



Dose de rappel de vaccin covid-19 : une efficacité clinique démontrée dans un contexte de variant Delta, sans nouveau signal d'effets indésirables

La vaccination est une mesure importante pour prévenir les maladies covid-19 symptomatiques, en particulier les formes graves. Des données ont montré une baisse de l'efficacité vaccinale vis-à-vis des infections par le Sars-CoV-2 dans les mois qui suivent une vaccination initiale complète (alias primovaccination), notamment en cas de circulation prédominante du variant Delta (a). Le 25 novembre 2021, la Haute autorité de santé (HAS) française a recommandé d'effectuer un rappel vaccinal 5 mois après une vaccination initiale complète chez toutes les personnes âgées de 18 ans ou plus (1). Un rappel vaccinal est aussi recommandé chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans ayant des facteurs de risque de forme grave de covid-19 (2). Ce rappel est à effectuer avec un vaccin covid-19 à ARN messager : soit, quel que soit l'âge de la personne, avec le *tozinaméran* (Comirnaty®) dosé à 30 microgrammes d'ARN messager dans 0,3 ml de solution ; soit, chez les personnes âgées de 30 ans ou plus, avec l'*élasoméran* (Spikevax®) dosé à 50 microgrammes d'ARN messager dans 0,25 ml de solution, ce qui équivaut à la moitié de la dose par rapport à celle utilisée pour la vaccination initiale (b). La HAS a aussi émis des recommandations concernant un éventuel rappel chez les personnes ayant eu une infection par le Sars-CoV-2 (3).

Toutes ces recommandations de la HAS ont été émises avant que l'émergence du variant Omicron du Sars-CoV-2 dans certains pays ait été annoncée.

Fin novembre 2021, quelle est l'efficacité clinique d'un rappel avec un vaccin covid-19 à ARN messager ? Avec quels principaux effets indésirables ?

Un essai randomisé ayant évalué l'efficacité clinique d'une dose de rappel, mais sans résultats détaillés. Le 21 octobre 2021, la firme commercialisant le *tozinaméran* a annoncé des résultats d'un essai randomisé versus placebo ayant évalué l'efficacité clinique d'une dose de rappel avec ce vaccin chez environ 10 000 personnes âgées de 16 ans ou plus (4). Au 29 novembre 2021, on ne dispose pas de compte rendu détaillé des résultats de cet essai.

Selon un communiqué de presse de la firme, la moitié des personnes incluses dans cet essai étaient âgées de 53 ans ou plus (environ un quart étant âgées de 65 ans ou plus). Chez la moitié des patients ayant reçu une dose de rappel vaccinal, l'administration a été effectuée dans les 11 mois après une vaccination initiale comportant deux doses. Après une durée de suivi d'au moins 2,5 mois pour la moitié des personnes incluses, une maladie covid-19 a été diagnostiquée chez 5 personnes du groupe rappel (après la semaine suivant son administration dans tous les cas), versus 109 personnes ayant reçu un placebo. Le niveau de gravité, la fréquence des hospitalisations et le nombre de morts ne sont pas rapportés dans ce document (4).

Étude épidémiologique la plus vaste : efficacité clinique apparemment importante d'une dose de rappel avec le tozinaméran. Les données d'efficacité disponibles reposent surtout sur les résultats détaillés, publiés après relecture par des pairs, de trois études cas/témoins israéliennes ayant porté sur le *tozinaméran*, à une période où le variant Delta du Sars-CoV-2 était prédominant. En Israël, la campagne de rappel vaccinal a débuté mi-juillet 2021, chez les patients immunodéprimés. Elle a été ensuite étendue à la population générale : notamment fin juillet 2021 aux personnes âgées de 60 ans ou plus, et fin août 2021 à celles âgées de 12 ans ou plus (5a7).

