A) et en soins critiques (panneau B), ainsi que pour le nombre de lits occupés par des patients COVID-19 en hospitalisation conventionnelle (panneau C) et en soins critiques (panneau D), sur les 14 prochains jours.

Légende : Dans chaque panneau, les données brutes sont représentées par une ligne grise et les données lissées (pour enlever les variations liées aux week-ends notamment) par une ligne noire. Dans le panneau A, les projections de chaque modèle individuel ainsi que celles du modèle d'ensemble (trait gras bleu, correspond à la moyenne des modèles individuels) sont représentées. La zone en bleu clair indique l'intervalle de confiance des projections du modèle d'ensemble. Dans les autres panneaux, les projections représentées proviennent uniquement du modèle d'ensemble.

5. Efficacité vaccinale selon l'ancienneté de la dose de rappel (troisième dose)⁵

5.1 Données EPI-PHARE

Une étude de pharmaco-épidémiologie conduite par EPI-PHARE⁶ a permis d'évaluer l'ampleur et la durabilité de l'efficacité de la première dose de rappel (troisième dose de vaccin) par un vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax) vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour Covid-19 en France. Cette étude a été menée du début de la campagne de rappel entre septembre 2021 et 31 janvier 2022. Elle tient compte du passage d'une circulation prédominante du variant Delta (B.1.617.2) au variant Omicron BA.1 (B.1.1.529).

Au total, 27 718 hospitalisations pour Covid-19 sont survenues parmi les personnes incluses dont 17 808 dans le groupe sans rappel et 9 910 dans le groupe rappel. Durant la période à prédominance Omicron, l'efficacité vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour Covid-19 de la dose de rappel était de 81 % (IC 95 % : 80 % - 82 %) pour le BNT162b2 mRNA (Pfizer) et de 85 % (IC 95 % : 84 % - 86 %) pour le vaccin mRNA-1273 (Moderna). La dose de rappel (par vaccin à ARNm) était associée à une protection accrue contre les hospitalisations pour Covid-19 parmi les personnes préalablement vaccinées par deux doses d'un vaccin anti-Covid-19. L'évaluation de cette efficacité en fonction du temps écoulé depuis la première dose de rappel suggère, cependant, que cette protection diminue dès le 3^e mois suivant son administration, passant à 72 % (IC 95 % : 69 % - 74 %) de trois à quatre mois post rappel.

5.2 Données de la DREES

Dans son rapport du 1^{er} juillet 2022⁷, la DREES a mesuré la perte d'efficacité vaccinale à distance du rappel en fonction de l'âge après appariement des trois systèmes d'information sur la crise sanitaire du Covid-19 (SI-DEP, SI-VIC et VAC-SI) chez la population des plus de 40 ans sur une période allant du 3 décembre 2021 au 19 juin 2022.

La protection conférée par la vaccination est limitée contre l'infection. Pourtant, la protection demeure très élevée contre les formes graves, surtout après une dose de rappel. Les résultats de l'analyse de la DREES ont montré que **chez la population de 40 ans ou plus (Annexe 2) :**

- La dose de rappel augmente la protection contre le risque de développer une forme symptomatique par rapport au schéma vaccinal initial complet. La protection du rappel varie entre 45 % et 55 % durant les premiers mois suivants son administration, **mais cette protection semble disparaître après trois mois.**
- La dose de rappel apporte un regain de protection contre les formes sévères (hospitalisations et décès), avec une protection vaccinale comprise entre 74 % et 89 % dans les trois mois suivant son injection. La protection **s'érode à partir de 3 mois, même si elle reste comprise entre 52 et 78% jusqu'à six mois selon l'âge (la protection s'érodant plus vite chez les 80 ans et plus).**

La DREES note que l'ensemble de ses analyses reste néanmoins soumis à un certain nombre de limites, en particulier, le fait de ne pas tenir compte d'éventuels épisodes antérieurs d'infection à la Covid-19. En effet, il est probable que de nombreuses personnes non vaccinées, ou vaccinées sans rappel, aient été contaminées, en particulier lors de la vague Omicron de début 2022, ce qui conduit à sous-estimer l'efficacité du rappel avec la méthode actuelle.

L'efficacité vaccinale de la première dose de rappel par un vaccin à ARNm confère une protection accrue contre les infections, les hospitalisations et les décès liés au variant Omicron. Cette protection s'érode à partir de trois mois, même si elle reste comprise entre 52 et 78% jusqu'à six mois contre les formes sévères.

⁵ Les données analysées par EPI-PHARE et la DREES sont issues des trois principales bases de données sur la crise Covid-19 : SI-VIC (hospitalisation), SI-DEP (dépistage) et VAC-SI (vaccination).

⁶ EPI-PHARE, Efficacité de la première dose de rappel des vaccins à ARN-messagers sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 en France durant la période du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022 : étude de cohorte parmi 37 millions de sujets doublement vaccinés. Saint Denis; 2022 [Efficacité de la dose de rappel contre les hospitalisations pour Covid-19 \(epi-phare.fr\)](#)

⁷ La Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), Statut vaccinal des personnes testées ou hospitalisées avec Covid-19. Paris: DREES; 2022. [Statut vaccinal des personnes testées ou hospitalisées avec Covid-19 – Données au 1er juillet 2022 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques \(solidarites-sante.gouv.fr\)](#)

6. Efficacité et sécurité d'une deuxième dose de rappel

6.1 Données d'immunogénicité disponibles sur les variants BA.4 et BA.5 (cf. données de la littérature analysée en Annexe 3)

Une recherche bibliographique non systématique a permis d'identifier six études mesurant les titres d'anticorps neutralisants contre les différents variants d'Omicron (cf. résultats principaux des études dans les tableaux de synthèse en Annexe 3 et une étude évaluant la réponse cellulaire).

En l'absence de seuil de protection établi à ce jour pour la Covid-19, les titres d'anticorps neutralisants ne peuvent pas être directement extrapolés à la protection conférée par la vaccination. Néanmoins, bien qu'encore limitée, la littérature disponible à ce jour sur les variants BA.4 et BA.5 témoigne d'une forte capacité d'échappement immunitaire post-vaccinal et post-infection. En outre, une infection par le variant Omicron chez les non-vaccinés ne confère pas une protection contre les variants non-Omicron.

Chez des personnes primovaccinées avec une dose de rappel (soit trois doses) et sans antécédent d'infection, une infection par Omicron génère une réponse cellulaire T et B moins fonctionnelle contre Omicron que contre les autres VOC (et donc des titres en anticorps neutralisants potentiellement insuffisants pour éviter une réinfection). Cette réponse immunitaire serait d'autant plus limitée dans certains cas d'immunité hybride car l'empreinte antigénique laissée par une infection antérieure (comme la souche historique Wuhan ou le variant Alpha), semble concourir à entraver la réponse immunitaire contre Omicron (cf. Annexe 3)⁸.

6.2 Analyse de la littérature concernant l'efficacité en vie réelle d'une deuxième dose de rappel

Une recherche non systématique de la littérature a permis d'identifier huit études israéliennes et une étude canadienne évaluant l'efficacité de la quatrième dose. Les données de ces études sont synthétisées en Annexe 4 (Tableau 6).

Ces études suggèrent que, par rapport à une troisième dose de vaccin ARNm, une quatrième dose améliore la protection contre les infections (de 19 à 65 % selon les études), les hospitalisations (64 à 86 % selon les études) et les décès (72 à 84 % selon les études) chez les personnes de plus de 60 ans pendant une période dominée par Omicron. Cependant, la durée de la protection conférée par la quatrième dose contre les infections semble être de courte durée et commence à décliner dès le premier mois après l'injection. La protection conférée par le deuxième rappel contre les formes sévères semble perdurer dans le temps bien que le recul actuel ne permette pas de conclure sur la durée de cette protection.

6.3 Données d'efficacité vaccinale contre les soulignages BA.4 BA.5 d'Omicron (données préliminaires)

Des premières données, encore très préliminaires, publiées par l'agence de sécurité sanitaire du Royaume-Uni, l'*UK Health Security Agency* (UKSHA)⁹ rapportent l'efficacité vaccinale sur BA.4 et BA.5 en la comparant à celle sur BA.2. Les résultats de l'analyse indiquent que le statut vaccinal des cas infectés par BA.4 et BA.5 n'est pas significativement différent de celui des cas infectés par BA.2 (odds ratio ajusté : aOR 1,13 ; IC95 % 0,88 -1,44 et aOR 0,83 ; IC95 % 0,88-1,44, respectivement) (Tableau 1). Ces données suggèrent que la protection conférée par les vaccins reste probablement comparable à celle observée précédemment.

Tableau 1. Odds ratio ajustés selon le statut vaccinal des cas BA.4 et BA.5 comparativement aux témoins

Doses	Intervalle	Témoins	Cas	Odds ratio ajustés	Intervalle de confiance à 95%
		BA.2	BA.4		
Dose 2/3/4	<25 semaines	8 663	123	1,13	(0,88-1,44)
Dose 2/3	≥25 semaines	10 896	214	Ref.	
		BA.2	BA.5		
Dose 2/3/4	<25 semaines	8 663	103	0,83	(0,64-1,08)
Dose 2/3	≥25 semaines	10 896	232	Ref	

⁸ Reynolds et al. Juin 2022 Science. Immune boosting by B.1.1.529 (Omicron) depends on previous SARS-CoV-2 exposure

⁹ [SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation \(publishing.service.gov.uk\)](https://www.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/106444/sars-cov-2-variants-of-concern-and-variants-under-investigation.pdf)

6.4 Données de sécurité du deuxième rappel

Une étude publiée dans *Lancet Infectious Diseases* a comparé l'immunogénicité et la tolérance d'une deuxième dose de rappel de vaccin ARNm contre la Covid-19 versus une première dose de rappel chez des participants de 30 ans et plus. L'administration d'une quatrième dose des vaccins de Pfizer ou Moderna a montré une bonne tolérance. La douleur au point d'injection était l'effet indésirable local le plus fréquent et la fatigue était l'effet indésirable systémique sollicité le plus fréquent après l'administration d'une deuxième dose de rappel des vaccins BNT162b2 ou mRNA-1273. Aucun événement indésirable grave n'était lié au vaccin.

