



COVID-19 : recommandations relatives à la vaccination de rappel avec un vaccin à ARNm (état au 4.11.2021)

(complément aux recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19)

Table des matières

L'essentiel en bref (état au 4.11.2021)	2
1. Stratégie de vaccination et objectifs de la vaccination de rappel	2
2. Extension de l'autorisation des vaccins à ARNm à la vaccination de rappel	3
2.1 Comirnaty® de Pfizer/BioNTech	3
2.2 Spikevax® de Moderna	3
3. Recommandations relatives à la vaccination de rappel avec un vaccin à ARNm	3
3.1 Groupes-cibles recommandés	3
3.2 Intervalle de temps recommandé après la primovaccination avant d'effectuer une vaccination de rappel (en fonction du vaccin ARNm utilisé et du statut de guérison)	4
3.3 Vaccins recommandés pour la vaccination de rappel contre le COVID-19	4
3.4 Groupes de personnes pour lesquels la vaccination de rappel n'est actuellement pas recommandée	5
4. Immunogénicité et efficacité au cours du temps après la primovaccination avec un vaccin à ARNm	6
4.1 Immunogénicité (Comirnaty® et Spikevax®)	6
4.2 Données internationales concernant l'évolution de la protection contre les formes graves et les hospitalisations après une vaccination complète avec un vaccin à ARNm	7
4.2.1 Études cliniques	7
4.2.2 Études observationnelles avec Comirnaty®	7
4.2.3 Études observationnelles avec Spikevax®	8
4.3 Données suisses concernant la protection des personnes entièrement vaccinées	8
4.4 Conclusion	9
5. Immunogénicité, réactogénicité et sécurité de la vaccination de rappel avec Comirnaty®	9
5.1 Immunogénicité (Comirnaty®)	9
5.2 Réactogénicité (Comirnaty®)	9
5.3 Sécurité (Comirnaty®)	10
6. Immunogénicité, réactogénicité et sécurité de la vaccination de rappel avec Spikevax®	10
6.1 Immunogénicité (Spikevax®)	10
6.2 Réactogénicité (Spikevax®)	11
6.3 Sécurité (Spikevax®)	11
7. Efficacité de la vaccination de rappel avec Comirnaty® et Spikevax®	11
7.1 Études cliniques	11
7.2 Études observationnelles avec Comirnaty®	11
7.3 Études observationnelles avec Spikevax®	12
8. Immunogénicité et réactogénicité d'une vaccination de rappel hétérologue	12
Références	13



L'essentiel en bref (état au 4.11.2021)

Sur la base des données actuelles, une vaccination de rappel contre le COVID-19 avec un vaccin à ARNm est recommandée, au plus tôt six mois après la primovaccination¹, pour les groupes de personnes vulnérables suivants pour une protection individuelle directe contre les formes graves d'infection au SARS-CoV-2 et l'hospitalisation :

- **les personnes âgées de 65 ans et plus**
- **les personnes résidant ou prises en charge dans des maisons de retraite, des établissements médico-sociaux (EMS) ou des foyers de jour pour personnes âgées.** En raison du risque de flambée accru, les personnes de moins de 65 ans appartenant à ce groupe-cible sont également incluses.
- **au cas par cas uniquement, les personnes vulnérables âgées de 16 à 64 ans atteintes de maladies chroniques à haut risque** (cf. définition des maladies au tableau 2 des [recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm](#)) qui souhaitent une vaccination de rappel. Une analyse du rapport bénéfice/risque avec le médecin traitant doit mettre en balance le risque élevé de développer une forme grave de COVID-19 et les données encore relativement limitées sur la tolérance de la vaccination de rappel. L'OFSP et la CFV ne formulent pas de recommandation générale de vaccination de rappel pour les personnes vulnérables de moins de 65 ans, car ces dernières restent très bien protégées contre les formes graves, au même titre que les autres personnes de moins de 65 ans entièrement vaccinées.