La plus vaste de ces études a porté sur la période allant du 30 juillet 2020 au 23 septembre 2021, à partir d'une base de données de santé d'un organisme d'assurance maladie et de soins couvrant environ la moitié de la population israélienne. Elle a évalué l'efficacité d'une dose de rappel avec le *tozinaméran* effectuée plus de 5 mois après une vaccination initiale comportant deux doses, chez des personnes sans antécédent d'infection par le Sars-CoV-2 documentée. De cette étude ont été exclus : les patients immunodéprimés, ceux confinés au domicile pour raison médicale autre qu'une maladie covid-19, ceux vivant en établissement de soins de longue durée, et les professionnels de santé. Environ 730 000 personnes ayant reçu une dose de rappel avec le *tozinaméran* ont été appariées à autant de personnes (dites témoins) ayant reçu uniquement deux doses de vaccin depuis plus de 5 mois, selon divers critères tels que : âge, sexe, date de vaccination initiale, principaux facteurs de risque de forme grave de covid-19, nombre de tests PCR effectués (5).

La moitié des personnes incluses dans cette étude étaient âgées de 52 ans ou plus, avec environ autant de femmes que d'hommes. Environ un quart d'entre elles avaient au moins un facteur de risque de forme grave de covid-19, principalement une obésité ou un diabète de type 2. Moins de 1 % des femmes incluses dans cette étude étaient enceintes. Après une durée médiane de suivi de seulement 20 jours après la dose de rappel, et par rapport aux personnes ayant reçu uniquement deux doses de vaccin, la mortalité liée au covid-19 estimée au moins 7 jours après la dose de rappel vaccinal a semblé réduite d'environ 80 % (intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 59 % à 97 %). Le risque de forme grave de covid-19 a semblé réduit d'environ 90 % (IC95 : 82 % à 97 %). Le risque d'hospitalisation a semblé réduit d'environ 93 % (IC95 : 88 % à 97 %). Le risque d'infection par le Sars-CoV-2

a- Lire aussi : Prescrire Rédaction "Vaccin covid-19 et dose de rappel : début septembre 2021, beaucoup d'incertitudes sur son intérêt en population générale, y compris en cas de facteur de risque de formes graves de covid-19" Application Prescrire, 9 septembre 2021.

b- Lire aussi : Prescrire Rédaction "Rappel de vaccin covid-19 avec une demi-dose d'élasoméran (de la firme Moderna) : autorisé dans l'Union européenne sur la base d'une étude d'immunogénicité", Application Prescrire, 16 novembre 2021.



a semblé réduit d'environ 90 % (IC95 : 87 % à 90 %), mais une fréquence moindre des tests RT-PCR pratiqués chez les personnes ayant reçu une dose de rappel diminue le niveau de preuves de ce résultat (5).

Selon des analyses par tranches d'âges, contrairement aux tranches d'âges plus avancées, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative sur le risque d'hospitalisation chez les personnes âgées de moins de 40 ans. Dans cette tranche d'âges, les risques ont été faibles même en l'absence de rappel : 1 hospitalisation chez les patients ayant reçu une dose de rappel versus 6 dans le groupe témoin (5). On ne dispose pas de résultats spécifiques aux tranches d'âges 40-49 ans, 50-59 ans et 60-69 ans sur la réduction du risque de forme grave de covid-19.

Même ordre de grandeur d'efficacité selon d'autres résultats d'études épidémiologiques. Dans les deux autres études cas/témoins israéliennes, menées de manière similaire à celle précédemment décrite, le risque d'infection par le Sars-CoV-2 a semblé réduit de l'ordre de 90 % au cours des 12 à 70 jours suivant la dose de rappel, malgré des limites liées à la réalisation non systématique des tests RT-PCR (6,7). Une de ces études, ayant inclus uniquement des personnes âgées de 60 ans ou plus, a aussi montré une réduction du risque de forme grave de covid-19, chez les personnes ayant reçu une dose de rappel, du même ordre que dans l'étude plus vaste décrite ci-dessus (7).

Les résultats d'une étude cas/témoins britannique, financée par Public Health England, ont montré une efficacité vis-à-vis des maladies covid-19 de même ordre de grandeur, y compris quand la dose de rappel est injectée après une vaccination initiale par le *vaccin covid-19 ChAdOx1-S (Vaxzevria®)* (8).

Fin novembre 2021, notre veille documentaire n'a pas recensé de résultats détaillés d'étude ayant évalué l'efficacité clinique d'un rappel avec l'*élasoméran* en population générale.