L'administration d'une deuxième dose de rappel par vaccin à ARNm confère une protection accrue contre les infections, les hospitalisations et les décès liés au variant Omicron parmi les personnes préalablement vaccinées. Les données de pharmacovigilance montrent globalement une bonne tolérance des doses de rappel des vaccins à ARNm.

7. Synthèse des données d'effectiveness concernant l'immunité hybride

Une revue de la littérature des données d'efficacité en vie réelle relative à l'immunité conférée par la combinaison d'une infection au SARS-CoV-2 et d'une ou plusieurs doses de vaccin (ARNm essentiellement), dite « immunité hybride », a été restreinte aux données disponibles concernant la réinfection par Omicron (BA.1 et/ou BA.2). La recherche documentaire réalisée du 1er janvier 2021 au 1er juillet 2022 (à partir des bases bibliographiques Covid-19 research / Embase / Medline/ MedXiv / BioXiv / Res Square) a conduit à identifier 87 publications. Au total, une revue narrative et dix études (majoritairement cas-témoins) ont été sélectionnées sur la base des critères PICO prédéfinis (population adulte excluant les immunodéprimés, données relatives à l'efficacité en vie réelle de l'immunité hybride comparativement à tout schéma (vaccination seule, avec ou sans antécédent d'infection par la souche historique Wuhan, et les variants Alpha / Delta / Omicron et sous-lignages Omicron) (cf. Caractéristiques principales des études dans les tableaux de synthèse en Annexe 3).

Il faut souligner que ces données sont essentiellement publiées en préprint (non revues par des pairs) et que face au contexte épidémiologique actuel, elles présentent différentes limites telles qu'un manque d'identification de la souche de l'antécédent d'infection (mix de la souche historique, des VOC pré-Omicron, du variant BA.1), d'un recul limité d'une infection BA.1 par rapport à la réinfection BA.2, et d'une absence de données sur les réinfections par les variants BA.4 et BA.5.

Les études identifiées ont permis de montrer qu'un antécédent d'infection combiné à trois doses de vaccin ARNm procure une protection robuste contre une réinfection ou une hospitalisation liée au sous-lignage BA.1 d'Omicron, qui semble se confirmer avec le sous-lignage BA.2. L'immunité hybride confère une protection supérieure comparativement à la vaccination seule (deux ou trois doses) et contre l'infection seule. Cependant, l'immunité hybride varie selon la souche (pré-Omicron ou Omicron), l'intervalle depuis l'infection, mais pas en fonction de la séquence (infection avant / entre ou après les vaccinations) pour un même nombre de doses de vaccin.

7.1 Evolution de la vague épidémique associée à BA.4 et BA.5 au Portugal

Au Portugal, BA.5 a été associé à une reprise épidémique importante avec un pic d'incidence atteint dès le 20 mai 2022 (1 868 cas pour 100 000 habitants) (Figure 4). Le pic de cette vague débutée fin avril semble aujourd'hui passé et l'amplitude de cette vague a été bien moindre que la précédente. Au 27 juin 2022, l'incidence était de 712 cas pour 100 000 habitants, avec comme particularité une incidence importante chez les adultes de 30 à 39 ans (891/100 000 habitants). Dans l'analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 réalisée conjointement par Santé publique France et le CNR Virus des infections respiratoires¹⁰, il est rapporté que l'impact modéré et limité dans le temps de la vague épidémique associée à BA.4 et BA.5 au Portugal est rassurant quant aux conséquences que pourrait avoir BA.5 en France. La proximité génétique entre les sous-lignages BA.2, BA.4 et BA.5 devrait conférer une protection croisée bien que la probabilité de réinfection par BA.4/BA.5 après une infection par BA.2 ne soit pas encore documentée. De plus, la circulation soutenue de BA.2 en France, contrairement au Portugal, pourrait avoir un effet protecteur contre BA.5 et modérer encore son impact.

¹⁰ Santé publique France. Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 réalisée conjointement par Santé publique France et le CNR Virus des infections respiratoires. Mise à jour du 6 juillet 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022. [Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/coronavirus/circulation-des-variants-du-sars-cov-2)

Portugal: 14-day COVID-19 case and death notification rates

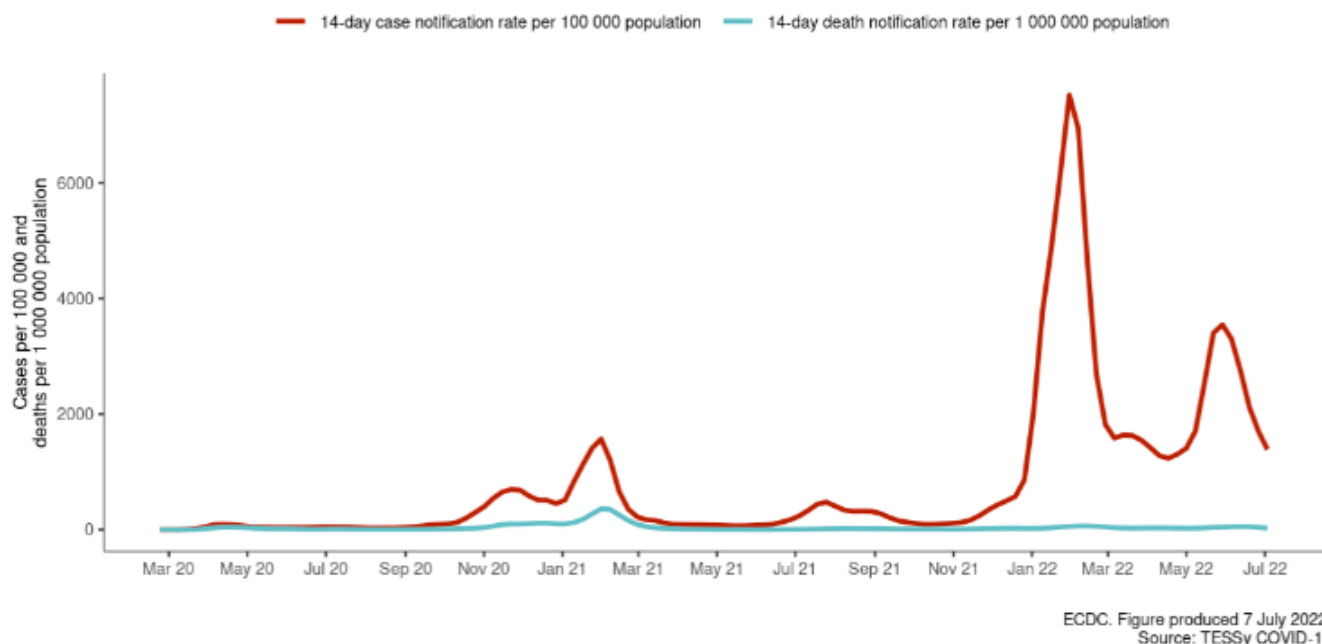


Figure 4 : Evolution de l'incidence cumulative sur 14 jours pour 100 000 habitants (courbe rouge) et décès (courbe bleue), au Portugal (Source : ECDC)

L'impact modéré et limité dans le temps de la vague épidémique associée à BA.4 et BA.5 au Portugal est considéré par Santé publique France et le CNR Virus des infections respiratoires comme rassurant quant aux conséquences que pourrait avoir BA.5 en France. De plus, la circulation soutenue de BA.2 en France, contrairement au Portugal, pourrait avoir un effet protecteur contre BA.5 et modérer son impact.

8. Recommandations internationales relatives à l'administration d'un second rappel

L'institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a publié¹¹ des recommandations quant à la « vaccination de base contre la Covid-19 et consolidation périodique de l'immunité ». **Ces recommandations précisent que le délai entre une infection et une dose de rappel doit être d'au moins trois mois après la dernière infection.**

L'Agence de santé publique suédoise¹² recommande la seconde dose de rappel aux personnes de 65 ans et plus, aux résidents des établissements médico-sociaux et les personnes de 18 ans et plus à risque.

Le 24 juin 2022, le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*)¹³ a mis à jour les recommandations sur la dose de rappel contre la Covid-19. Aux États-Unis, la deuxième dose de rappel est recommandée chez les adultes de 50 ans et plus ainsi que chez les personnes de 12 ans et plus (modérément ou gravement) immunodéprimées. Pour les personnes ayant récemment été infectées par le SARS-CoV-2, la deuxième dose de rappel peut être envisagée à partir de trois mois après l'apparition des symptômes ou du test positif¹⁴.

L'institut Robert Koch allemande¹⁵ recommande une seconde dose de rappel aux personnes de 70 ans et plus, aux résidents des établissements médico-sociaux, aux personnes immunodéprimées de cinq ans et plus et aux professionnels de santé.

¹² Search on the Public Health Agency's website — The Public Health Agency of Sweden (folkhalsomyndigheten.se)

¹² Search on the Public Health Agency's website — The Public Health Agency of Sweden (folkhalsomyndigheten.se)

¹³ COVID-19 Vaccine Boosters | CDC

¹⁴ <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html#:~:text=Adults%20ages%2018%E2%80%9320years,weeks%20and%20%20booster%20doses.>

¹⁵ Epidemiologisches Bulletin 7/2022 (rki.de)

Le Conseil supérieur de la santé belge (CSS)¹⁶ recommande un second rappel vaccinal aux personnes de 65 ans et plus, aux résidents des établissements médico-sociaux, aux immunodéprimés, aux personnes de 18 ans et plus avec comorbidités, aux professionnels de santé, aux femmes enceintes et à l'entourage des personnes à risque. Enfin, le CSS recommande un écart de six mois entre le premier booster et le second pour les professionnels de santé, pouvant être diminué à trois mois.

En Australie, l'ATAGI (Australian Technical Advisory Group on Immunisation)¹⁷ recommande un second rappel aux personnes de 50 ans et plus, aux résidents des établissements médico-sociaux, aux immunodéprimés et aux personnes de 16 ans et plus avec des comorbidités. L'ATAGI souhaite élargir cette recommandation aux personnes de 30-49 ans à partir de l'hiver. L'ATAGI recommande un intervalle de trois mois entre le premier booster et le second. Les personnes ayant été infectées par le SARS-CoV-2 (quel que soit le variant), doivent également recevoir la dose de rappel, dans un intervalle de trois mois après l'infection.