Aucune vaccination de rappel n'est encore recommandée aux personnes âgées de ≥ 12 ans présentant une immunodéficience sévère (cf. chap. 3.4). Selon les recommandations actuelles, la primovaccination de ce groupe-cible comprend, dorénavant indépendamment du titre d'anticorps, trois doses de Comirnaty® (30 µg) ou de Spikevax® (100 µg) (cf. [recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19](#) [prochainement mises à jour]). L'indication et le moment optimal de la vaccination de rappel après la primovaccination à trois doses ne sont pas encore définis (cf. chap. 3.4).

1. Stratégie de vaccination et objectifs de la vaccination de rappel

Conformément à la stratégie de vaccination contre le COVID-19 (état au 22.6.2021), les objectifs principaux de la vaccination sont les suivants :

1. diminution du fardeau de la maladie, notamment des formes graves et des cas mortels de COVID-19 ;
2. maintien des capacités du système de santé ;
3. réduction des conséquences sanitaires, psychique, sociales et économiques négatives de la pandémie de COVID 19.

S'inscrivant dans cette stratégie, la vaccination de rappel² vise à réduire les formes graves et les cas mortels de COVID-19 en améliorant la protection individuelle directe des groupes de personnes vaccinées, chez qui la protection contre les formes graves a commencé à diminuer depuis la dernière injection (objectif 1). La réduction des formes graves et des hospitalisations contribue en outre à maintenir les capacités du système de santé (objectif 2). Cependant, l'effet de la vaccination de rappel sur les chiffres d'hospitalisations et donc sur le maintien des capacités hospitalières est probablement relativement faible. Afin de préserver le plus efficacement les capacités du système de santé (et aussi

¹ Définition de la primovaccination : deux doses de vaccin, ou une infection confirmée et une dose de vaccin (dans cet ordre ou dans l'autre), en respectant un intervalle minimal de quatre semaines.

² Définition de la vaccination de rappel (« booster ») : une dose supplémentaire de vaccin administrée au moins six mois après la primovaccination en vue d'améliorer la protection vaccinale en réactivant la mémoire immunitaire.



d'atteindre l'objectif 3 de la stratégie de vaccination), la priorité est d'augmenter la couverture vaccinale au sein de la population non immune.

2. Extension de l'autorisation des vaccins à ARNm à la vaccination de rappel

2.1 Comirnaty® de Pfizer/BioNTech

Le 26 octobre 2021, le vaccin à ARNm de Pfizer/BioNTech (Comirnaty® / BNT162b2) contre le COVID-19 a obtenu une extension d'autorisation pour la vaccination de rappel pour les groupes de personnes suivants :

- Une vaccination de rappel peut être administrée à toutes les personnes vulnérables à partir de 12 ans, au minimum six mois après la deuxième dose.
- Le dosage recommandé pour une vaccination de rappel avec Comirnaty® est le même que celui utilisé pour la primovaccination (30 µg).

2.2 Spikevax® de Moderna

Le 26 octobre 2021, le vaccin à ARNm de Moderna (Spikevax® / mRNA-1273) contre le COVID-19 a obtenu une extension d'autorisation pour la vaccination de rappel pour le dosage et les groupes de personnes suivants :

- Une vaccination de rappel peut être administrée à toutes les personnes vulnérables à partir de 12 ans, au minimum six mois après la deuxième dose.
- Le dosage recommandé pour une vaccination de rappel avec Spikevax® est la moitié de celui utilisé pour la primovaccination (50 µg au lieu de 100 µg).

3. Recommandations relatives à la vaccination de rappel avec un vaccin à ARNm

Une vaccination de rappel contre le COVID-19 est recommandée aux groupes de personnes qui, plus de six mois après une vaccination complète, présentent à nouveau un risque accru de forme grave et d'hospitalisation en raison de la baisse de la protection vaccinale individuelle.