Au 18 novembre 2021, la HAS n'avait pas recensé de données d'évaluation de l'efficacité clinique d'une dose de rappel de vaccin covid-19 chez les personnes ayant déjà eu une infection par le Sars-CoV-2 (3).

Encore très peu de recul sur les effets indésirables d'une dose de rappel. Le profil connu d'effets indésirables des vaccins covid-19 à ARN messager comporte principalement : de fréquentes réactions locales et systémiques dans les jours suivant la vaccination, des réactions d'hypersensibilité, des paralysies faciales, des hypertensions artérielles, des troubles du rythme cardiaque et de très rares péricardites et myocardites (c). Les myocardites sont toutefois moins rares chez les plus jeunes, chez les hommes, après la deuxième dose, et moins rares avec l'*élasoméran* dosé à 100 microgrammes d'ARN messager qu'avec le *tozinaméran* (d)(9).

Une étude étatsunienne des vaccinations effectuées en août-septembre 2021 a porté sur la fréquence des effets indésirables dans les 7 jours suivant une dose de rappel avec un vaccin covid-19 à ARN messager, spontanément rapportés par environ 22 000 personnes, principalement des adultes. La fréquence des réactions locales après cette dose de rappel a été de l'ordre de 70 % pour le *tozi-*

naméran et de 80 % pour l'*élasoméran* ; celle des réactions systémiques a été de l'ordre de 65 % pour le *tozinaméran* et de 75 % pour l'*élasoméran*. Globalement, la fréquence de ces effets indésirables n'a pas semblé différente de celle constatée après la deuxième dose de la vaccination initiale (10). Durant la période de cette étude, la dose d'*élasoméran* utilisée pour le rappel vaccinal était de 100 microgrammes d'ARN messager (11). Les résultats de cette étude ne permettent pas d'évaluer le risque d'effets indésirables graves liés à une dose de rappel avec un vaccin covid-19 à ARN messager, notamment en raison d'un recul trop court.

L'Agence française du médicament (ANSM) a rapporté des données françaises de pharmacovigilance au 11 novembre 2021 après une dose de rappel avec un vaccin covid-19 à ARN messager, notamment chez des personnes âgées de 65 ans ou plus. Ces données n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables non connus chez les personnes ayant reçu au total 3 doses de vaccin (12). Au 17 novembre 2021, les données de pharmacovigilance britanniques n'ont pas mis en évidence de signal de risque particulier lié à une dose de rappel vaccinal, sur la base d'environ 8 700 notifications pour le *tozinaméran* et environ 740 notifications pour l'*élasoméran* (13). Cependant, ces données reposent sur un nombre de doses administrées nettement moindre, en particulier pour les personnes les plus jeunes, que celui dont on dispose pour estimer la fréquence des effets indésirables liés à la vaccination initiale par un vaccin covid-19.

En pratique : fin novembre 2021, avec un rappel vaccinal dans un contexte de variant Delta, moins de formes graves sans nouveau signal d'effets indésirables. Fin novembre 2021, les données s'accumulent pour montrer qu'administrer une dose de rappel avec le *tozinaméran* plus de 6 mois environ après une vaccination initiale complète réduit le risque de formes graves de covid-19, d'hospitalisations et de morts liées au covid-19. L'efficacité est surtout apparente chez les personnes âgées de 70 ans ou plus. Cette réduction semble importante dans les semaines suivant la dose de rappel, mais l'administration d'une dose de rappel vaccinal ne garantit pas une protection totale vis-à-vis des infections par les divers variants du Sars-CoV-2. En outre, on ne sait pas si recevoir un rappel entraîne une diminution prolongée de la transmission du Sars-CoV-2. Le risque de forme grave de covid-19 étant beaucoup plus faible chez les personnes âgées de moins de 50 ans, il est plus difficile de cerner l'intérêt d'une dose de rappel dans cette population. Après une dose de rappel, les effets indésirables ne paraissent pas très différents de ceux rapportés après la deuxième dose de la vaccination initiale, mais les données sont encore rares chez les personnes les plus jeunes. Les

c- Prescrire Rédaction "Effets indésirables connus mi-2021 des vaccins covid-19 à ARN messager" *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (455) : 674-675.

d- Lire aussi : *Prescrire Rédaction* "Un point sur les myocardites liées aux vaccins covid-19 à ARN messager tozinaméran (Comirnaty®) et élasoméran (Spikevax®), début novembre 2021" *Application Prescrire*, 5 novembre 2021.



données sont moins nombreuses avec l'*élasoméran*, quelle que soit la dose d'ARN messager utilisée, ce qui laisse des incertitudes plus grandes qu'avec le *tozinaméran*. Fin novembre 2021, mettre en œuvre la vaccination des adultes encore non vaccinés et appliquer les gestes barrières restent des enjeux importants.