Le THL (Institut national de la santé et du bien-être) finnois¹⁸ recommande un début de campagne de second rappel aux personnes de 60 ans et plus et aux personnes de plus de 12 ans à risque de forme grave de Covid-19. Enfin, le THL recommande un écart de quatre mois entre la première et la seconde dose de rappel.

Les pays recommandant l'administration d'un deuxième rappel ciblent en général l'ensemble des personnes à risque de formes sévères, y compris les populations les plus jeunes présentant des comorbidités. En outre, la plupart des pays recommandent de respecter un délai minimal de 3 mois entre une infection par le SARS-CoV-2 et l'administration d'une dose de rappel, quel que soit le délai entre le premier rappel et l'infection.

¹⁶ 20220706_shc-9721_covid-19_booster_autumn-winter_2022-2023_vweb.pdf (belgium.be)

¹⁷ ATAGI updated recommendations for a winter dose of COVID-19 vaccine | Australian Government Department of Health and Aged Care

¹⁸ Notice of upcoming THL recommendation: fourth coronavirus vaccines to be offered to more people in late summer - Press release - THL

9. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'ensemble des sous-lignages d'Omicron est associé à des formes cliniques moins sévères de la Covid-19 comparativement aux précédents variants du SARS-CoV-2, en partie expliquées par l'immunité conférée par la vaccination et les infections antérieures. Dans le contexte actuel d'accélération de la circulation du SARS-CoV-2, il est important de restaurer ou de maintenir des niveaux d'immunité élevés dans la population et en particulier chez les personnes les plus à risque.

La HAS a notamment pris en considération :

- **Le contexte d'une reprise épidémique caractérisée par une augmentation de la circulation virale sur l'ensemble du territoire métropolitain, tout particulièrement du sous-lignage BA.5 d'Omicron devenu majoritaire, entraînant une augmentation des infections, des réinfections, des hospitalisations et admissions en soins critiques ainsi que des décès.**
- Les trois caractéristiques majeures du variant Omicron : sa transmissibilité élevée, son échappement immunitaire et sa moindre sévérité (liée en partie à une EV conservée contre les formes sévères).
- **L'arrivée annoncée de nouveaux vaccins et de vaccins adaptés aux différents variants circulants.**
- **L'insuffisante couverture vaccinale relative à la seconde dose de rappel au 7 juillet 2022 (26,5 % des 60-79 ans ; 31,7 % des 80 ans et plus ; 42,2 % des résidents en EHPAD) et la faible progression de la couverture vaccinale relative à la première dose de rappel (84,7 % chez les 65 ans et plus). Dans les DROM, les couvertures vaccinales restaient également insuffisantes.**
- Le profil des personnes hospitalisées pour Covid-19 en France en période Omicron (de la semaine 20 à la semaine 26) où les personnes de plus de 60 ans représentent environ 70 % des patients hospitalisés et des patients en soins critiques. Parmi les 41 patients de moins de 60 ans présentant des comorbidités hospitalisés en services de réanimation entre le 01/05 et le 30/6/2022 et dont le statut vaccinal était renseigné, 20 patients étaient vaccinés : 2 avaient reçu 2 doses, 16 avaient reçu 3 doses et 2 avaient reçu 4 doses. En outre, la cohorte prospective observationnelle multicentrique française SEVARVIR, une proportion importante (49 %, n=83/172) des patients hospitalisés en période Omicron présente une immunodépression. **Parmi les immunocompétents, 80% présentait au moins une comorbidité.**
- Les données d'efficacité du schéma à trois doses, montrant :
 - Le regain de protection contre les formes sévères (hospitalisations et décès) apporté par l'administration d'une dose de rappel, avec une protection vaccinale située autour de 80% dans les 3 mois suivant son injection, qui s'érode à partir de 3 mois (données EPI-PHARE et DREES).
 - Une efficacité vaccinale sur les variants BA.4 et BA.5 probablement comparable à celle observée précédemment vis-à-vis des variants BA.1 et BA.2 (données préliminaires du Royaume-Uni publiées par l'UKSHA).
 - Qu'un antécédent d'infection combiné à trois doses de vaccin ARNm (immunité hybride) procure une protection robuste contre une réinfection ou une hospitalisation liée au sous-lignage BA.1 d'Omicron et semble se confirmer avec le sous-lignage BA.2. L'immunité hybride confère une protection supérieure comparativement à la vaccination seule (deux ou trois doses) et contre l'infection seule. Cependant, l'immunité hybride varie selon la souche (pré-Omicron ou Omicron), l'intervalle depuis l'infection, mais pas en fonction de la séquence (infection avant / entre ou après les vaccinations) pour un même nombre de doses de vaccin.
- Les données d'efficacité vaccinale de la deuxième dose de rappel par vaccin à ARNm montrant une protection accrue contre les infections, les hospitalisations et les décès liés au variant Omicron parmi les personnes préalablement vaccinées par trois doses, ainsi que les données de pharmacovigilance montrant globalement une bonne tolérance des doses de rappel (1^e rappel) des vaccins à ARNm.

Dans le contexte actuel marqué par une flambée épidémique du sous-lignage BA.5 d'Omicron et conformément au scénario de reprise périodique anticipé dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19 (scénario n° 2) défini en mai dernier ayant pour objectif la réduction de la morbi-mortalité associée à la Covid-19, la HAS recommande que la campagne de rappel déjà lancée pour les personnes de plus de 60 ans puisse être intensifiée afin de permettre une augmentation rapide de la couverture vaccinale.

En prévision d'un pic de vague omicron d'ici le début du mois d'août 2022 et afin de prévenir de possibles hospitalisations et/ou décès chez les plus vulnérables à risque de forme sévère, la HAS préconise qu'une dose de rappel additionnelle (2^e rappel ou quatrième dose le plus souvent) avec les vaccins actuellement disponibles puisse être proposée aux personnes les plus vulnérables ; c'est-à-dire aux personnes de plus de 60 ans, aux adultes de moins de 60 ans identifiés comme étant à risque de forme grave de la maladie, ainsi qu'aux femmes enceintes, dès le 1^{er} trimestre de grossesse^{19, 20, 21, 22}.

La HAS rappelle également l'importance d'encourager une stratégie de cocooning pour les personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables. La HAS préconise que ces personnes puissent recevoir une dose de rappel additionnelle si elles le souhaitent.

La HAS recommande que cette dose de rappel additionnelle soit administrée à partir de 6 mois après la dernière dose, à l'exception des personnes âgées de 80 ans et plus, des résidents en EHPAD et en USLD et des personnes immunodéprimées, pour qui la dose de rappel additionnelle devrait être administrée dès trois mois après la dernière dose.

En cas d'infection intercurrente survenue entre la dernière injection et la date prévue du rappel (trois ou six mois selon les recommandations ci-dessus), la HAS recommande de respecter un délai minimal de trois mois après l'infection.²³

Pour les personnes immunodéprimées quel que soit leur âge, ainsi que les enfants et adolescents à haut risque, et souffrant de pathologies le justifiant, la HAS rappelle qu'elles sont éligibles à une dose de rappel additionnelle et qu'elles doivent, plus largement, pouvoir bénéficier d'une prise en charge spécifique selon les recommandations en vigueur^{24, 25}.

La HAS rappelle également le haut niveau de protection vaccinale conféré par une première dose de rappel. Elle souligne ainsi que, dans le contexte épidémique actuel, **il est primordial de poursuivre les efforts de**

¹⁹ Selon la liste des comorbidités et des maladies associées à un risque de forme grave de Covid-19 définie par le ministère de la Santé et de la Prévention, <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19#comorbidites>

²⁰ 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. 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

²¹ Di Mascio D., Khalil A., Saccone G. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2020:100107. DOI : 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.

²² Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale Avis du 21 juillet 2021 – Vaccination des femmes enceintes dès le 1er trimestre de grossesse Mise à jour du 13 septembre 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/mise_a_jour_13_septembre_-_avis_du_cosv_21_juillet_2021_-_vaccination_des_femmes_enceintes.pdf

²³ Deux exemples pour illustrer cette recommandation : i) une personne de 70 ans chez qui la dernière injection a été réalisée il y a 5 mois et qui a été infectée il y a 1 mois pourra recevoir une dose de rappel additionnelle à partir de 3 mois après l'infection (soit 7 mois après la dernière injection, pour respecter le délai minimal de 3 mois après l'infection) ; ii) une personne de 70 ans chez qui la dernière injection a été réalisée il y a 4 mois et qui a été infectée il y a 2 mois pourra recevoir une dose de rappel additionnelle à partir de 6 mois après la dernière injection (le délai depuis la dernière injection étant supérieur ici au délai minimal de 3 mois après l'infection)

²⁴ Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 – Démarche médicale pour la vaccination contre la Covid-19 : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227126/fr/reponses-rapides-dans-le-cadre-de-la-covid-19-demarche-medicale-pour-la-vaccination-contre-la-covid-19-actualisation

²⁵ Liste de pathologies rares justifiant une vaccination en très haute priorité contre la COVID-19 définie par le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/covid-19-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale/>

vaccination des personnes non vaccinées ou n'ayant pas encore reçu leur première dose de rappel, en particulier les plus âgées pour lesquelles la couverture vaccinale complète est encore très insuffisante. La HAS encourage en particulier la primo-vaccination des enfants (5-11 ans) présentant des facteurs de risque de forme sévère de la Covid-19²⁶.

La HAS souligne que l'indication de cette dose de rappel additionnelle s'inscrit à court terme dans le contexte de reprise épidémique importante actuelle. La HAS poursuit sa réflexion afin d'aboutir à des recommandations anti-Covid-19 de moyen et de long terme, prenant notamment les enjeux d'acceptabilité par la population ainsi que l'ensemble des données immunologiques et cliniques disponibles à date.

La HAS souligne l'importance, en complément de la vaccination, des gestes barrières et des mesures de distanciation physique dans un contexte de circulation virale et de reprise épidémique. Le port du masque est fortement recommandé dans les lieux de promiscuité importante (i.e. transports en commun) ainsi que dans les lieux clos mal aérés / ventilés.

En outre, les patients les plus à risque de forme sévère de Covid-19 doivent pouvoir bénéficier des traitements aujourd'hui disponibles déjà recommandés préalablement par la HAS : les anticorps monoclonaux, administrés, en prophylaxie et en traitement curatif, selon les recommandations en vigueur, et le Paxlovid en traitement curatif, encore sous utilisé.

Ces recommandations seront actualisées en fonction des nouvelles données disponibles.

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

Fait le 13 juillet 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

²⁶ En semaine 25, seuls 10,0% des enfants -présentant ou non des comorbidités- âgés de 10 à 11 ans avaient reçu une première dose de vaccin et 3,3% pour les 5 à 9 ans.

ANNEXES :

Annexe 1 : Indicateurs épidémiologiques de suivi de la situation sanitaire liée au SARS-CoV-2 en semaine 25



*Taux corrigés pour l'effet des jours fériés

Source : SI-DEP, exploitation Santé publique France

Figure 5 : Taux d'incidence de Covid-19 : Nombre de cas par semaine pour 100 000 habitants par tranche d'âge (Source : BEH SpF semaine 26 – Données Santé Publique France)

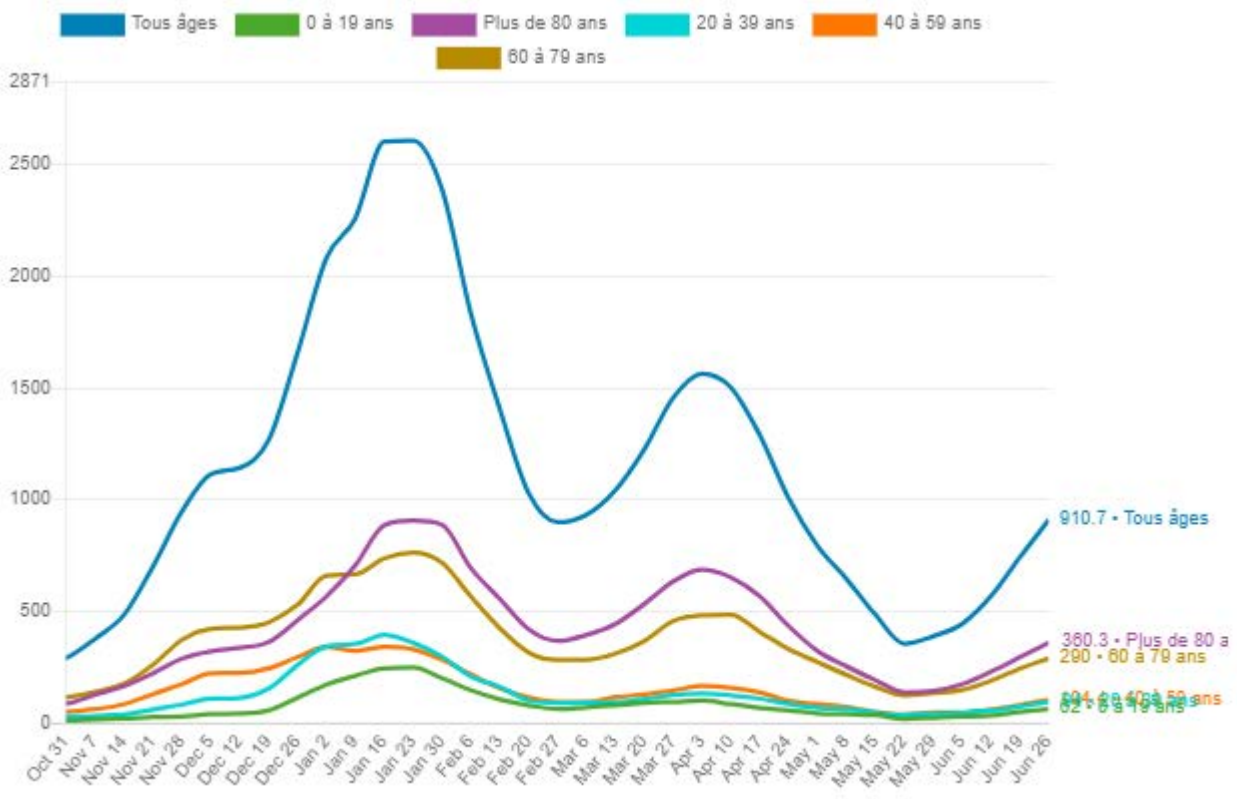


Figure 6 : Nombre de nouvelles hospitalisations pour Covid-19 – moyenne sur 7 jours glissants par tranche d'âge, au 26 juin 2022 (Source : CovidTracker <https://covidtracker.fr/covidtracker-france/> • Données Santé publique France)

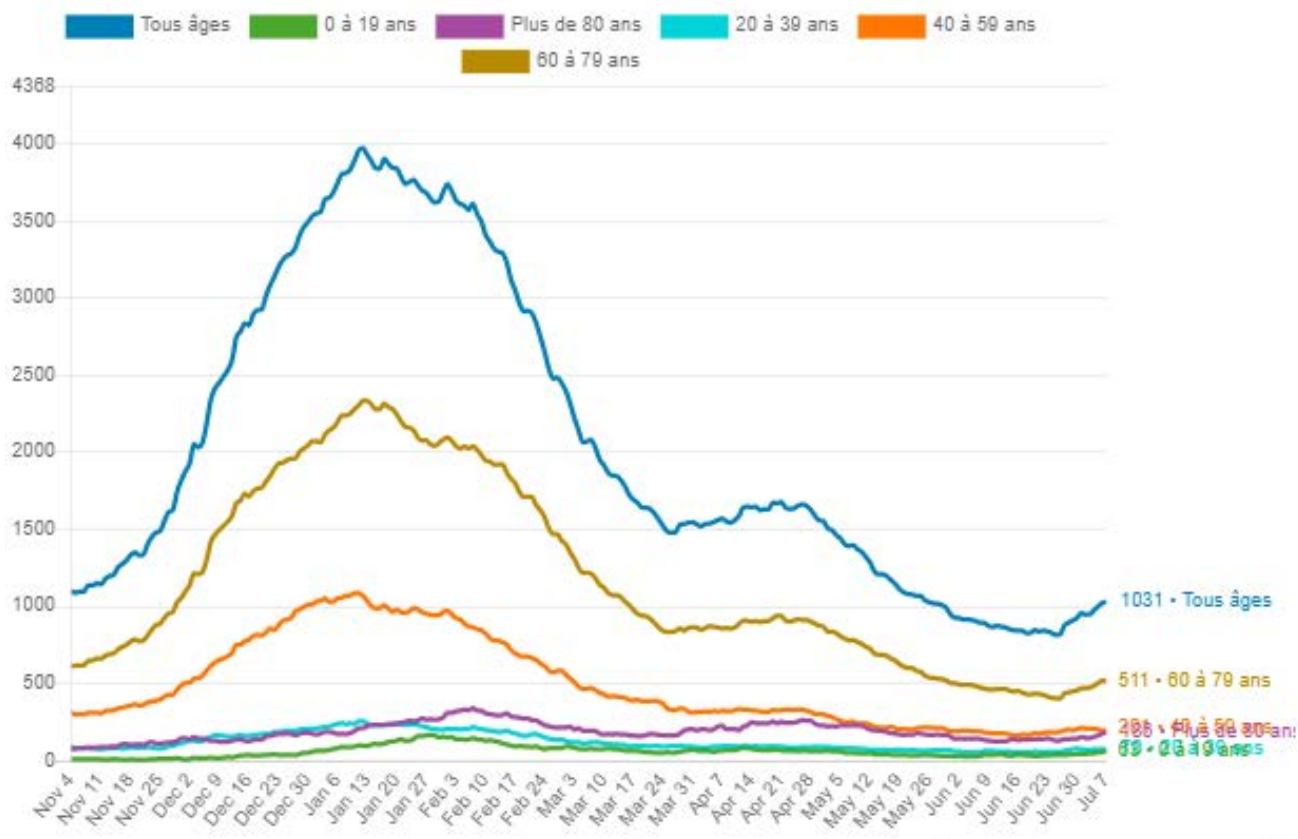


Figure 7 : Nombre de lits occupés en réanimation pour cause de Covid-19 par tranche d'âge au 7 juillet 2022 (Source : CovidTracker <https://covidtracker.fr/covidtracker-france/> • Données Santé publique France)

Annexe 2 : Données de la DREES : Statut vaccinal des personnes testées ou hospitalisées avec Covid-19 – Données au 1er juillet 2022

Tableau 2 : nombres, à taille de population comparable, de tests et d'événements hospitaliers selon le statut vaccinal entre le 23 mai et le 19 juin 2022 pour les personnes de 40 ans

Statut vaccinal	40-59 ans				60-79 ans				80 ans ou plus			
	Test PCR positif	Hospit. conv.	Soins critiques	Décès	Test PCR positif	Hospit. conv.	Soins critiques	Décès	Test PCR positif	Hospit. conv.	Soins critiques	Décès
A taille de population comparable (pour 100 000 personnes pour les tests, pour 1 million de personnes pour les hospitalisations et décès)												
Non-vaccinés	788	105	25	6	564	300	67	39	729	1 310	77	222
Partiellement vaccinés	349	80	7	8	319	154	26	41	424	642	2	146
Primo vaccination complète sans rappel	431	50	10	4	543	257	59	29	535	863	53	137
Complet de moins de 3 mois - sans rappel	574	113	26	3	556	304	45	3	554	445	16	66
Complet entre 3 et 6 mois - sans rappel	595	73	10	0	647	315	71	34	786	1 323	110	216
Complet de 6 mois ou plus - sans rappel	402	45	10	5	517	242	56	28	487	799	46	126
Vaccination complète avec rappel	846	39	9	2	757	155	30	16	657	683	54	86
Complet - avec rappel de moins de 3 mois	422	49	13	1	585	148	26	13	516	388	36	45
Complet - avec rappel entre 3 et 6 mois	803	36	9	1	665	139	28	14	637	836	61	130
Complet - avec rappel de 6 mois ou plus	1 086	60	14	4	901	188	32	21	748	787	60	91
Ensemble	763	46	11	3	722	175	35	19	649	752	56	103