©Prescrire

Sources

- 1- HAS "Covid-19 : un rappel recommandé pour les 18 ans et plus dès 5 mois après la primo-vaccination" (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3301409/fr/covid-19-un-rappel-recommande-pour-les-18-ans-et-plus-des-5-mois-apres-la-primo-vaccination) Communiqué de presse, 25 novembre 2021 : 5 pages.
- 2- HAS "Avis n° 2021.0081/AC/SESPEV du 18 novembre 2021 du collège de la Haute autorité de santé relatif à la pertinence d'une extension de la population éligible à une dose de rappel" (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3300273/fr/avis-n-2021-0081/ac/sespev-du-18-novembre-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-pertinence-d-une-extension-de-la-population-eligibile-a-une-dose-de-rappel) 18 novembre 2021 : 15 pages.
- 3- HAS "Avis n° 2021.0082/AC/SESPEV du 18 novembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la pertinence d'un rappel chez les sujets avec antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 vaccinés par une dose de vaccin contre la Covid-19, et chez les sujets infectés après une primovaccination complète ou incomplète" (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3300292/fr/avis-n-2021-0082/ac/sespev-du-18-novembre-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-pertinence-d-un-rappel-chez-les-sujets-avec-antecedents-d-infection-par-le-sars-cov-2-vaccines-par-une-dose-de-vaccin-contre-la-covid-19-et-chez-les-sujets-infectes-apres-une-primovaccination-complete-ou-incomplete) 19 novembre 2021 : 11 pages.
- 4- Pfizer "Pfizer and BioNTech announce phase 3 trial data showing high efficacy of a booster dose of their covid-19 vaccine" (<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-phase-3-trial-data-showing>) Communiqué de presse, 21 octobre 2021 : 11 pages.
- 5- Barda N et coll. "Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel : an observational study" ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02249-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02249-2/fulltext)) *Lancet* 2021 ; en ligne : 8 pages.
- 6- Saciuk Y et coll. "Effectiveness of a third dose of BNT162b2 mRNA vaccine" (<https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab556/6415586>) *J Infect Dis* 2021 ; en ligne : 4 pages.
- 7- Bar-On YM et coll. "Protection of BNT162b2 vaccine booster against covid-19 in Israel" (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2114255>) *N Engl J Med* 2021 ; **385** (15) : 1393-1400.
- 8- Andrews N et coll. "Effectiveness of BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) covid-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms in England : test negative case-control study" (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.15.21266341v1>) 15 novembre 2021 : 15 pages. Site www.medrxiv.org consulté le 29 novembre 2021.
- 9- Le Vu S et coll. "Association entre les vaccins covid-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. Étude à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS)" (<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/08/20211108-covid-19-vaccins-rapport-epiphare-myocardite-pericardite.pdf>) 8 novembre 2021. Site www.epi-phare.fr consulté le 29 novembre 2021 : 27 pages.
- 10- Hause AM et coll. "Safety monitoring of an additional dose of covid-19 vaccine. United States, august 12-september 19, 2021" (<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7039e4.htm>) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021 ; **70** (39) : 1379-1384.
- 11- Moderna "Important prescribing information. Moderna covid-19 vaccine. Booster dose volume (0.25 ml) and vial presentation" (<https://www.fda.gov/media/153354/download>) 20 octobre 2021 ; site www.fda.gov : 2 pages.
- 12- ANSM "Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins covid-19. Données du 29/10/2021 au 11/11/2021" (<https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-29-10-2021-au-11-11-2021>) 19 novembre 2021 : 19 pages.
- 13- MHRA "Coronavirus vaccines. Summary of yellow card reporting" 26 novembre 2021 : 22 pages.