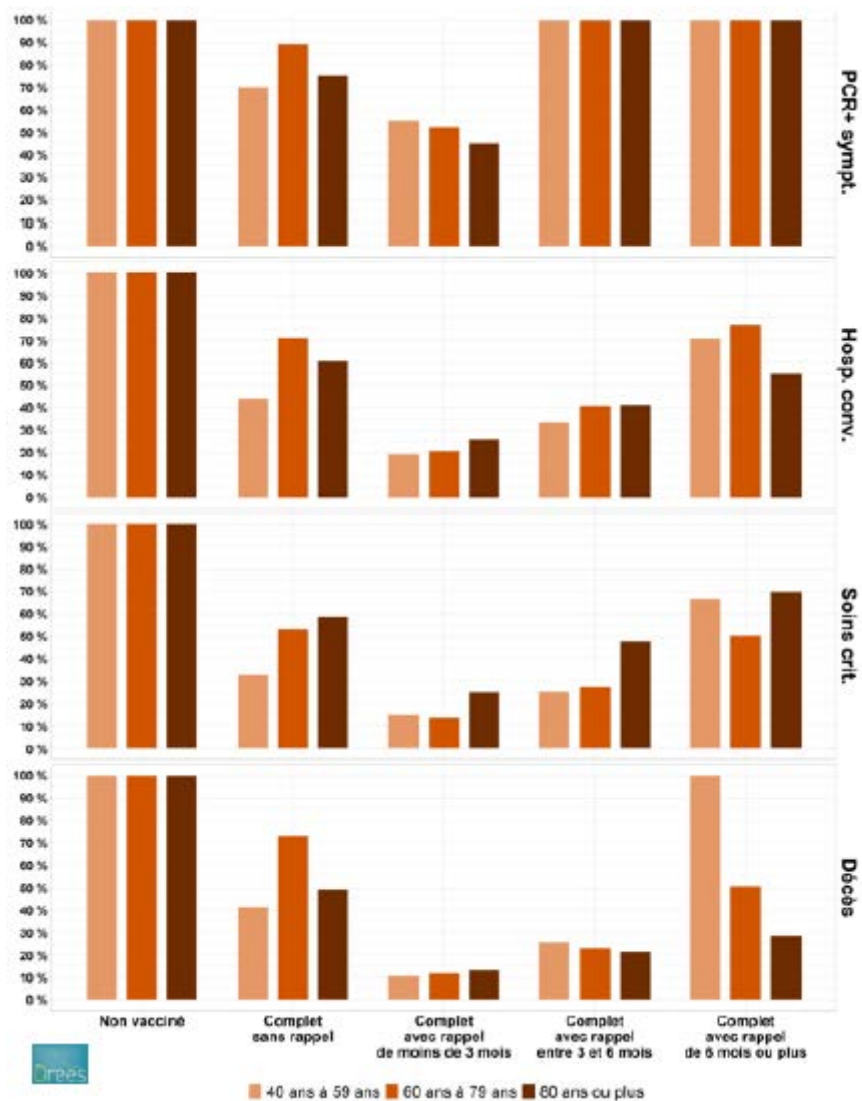
Sources : appariement SI-VIC, SI-DEP, VAC-SI. Calculs DREES. Données extraites le 28 juin 2022 pour les personnes de 40 ans ou plus.

Note : les nombres d'admission en hospitalisation conventionnelle (Hospit. conv.), en soins critiques (Soins critiques) et décès à l'hôpital avec Covid-19 (Décès) sont des indicateurs d'événements pour lesquels un test RT-PCR nasopharyngé positif a été identifié. Le terme « rappel » inclut les deuxièmes rappels le cas échéant.

Lecture : entre le 23 mai et le 19 juin 2022, pour les personnes dont l'âge est compris entre 40 et 59 ans, 422 tests RT-PCR nasopharyngés positifs pour 100 000 personnes vaccinées avec rappel de moins de 3 mois, 49 admissions en hospitalisation conventionnelle et 13 entrées en soins critiques pour 1 million de personnes vaccinées avec rappel de moins de 3 mois ont été constatées contre respectivement 788 RT-PCR positifs, 105 entrées en hospitalisation conventionnelle et 25 admissions en soins critiques pour les personnes non-vaccinées.

ou plus

Figure 8 : risques relatifs avec Omicron de forme symptomatique, d'hospitalisation en soins conventionnels, en soins critiques et de décès après hospitalisation, selon l'âge et le statut vaccinal



Source : appariement SI-VIC, SI-DEP, VAC-SI. Modélisation DREES. Données extraites le 28 juin 2022 pour la période du 13 décembre 2021 au 19 juin 2022 pour les personnes de 40 ans ou plus.

Champ : les événements hospitaliers sont ceux pour lesquels un test RT-PCR nasopharyngé positif avec le variant Omicron a été identifié, quel que soit le motif d'hospitalisation. Le terme « rappel » inclut les deuxièmes rappels le cas échéant.

Lecture : chaque tranche d'âge doit être lue indépendamment. Les risques relatifs sont calculés par rapport au risque des non-vaccinés de chaque catégorie d'âge. Si le risque de décéder après hospitalisation pour une personne non vaccinée de 80 ans ou plus est conventionnellement fixé à 100 %, le risque pour une personne complètement vaccinée avec rappel de moins de 3 mois de la même classe d'âge est de 13 % toutes autres caractéristiques égales par ailleurs (date de prélèvement notamment). La protection vaccinale est donc dans ce cas-là de $100 - 13 = 87$ %.

Précision : des risques relatifs ont été estimés à une valeur supérieure entre 100 % et 245 % et affichés à 100 %. La raison d'une estimation supérieure à 100 % peut être du bruit statistique ou un facteur de confusion (par exemple un plus grand nombre pour les non-vaccinés d'épisodes infectieux au Covid-19 antérieurs).

Annexe 3 : Principaux résultats d'immunogénicité et d'immunité hybride

Tableau 3 : Synthèse des études d'immunogénicité des variants BA.4 et BA.5

Auteur, Date publication, Journal, Titre	Population	Analyses	Principaux résultats
Wang <i>et al.</i> Juillet 2022 Nature <i>Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, & BA.5</i>	16 Personnes avec un schéma à 2 doses plus un rappel de vaccin à ARNm âgés de 26 à 78 ans ; 7 femmes et 9 hommes ; délai post-vaccinal de 14 à 90 jours 13 Personnes avec une infection à BA.1 après vaccination âgés de 35 à 78 ans (6 données manquantes) ; 2 femmes, 4 hommes, 1 intersexe (6 données manquantes) ; délai post-infection de 14 à 135 jours) 12 Personnes avec une infection à BA.2 après vaccination âgés de 28 à 69 ans ; 7 femmes, 5 hommes ; délai post-infection de 14 à 36 jours)	Neutralisation de BA.2.12.1 et BA.4/5 avec le sérum de 16 personnes avec un schéma à 2 doses plus un rappel de vaccin à ARNm et de 25 patients avec une infection à BA.1 ou BA.2 après vaccination	Comparés à la souche Wuhan (D614G), avec les sérums des patients vaccinés, les titres pour : <ul style="list-style-type: none"> • BA.1, BA.1.1 et BA.2 étaient 4,6 à 6,2 fois encore plus bas • BA.2.12.1 étaient 8,1 fois plus bas • BA.4/5 étaient 19,2 fois plus bas Comparés à BA.2, avec les sérums des patients vaccinés les titres pour : <ul style="list-style-type: none"> • BA.2.12.1 étaient 1,8 fois plus bas • BA.4/5 étaient 4,2 fois plus bas Comparés à la souche BA.2, avec les sérums des patients avec une infection par BA.1 ou BA.2 après vaccination, les titres pour <ul style="list-style-type: none"> • BA.2.12.1 étaient 1,2 à 1,4 fois plus bas • BA.4/5 étaient 1,6 à 4,3 fois plus bas
Arora <i>et al.</i> Juin 2022 Lancet Infectious Disease <i>Augmented neutralisation resistance of emerging omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5</i>	10 Personnes non vaccinés âgées de 20 à 71 ans ; 5 hommes et 5 femmes ; infectés entre mars et mai 2022 (BA.1 puis BA.2 circulant en Allemagne) 10 personnes avec un schéma à 2 doses plus un rappel de vaccin à ARNm sans antécédent d'infection ; délai post-vaccination de 13 à 47 jours 10 personnes avec un schéma à 2 doses plus un rappel de vaccin à ARNm avec antécédent d'infection ; délai post-vaccination de 99 à 187 jours ; délai post-infection de 22 à 52 jours	Neutralisation de BA.2.12.1 et BA.4/5 avec le plasma des personnes non vaccinées, vaccinées avec 2 doses et un rappel sans antécédent d'infection et avec antécédent d'infection	Evasion immunitaire avec sérum de patients infectés BA.1 ou BA.2 : <ul style="list-style-type: none"> • BA.1 était 2,9 fois plus neutralisé que B.1 • BA.2 était 27,2 fois plus neutralisé que B.1 • La neutralisation de BA.4/5 était inférieure comparée à BA.2 et BA.2.12.1 Evasion immunitaire avec sérum de patients vaccinés sans antécédent d'infection: <ul style="list-style-type: none"> • BA.1 et BA.2 évadaient la neutralisation (neutralisation diminuée de 4,3 fois pour BA.1 et de 4,2 fois pour BA.2 comparés à B.1) • BA.2.12.1 évadait la neutralisation de 6,1 fois diminué par rapport à B.1 • BA.4/5 évadait la neutralisation de 8,1 fois diminué par rapport à B.1 Les résultats de neutralisation avec les sérums de patients vaccinés avec antécédent d'infection étaient similaires à ceux sans antécédent d'infection

Tuekprakhon <i>et al.</i> Juillet 2022 Cell <i>Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum</i>	60 personnes vaccinées (sans antécédents d'infection) dont : <ul style="list-style-type: none"> 41 personnes vaccinées avec 3 doses de vaccin Astrazeneca AZD1222 19 personnes avec 3 doses de vaccin de Pfizer BNT162b2 12 personnes vaccinées avec 3 doses (à l'exception de deux personnes ayant reçu 2 doses et 3 ayant reçu la dose de rappel après l'infection par Omicron) avec antécédents d'infection (RT-PCR positive) durant la période BA.1 (9 femmes et 3 hommes ; âge médian = 26 ans ; délai post-vaccination médian = 141 jours). Deux échantillons par personne : <ul style="list-style-type: none"> A proximité de l'infection (< 17 jours), délai médian = 12 jours A distance de l'infection (> 28 jours), délai médian = 45 jours 	Neutralisation sur un panel de pseudolentivirus exprimant le gene S des soulignages d'Omicron : BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, et BA.4/5	Avec les sérums des personnes vaccinées avec Astrazeneca, pour BA.4/5, les titres de neutralisation étaient 2,1 fois plus bas que ceux comparés avec BA.1 ($p < 0,0001$) et 1,8 fois plus bas comparés avec BA.2 ($p < 0,0001$). Avec les sérums des personnes vaccinées avec Pfizer, pour BA.4/5, les titres de neutralisation étaient 3,1 fois plus bas que ceux comparés avec BA.1 ($p < 0,0001$) et 3,1 fois plus bas également quand comparés avec BA.2 ($p < 0,0001$). Chez les personnes vaccinées avec un antécédent d'infection par BA.1, les titres de neutralisation étaient significativement inférieurs contre BA.4/5 que ceux contre BA.1 et BA.2 : <ul style="list-style-type: none"> A proximité de l' infection : Les titres neutralisant BA.4/5 étaient 1,9 fois plus bas que ceux contre BA.1 et 1,5 fois plus bas que ceux contre BA.2 ($p = 0,0015$) A distance de l'infection : Les titres neutralisant BA.4/5 étaient 3,4 fois plus bas ($p = 0,0001$) que ceux contre BA.1 et 2 fois plus bas ($p = 0,0017$) que ceux contre BA.2.
Hachmann <i>et al.</i> Juillet 2022 New England Journal of Medicine <i>Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5</i>	27 personnes avec un schéma à 2 doses plus un rappel de vaccin à ARNm (Pfizer BNT162b2) sans antécédent d'infection (pas de RT-PCR positive, ni test sérologique de cible N positif, ni médication immunosuppressive) 27 personnes infectées par BA.1 ou BA.2 (délai médian post-infection = 29 jours ; min : 2 jours, max : 113 jours)	Titres d'anticorps neutralisants contre les variants Omicron BA.1, BA.2, BA.2.12.1 et BA.4/5	2 semaines après la dose de rappel : chez les personnes sans antécédents d'infection : <ul style="list-style-type: none"> Comparés à la souche Wuhan, les titres d'anticorps neutralisant étaient : 6,4 fois plus bas contre BA.1, 7,0 contre B1.2, 14,1 contre BA.2.12.1 et 21 fois plus bas contre BA.4 ou BA.5. Comparés à BA.1, les titres d'anticorps neutralisant étaient : 2,2 fois plus bas contre BA.2.12.1 et 3,3 fois plus bas contre BA.4 et BA.5. Parmi les personnes avec antécédent d'infection : <ul style="list-style-type: none"> Comparés à la souche Wuhan, les titres d' anticorps neutralisant étaient : 6,4 fois plus bas contre BA.1, 5,8 contre B1.2, 9,6 contre BA.2.12.1 et 18,7 fois plus bas contre BA.4 ou BA.5. Comparés à BA.1, les titres d' anticorps neutralisant étaient : 1,5 fois plus bas contre BA.2.12.1 et 32,9 fois plus bas contre BA.4 et BA.5.
Khan <i>et al.</i> Juin 2022 medRxiv <i>Omicron sub-lineages BA.4/BA.5 escape BA.1</i>	24 Personnes infectés (entre nov et déc 2021 durant la vague BA.1 en Afrique du Sud) non vaccinées ; délai post-infection interquartile de 20-28 jours 15 personnes infectés vaccinées (dont 8 avec Pfizer-BNT162b2 et 7 avec Janssen-Ad26.CoV.2S) ; délai post-infection interquartile de 18-27 jours	Titres d'anticorps neutralisants contre la souche Wuhan (D614G), les variants Omicron BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.2.12.1, BA.2.13 et BA.4/5	Chez les personnes non vaccinées avec antécédents d'infection : <ul style="list-style-type: none"> Comparés à BA.1, les titres d'anticorps neutralisant étaient : 7,6 fois plus bas contre BA.4 et 7,5 fois plus bas contre BA.5.

<p><i>infection elicited neutralizing immunity</i></p>		<p>Chez les personnes vaccinées avec antécédents d'infection avec BA.1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparés à BA.1, les titres d'anticorps neutralisant étaient : 3,2 fois plus bas contre BA.4 et 2,6 fois plus bas contre BA.5. 	
<p>Kurhade <i>et al.</i> Juin 2022 bioRxiv <i>Neutralization of Omicron sublineages and Deltacron SARS-CoV-2 by 3 doses of BNT162b2 vaccine or BA.1 infection</i></p>	<p>22 personnes avec un schéma de deux doses plus une dose de rappel avec vaccin Pfizer-BNT162b2, délai post-vaccination = 1 mois 20 Personnes infectés (durant la vague BA.1 aux Etats-Unis ; génotypage réalisé sur des échantillons nasaux) non vaccinées ; délai post-infection interquartile de 20-28 jours</p>	<p>Titres d'anticorps neutralisants contre les variants Omicron BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.3, BA.4/5 et Deltacron XD</p>	<p>Evasion immunitaire augmentée et similaire de BA.1, BA.2, BA.2.12.1 et XD. Les variants BA.4/5 étaient moins effectivement neutralisés par les sérums de personnes vaccinées que les variants BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.3 et XD.</p>
<p>Reynolds <i>et al.</i> Juin 2022 Science <i>Immune boosting by B.1.1.529 (Omicron) depends on previous SARS-CoV-2 exposure</i></p>	<p>Professionnels de santé naïfs ou présentant différentes combinaisons d'antécédent d'infection asymptomatique ou modérée par la souche historique Wuhan Hu-1, ou B.1.1.7 (VOC Alpha), ou B.1.617.2 (VOC Delta) ou B.1.1.529 (VOC Omicron), et de vaccinations par une 1^{ère}, 2^{nde} et 3^{ème} dose de vaccin BNT162b2</p>	<p>Réponse cellulaire B et T contre B.1.1.529 Titres d'anticorps neutralisants contre Omicron et autre VOC, IgG anti-S1 spécifique de chaque VOC</p>	<p><u>Chez des professionnels de santé triple vaccinés</u> (2 à 3 semaines >3^{ème} dose), <u>quel que soit l'antécédent d'infection</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fréquence des cellules B mémoires étaient similaires contre les souches Wuhan Hu-1 et Delta, mais significativement réduites contre Omicron ; - la réponse des lymphocytes T vis-à-vis des épitopes de la protéine S1 de la souche Wuhan Hu-1 et des variants Alpha et Delta était significativement plus forte que celle vis-à-vis du variant Omicron. <p><u>Chez des professionnels de santé triple vaccinés</u> (14 semaines >3^{ème} dose) <u>sans antécédent d'infection, un échec vaccinal d'infection par Omicron</u> entraîne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une réponse en anticorps contre tous les variants préoccupants mais moindre contre Omicron lui-même ; - un boost des anticorps neutralisant Omicron et les autres VOC, mais pas chez ceux présentant un antécédent par la souche Wuhan Hu-1 (contexte « d'immune imprinting ») ; - aucune réponse cellulaire T contre la protéine S1 d'Omicron ; - aucun boost de la réponse cellulaire T contre Omicron en cas d'antécédent d'infection par Wuhan Hu-1. <p><u>Chez des professionnels de santé non vaccinés</u>, 16-18 semaines <u>après une infection par les souches Wuhan Hu-1 ou Alpha</u>, aucune réponse anticorps contre la protéine S1 d'Omicron n'est détectée. <u>L'immunité hybride</u> (antécédent infection+1^{ère} dose de vaccin) augmente la réponse anticorps contre la protéine S1 d'Omicron comparativement aux professionnels de santé naïfs d'infection, mais <u>20-21 semaines après la 2^{ème} dose</u>, cette réponse diminue chez ceux présentant un antécédent d'infection par Alpha, mais pas chez ceux présentant un antécédent d'infection par Wuhan Hu-1.</p>

Tableau 4 : Synthèse des études cas-témoin évaluant l'efficacité en vie réelle des vaccins selon antécédents d'infection (immunité hybride) vis-à-vis d'une réinfection à Omicron

Publication Type étude	Population	Période d'étude - Souche réinfectio n	Vaccins	Définition infection antérieure (délai /réinfection)	Statut	Résultats ajustés : efficacité vaccinale, odds ratio	
						Efficacité ajustée contre la réinfection (IC 95 %)	Efficacité ajustée contre l'hospitalisation et/ou admission USI (IC 95 %)
CANADA							
Carazo et al MedRxiv, Cas- témoins mai 2022 Québec	N= 1,778,623 Résidents ≥12 ans 224,007 cas PCR+ vs 472,432 témoins ID exclus	26 déc. 2021 – 12 mars 2022 Variant Omicron BA1	Cominarty ou Spikevax	Infection antérieure= 1 ^{er} échantillon positif depuis début épidémie jusqu'à ≥ 90j avant l'échantillon positif durant période d'étude	Sans infection antérieure Non vacciné 1 dose, 2 doses (EV à ≥ 21j), 3 doses (EV à ≥ 90 j)	Référence 20 % (16, 24) 42 % (41, 44) 73 % (72, 73)	Référence 52 % (42, 61) 76 % (74, 78) 91 % (91, 92)
					Avec infection antérieure Non vacciné 1 dose, 2 doses (EV à ≥ 21j), 3 doses (EV à ≥ 90 j)	44 % (38, 48) 65 % (63, 67) 68 % (67, 70) 83 % (81, 84)	81 % (66, 89) 86 % (77, 91) 94 % (91, 96) 97 % (94, 99)
Carazo et al MedRxiv, Cas- témoins juin 2022 Québec	N= 258,007 Prof. de santé 37,732 cas PCR BA2+ vs 73,507 témoins <18 ans, ID exclus	27 mars 2022 – 4 juin 2022 Variant Omicron BA2	Cominarty ou Spikevax	Infection antérieure Post-Omicron = échantillon positif 30j avant période de l'étude (par BA1 entre 26/12/21 et 26/03/22)	Sans infection antérieure 1 dose, 2 doses 3 doses	9% 35% 46%	-
				Pré-Omicron = échantillon positif entre 20/02/20 et 27/11/21	Avec infection antérieure pre- Omicron Non vacciné 1 dose, 2 doses 3 doses	38% 56% 68-80% 69-80%	
				Exclusion période co circulation Omicron-Delta entre 28/11 et 25/12/21	Avec infection antérieure post- Omicron (par BA1) Non vacciné 1 dose, 2 doses 3 doses	72% 90% 96% 96%	
SUEDE							

Publication Type étude	Population	Période d'étude - Souche réinfectio n	Vaccins	Définition infection antérieure (délai /réinfection)	Statut	Résultats ajustés : efficacité vaccinale, odds ratio			
						Efficacité ajustée contre la réinfection (IC 95 %)	Efficacité ajustée contre l'hospitalisation et/ou admission USI (IC 95 %)		
						Souche réinfection			
						i) BA1 dominant	ii) Mixte BA1/BA2	iii) BA2 dominant	
Björk et al Cas-témoins Mai 2022	Cohorte région Skane (sud) 593 cas sévères (65, 78 et 56 cas/sem/période) et 5,930 témoins	3 périodes° de suivi : i)(S52 2021-S1 2022) ii)(S2-S3 2022) iii)(S4-S11 2022)	Cominarty ou Spikevax ou Vaxzevria	Infection antérieure = infection au moins 90j avant le cas	Sans infection antérieure 0 – 1 dose 2 doses ≥ 3 doses	-	Référence 91 79–96 94 83–98	Référence 70 41–85 92 83–96	Référence 57 17–78 82 64–91
					Avec infection antérieure 0 – 1 dose 2 doses ≥ 3 doses	-	81 0–98 91 57–98 100 NA	85 0–98 92 59–98 85 47–96	54 0–87 53 0–82 88 64–96
ETATS-UNIS									
Lind et al MedRxiv, Cas-témoins avril 2022	Population étude SUCCESS ≥ 5 ans 10,676 cas PCR BA1+ (dont 646 avec inf. anté.) vs 119,397 témoins (dont 6 902 avec inf. anté.) Exclusion ; réinfections multiples	1 ^{er} Nov. 2021- 31 Janv. 2022 Variant Omicron BA1***	Cominarty ou Spikevax Exclusions : schéma hétérologue, si intervalle 2e/3e dose <5 mois	Infection antérieure = test RT-PCR ou antigénique positif au moins 90j avant le test inclus (cas BA1+)	Sans infection antérieure <14j après 2 nd e dose 14-149j après 2 nd e dose ≥ 150j après 2 nd e dose	23,1% (15,2 ;30,2%) 28,5% (20,0 ;36,2%) 15,3% (10,4 ;20,0%)	-		
					<14j après 3e dose ≥ 14j après 3e dose	38,1% (18,6 ;52,9%) 56,9% (52,1 ;61,2%)			
					Avec infection antérieure <14j après 2 nd e dose 14-149j après 2 nd e dose ≥ 150j après 2 nd e dose	33,2% (3,7 ;53,6%) 36,1% (7,1 ;56,1%) 34,0% (18,5 ;46,5%)			
				<14j après 3e dose ≥ 14j après 3e dose	36,3% (-71,8 ;76,4%) 45,8% (20,0 ;63,2%)				

°(i) BA.1: 60%, Delta: 25%, BA.2: 15%, (ii) BA.1: 47%, Delta: 4.5%, BA.2: 49%, et (iii) BA.1: 17%, Delta: 0.5%, BA.2: 82%

Publication n Type étude	Population	Période d'étude - Souche réinfectio n	Vaccins	Définition infection antérieure (délai /réinfection)	Statut	Résultats appariés	
						Risque d'infection (IC 95 %)	Risque d'hospitalisation (IC 95 %)
FRANCE							
Castillo et al Cas- témoins Avril 2022	N= 2,701,992 Sujets ≥18 ans avec symptômes dans les 7 j précédents + informations vaccination covid-19 (source nationale : SI- DEP, SI-VIC et VAC- SI). cas PCR+ : 926,376 (82,23% Omicron), 193,789 avec ATCD d'infection covid-19. Témoins PCR- : 1,852,752	13 déc. 2021- 31 janv. 2022 82,23% Omicron	Comirnaty Spikevax Vaxzevria (3% 2 doses) Vaccination hétérologue (6%) 3 doses : 38% Non vaccinés : 13%	Infection antérieure= 1er échantillon positif jusqu'à ≥ 60j avant test positif durant période d'étude	Pas d'infection antérieure Non vacciné 2 doses (3-4 mois), 3 doses (2-3 mois)	Référence OR : 0,74 (0,73-0,76) OR : 0,42 [0,41-0,43]	Référence HR : 0,58 [0,48-0,68] HR : 0,18 [0,15-0,21]
					Avec infection antérieure Non vacciné 1 ou 2 doses 3 doses	OR : 0,49 [0,48-0,50] OR : 0,33 [0,32-0,34] OR : 0,19 [0,19-0,20]	HR : 0,45 [0,30-0,60] HR : 0,51 [0,36-0,66] HR : 0,29 [0,22-0,36]

Publication Type étude	Population	Période d'étude - Souche réinfection	Vaccins	Définition infection antérieure (délai /réinfection)	Souche réinfectio n	Statut	Résultats appariés	
							Protection contre infection (IC 95 %)	Protection contre hospitalisation et/ou décès (IC 95 %)
QATAR								
Altarawn eh et al MedRxiv Cas- Témoins Mars 2022	Population résidente au Qatar, sujets avec test PCR effectué pour présence symptômes Covid- 19 6,264 cas PCR+ BA.1 20,693 cas PCR+ BA.2 25,288 cas PCR+ Omicron (tout sous- variant)	23 déc. 2021 – 21 fév. 2022 Variants Omicron BA.1 et BA.2	Cominrnaty ou Spikevax (2 ou 3 doses) Vaccination hétérologue exclue	Infection antérieure= 1er échantillon positif depuis début épidémie jusqu'à ≥ 90j avant l'échantillon positif durant période d'étude (variants pré-Omicron)	BA.1	Infection antérieure Non vacciné 2 doses (≥ 14j), 3 doses (7 j)	50,2% [38,1-59,9] 51,7% (43,5-58,7) 74,4% [63,4-82,2]	100,0 96,2% [37,7-99,8] 100,0
						Pas d'infection antérieure Non vacciné 2 doses (≥ 14j), 3 doses (≥7 j)	Référence -4,9% [-16,4-5,4] 59,6% [52,9-65,3]	Référence 96,8% 71,1-99,6] 97,5% [71,7-99,8]
					BA.2	Infection antérieure Non vacciné 2 doses (≥ 14j), 3 doses (7 j)	46,1% [39,5-51,9] 55,1% [50,9-58,9] 77,3% [72,4-81,4]	73,4% [0,2-92,9] 97,8% [82,6-99,7] 100,0
						Pas d'infection antérieure Non vacciné 2 doses (≥ 14j), 3 doses (≥7 j)	Référence -1,1% [-7,1-4,6] 52,2% [48,1-55,9]	Référence 76,8% [58,0-87,1] 98,2% [91,9-99,6]
					Omicron (tout sous- variant)	Infection antérieure Non vacciné 2 doses (≥ 14j), 3 doses (7 j)	50,8% [45,4-55,7] 55,5% [51,8-59,0] 76,3% [71,7-80,1]	71,6% [15,7-90,4] 94,3% [81,3-98,3] 100,0
						Pas d'infection antérieure Non vacciné 2 doses (≥ 14j), 3 doses (≥7 j)	Référence -0,2% [-5,5-4,9] 54,0% [50,4-57,3]	Référence 73,5% [60,5-82,2] 92,5% [84,4-96,3]

Publication Type étude	Population	Période d'étude - Souche réinfectio n	Vaccins	Définition infection antérieure (délai /réinfection)	Statut	Résultats ajustés
						Efficacité ajustée contre la réinfection (IC 95 %)
PAYS-BAS						
Andeweg et al MedRxiv, Cas- Témoins Février 2022	N=528,488 Sujets ≥18 ans Cas PCR+ (Omicron) = 38,974 Témoins : 448,268 PCR-	22 nov. 2021 – 19 janv. 2022 Delta et BA.1	Cominarty Spikevax Vaxzevria Jcovden	Infection antérieure= PCR+ entre 1 juin 2020 jusqu'à ≥ 30j avant PCR+ pendant la période d'étude	Pas d'infection antérieure Non vacciné 2 doses (≥ 14j), 3 doses (≥7 j)	Référence 33% (31-35) 68% [67-70]
					Avec infection antérieure Non vacciné 2 doses (≥ 14j) et infection Infection et après 2 doses (≥ 14j) Infection + 3 doses (≥7 j)	25% (21-29) 62% [58-66] 58% [55-61] 76% [72-79]

Synthèse des études de cohortes

Publication Type étude	Population	Période d'étude - Souche réinfectio n	Vaccins	Définition infection antérieure (délai /réinfection)	Statut	Incidence réinfection (95% IC)	
Breznik et al MedRxiv, Cohorte Ontario Juin 2022	Etude COVID in Long-Term Care N=997 87 ans d'âge médian 17.2% (n=171) cas de réinfection	15 déc. 2021- 3 mai 2022 Omicron (majoritaire entre le 15 et le 23 déc. 2021)	Cominarty ou Spikevax	Infection antérieure = infection dans les 3 mois avant 15 décembre 2021 (Delta majoritaire)	Sans infection antérieure	93.6% (160/171)	HR 0.52, (0.27-0.99)
					Avec infection antérieure	6.43% (11/171)	

Publication Type étude	Population	Période d'étude - Souche réinfectio n	Vaccins	Définition infection antérieure (délai /réinfection)	Statut	Incidence réinfection (95% IC)	
Chemaitelly et al MedRxiv, Cohortes rétrospectiv es et étude cas-témoin Qatar Février 2022	3 cohortes : infectée BA1, infectée BA2, témoin	19 décembre 2021- 21 février 2022	Cominarty ou Spikevax	≥35 jours entre antécédent d'infection et réinfection	Sans infection antérieure par BA1	Incidence cumulative	Efficacité contre réinfection BA2
	286 cas confirmés Omicron 68 cas BA.1 (23.8%) et 218 cas BA.2 (76.2%)	Omicron (BA1 et BA2)				0.62% (0.51-0.75%)	
	Exclusion cas antécédents infection autre que Omicron				Avec infection antérieure par BA1	0.03% (0.01-0.07%)	94.9% (88.4-97.8%)
					Sans infection antérieure par BA2	Incidence cumulative	Efficacité contre réinfection BA1
					Avec infection antérieure par BA2	0.17% (0.15-0.21%)	
						0.03% (0.02-0.04%)	85.6% (77.4-90.9%)

Annexe 4 : Revue de la littérature concernant l'efficacité en vie réelle d'une deuxième dose de rappel

Tableau 5. Principaux résultats de l'étude de Davies et al.

Auteur, date de publication, journal, titre	Population	Résultats
Davies <i>et al.</i> Juillet 2022 medRxiv Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during resurgence driven by Omicron lineages BA.4 and BA.5 compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa	Patients âgés de plus de 20 ans, Covid-19 positif avec examen de laboratoire médical (RT-PCR ou antigénique) du Western Cape Provincial Health Data Centre <ul style="list-style-type: none"> 3793 patients durant vagues BA.4 et BA.5 (du 1^{er} au 21 Mai 2022) 27614 vague BA.1 68715 vague Delta 54268 vague Beta 40204 vague Wuhan 	<p>Réinfections :</p> <ul style="list-style-type: none"> Infection précédente supérieur pour les patients infectés par BA.4/BA.5 (18,9%) comparés à BA.1 (11,9%) et les autres variants (<3%) <p>Sévérité de la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"> Similaire entre les personnes contaminées par BA.4/BA.5 comparées à celles infectées par BA.1 (adjusted hazard ratio [aHR] 1,12; 95% confidence interval [CI]: 0,93; 1,34) Les vagues dues à Omicron avaient un risque inférieur des indicateurs de sévérité (décès, décès ou hospitalisation en soins intensifs ou avec ventilation mécanique ou prescription de stéroïdes oraux ou intraveineux) comparées aux vagues précédentes Facteurs protecteurs de maladie sévère avec une infection par BA.4/BA.5 : infection précédente (aHR 0,23, 95% CI 0,10; 0,52) ; vaccination (schéma à 2 doses plus un rappel avec vaccins BNT162b ou Ad26.COV2.S <i>versus</i> pas de vaccination) (aHR 0,20; 95% CI 0,08; 0,49)

Tableau 6 : Revue de la littérature concernant l'efficacité en vie réelle d'une deuxième dose de rappel

Auteur, Date publication, Journal, Titre	Population	Intervention et comparateur	Efficacité vaccinale (EV)		
			Infections	Formes symptomatiques	Formes sévères
Arbel et al. Avril 2022 Nature Medicine Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from Covid-19 in adults aged over 60 years	Israël 60-100 ans éligibles à la 4 ^{ème} dose (au moins 4 mois après dernier rappel) et sans infection préalable N= 563 465	Injection d'une 4 ^{ème} dose du vaccin BNT162b2 60-100 ans éligibles à la 4 ^{ème} dose (au moins 4 mois après dernier rappel) et sans infection préalable comparativement aux personnes avec un schéma vaccinal à 3 doses dans la population éligible à la 4 ^{ème} dose			<p>- Hospitalisations : HR=0,36 (CI 0.31–0.43)</p> <p>- Décès 60-69 ans : HR=0,16 (CI 0.06–0.41) 70-79 ans : HR= 0,28 (CI 0.17–0.46) 80-100 ans : HR=0,20 (CI 0.15–0.27)</p>
Regev-Yochrai et al. Avril 2022 NEJM Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron	Israël Professionnels de santé éligibles à 2 ^{ème} dose de rappel vaccin ARNm (au moins 4 mois après dernier rappel) et sans infection préalable N=1050	Injection d'une 4 ^{ème} dose du Vaccin Spikevax ou Comirnaty (N= 154) comparativement aux personnes avec un schéma vaccinal à 3 doses dans la population éligible à la 4 ^{ème} dose	EV 1 mois après l'injection Pfizer : 30% (CI -9 à 55) Moderna : 11% (95% CI, -43 to 44)	EV 1 mois après l'injection Pfizer : 43% Moderna : 31%	

Magen et al. Avril 2022 NEJM Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting	Israël 60 ans et plus éligibles à 4 ^{ème} dose (au moins 4 mois depuis dernier rappel) et sans infection préalable N=182 122 paires	Injection d'une 4 ^{ème} dose du Vaccin BNT162b2 comparativement aux personnes avec un schéma vaccinal à 3 doses dans la population éligible à la 4 ^{ème} dose	EV à 14-30 j : 52% (CI 49 to 54)	EV à 14-30 j 61% (CI 58 to 64)	EV à 7-30j : - <u>Hospitalisation</u> : 72% (CI 63 to 79) - <u>Forme sévère</u> : 64% (CI 48 to 77) - <u>Décès</u> : 76% (CI 48 to 91)
Gazit et al. Mai 2022 BMJ Short term, relative effectiveness of four doses versus three doses of BNT162b2 vaccine in people aged 60 years and older in Israel: retrospective, test negative, case-control study	Israël 60 ans et plus éligibles à 4 ^{ème} dose (au moins 4 mois depuis dernier rappel) et sans infection préalable N=97 499	Injection d'une 4 ^{ème} dose du Vaccin BNT162b2 comparativement aux personnes avec un schéma vaccinal à 3 doses dans la population éligible à la 4 ^{ème} dose	EV à J14 : 65% (IC 63.0 to 67.1) EV à J69 : 22% (CI 4.9 to 36.1)		EV à J14 : 77,5% (CI 69.7 to 83.2) EV à J69 : 86.5% (CI 63.4 to 95)
Bar-On Mai 2022 NEJM Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel	Israël 60 ans et plus éligibles à 4 ^{ème} dose (au moins 4 mois depuis dernier rappel) et sans infection préalable N= 1 252 331	Injection d'une 4 ^{ème} dose du Vaccin BNT162b2 comparativement aux personnes avec un schéma vaccinal à 3 doses dans la population éligible à la 4 ^{ème} dose	4 semaines après injection : - <u>Réduction du taux d'infections confirmées</u> : Rate ratio à 2.0 (CI, 1.9 to 2.1)		4 semaines après injection : - <u>Réduction du taux de formes sévères</u> : Rate ratio à 3.5 (CI 2.7 to 4.6)
Amir et al. Mai 2022 medRxiv (preprint) Protection against omicron severe disease 0-7 months after BNT162b2 booster	Israël 60 ans et plus sans infection Covid-19 antérieure, ni voyage à l'étranger durant l'étude N=1 178 090	Injection d'une 4 ^{ème} dose du vaccin BNT162b2 comparativement aux personnes avec un schéma à 2 ou 3 doses de vaccin et éligible à la 4 ^{ème} dose			- <u>Réduction du taux de formes sévères</u> : 6-7 mois après la 3 ^{ème} dose : Rate ratio à 3.1 (CI 2.4 to 4.1) 0-2 mois après la 4 ^{ème} dose : Rate ratio à 9.2 (CI 7.9 to 10.7)
Brosh-Nissimov et al. Juillet 2022 Clin infect Dis Hospitalized patients with severe Covid-19 during the Omicron wave in Israel – benefits of a 1 fourth vaccine dose	Israël Cohorte de patients hospitalisées pour Covid-19 sévère N=1 049	Comparaison des caractéristiques des patients ayant un devenir favorable ou défavorable à leur hospitalisation			Le schéma vaccinal à 4 doses était un facteur indépendamment associé à une évolution favorable des formes sévères : OR 0.51 (95%CI 0.3-17 0.87)

<p>Muhsen et al. Juin 2022 JAMA Intern Med Association of Receipt of the Fourth BNT162b2 Dose With Omicron Infection and Covid-19 Hospitalizations Among Residents of Long-term Care Facilities</p>	<p>Israël 60 ans et plus éligibles à 4^{ème} dose (au moins 4 mois depuis dernier rappel) et sans infection préalable N=42 775</p>	<p>Injection d'une 4^{ème} dose du vaccin BNT162b2 comparativement aux personnes avec un schéma vaccinal à 3 doses dans la population éligible à la 4^{ème} dose</p>	<p>EV 14 jours après l'injection : 34% (95% CI, 30%-37%)</p>	<p>EV 14 jours après l'injection : Hospitalisation pour formes non graves : 64% (95% CI, 56%-71%)</p>	<p>- <u>Hospitalisation pour formes graves</u> : 67% (95% CI, 57%-75%) - <u>Décès</u> : 72% (95% CI, 57%-83%)</p>
<p>Grewal et al. Juin 2022 Effectiveness of a fourth dose of covid-19 mRNA vaccine against the omicron variant among long term care residents in Ontario, Canada: test negative design study</p>	<p>Canada, Ontario 60 ans et plus résident en unité de soins de longue durée éligibles à une 4^{ème} dose N=219 516</p>	<p>Injection d'une 4^{ème} dose des vaccins BNT162b2 or mRNA-1273 comparativement aux personnes ayant reçu 3 doses de 84 jours et plus dans la population éligible à la 4^{ème} dose et comparativement aux non vaccinés</p>	<p>7 jours après la 4^{ème} dose vs 3 doses : 19% (IC95% 12% to 26%) Vs non vaccinés : 49% (IC95% 43% to 54%)</p>	<p>7 jours après la 4^{ème} dose vs 3 doses : 31% (IC95% 20% to 41%) Vs non vaccinés : 69% (IC95% 61% to 76%)</p>	<p>7 jours après la 4^{ème} dose vs 3 doses : 40% (IC95% 24% to 52%) Vs non vaccinés : 86% (IC95% 81% to 90%)</p>