Les recommandations ci-après sont fondées sur l'état actuel des données concernant l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'une vaccination de rappel pour chaque groupe de personnes et vaccin à ARNm. Elles sont évaluées au fur et à mesure dans le cadre de la procédure d'examen en continu de l'OFSP et de la CFV (« *rolling review* »), et adaptées si nécessaire.

3.1 Groupes-cibles recommandés

Sur la base des données actuelles (voir chap. 4 et 5), une vaccination de rappel contre le COVID-19 est recommandée aux groupes de personnes ci-après pour améliorer leur protection individuelle après une vaccination complète (voir définition au chap. 3.2) :

a) Toutes les personnes âgées de ≥ 65 ans

Les présentes recommandations s'appliquent **en particulier**

- aux personnes âgées de ≥ 75 ans
- aux personnes résidant ou prises en charge dans des maisons de retraite, des EMS ou des foyers de jour pour personnes âgées. En raison du risque de flambée accru, les personnes de moins de 65 ans appartenant à ce groupe-cible sont également incluses.



- aux personnes âgées de ≥ 65 ans atteintes d'une maladie chronique à haut risque (cf. définition des maladies au tableau 2 des [recommandations pour les vaccins à ARNm](#))

Une diminution de la protection contre les formes graves de COVID-19 a en effet été démontrée dans le groupe-cible 1 (personnes vulnérables, PV), attestant les bénéfices d'une vaccination de rappel.

- b) Au cas par cas uniquement, les personnes vulnérables de 16 à 64 ans atteintes d'une maladie chronique à haut risque** (cf. définition des maladies au tableau 2 des [recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19](#)) qui souhaitent une vaccination de rappel. Une analyse du rapport bénéfice/risque avec le médecin traitant doit mettre en balance le risque élevé de développer une forme grave de COVID-19 et les données encore relativement limitées sur la tolérance de la vaccination de rappel. L'OFSP et la CFV ne formulent pas de recommandation générale de vaccination de rappel pour les personnes vulnérables de moins de 65 ans, car ces dernières restent très bien protégées contre les formes graves, au même titre que les autres personnes de moins de 65 ans entièrement vaccinées.

Aucune vaccination de rappel n'est encore recommandée aux personnes présentant une immunodéficience sévère (cf. chap. 3.4).

3.2 Intervalle de temps recommandé après la primovaccination avant d'effectuer une vaccination de rappel (en fonction du vaccin ARNm utilisé et du statut de guérison)

La vaccination de rappel est recommandée aux groupes cités au chapitre 3.1, au plus tôt six mois après l'immunisation de base.

- *Définition de la primovaccination* : deux doses de vaccin, ou une infection confirmée et une dose de vaccin (dans cet ordre ou dans l'autre), en respectant un intervalle minimal de 4 semaines.
- Si une infection confirmée au SARS-CoV-2 survient après la primovaccination (voir définition ci-dessus), une vaccination de rappel est recommandée 6 mois après cette infection (= dernière exposition). Si ≥ 6 mois se sont écoulés entre la primovaccination et l'infection, cette dernière fait office de rappel et aucun autre rappel n'est pour le moment nécessaire.
- À l'heure actuelle, le bénéfice d'une vaccination de rappel est le plus important pour les personnes mentionnées au chap. 3.1 qui ont reçu Comirnaty® pour la primovaccination. Pour ce vaccin, une légère baisse de la protection contre les formes graves 6 mois après la primovaccination a en effet été démontrée chez toutes les personnes de ≥ 75 ans et celles de ≥ 65 ans atteintes de maladies chroniques à haut risque (cf. chap. 4). Lorsque Comirnaty® a été utilisé pour la primovaccination, une vaccination de rappel est par conséquent recommandée aussi tôt que possible six mois après la primovaccination.
- Les recommandations relatives à la vaccination de rappel valent également pour les groupes-cibles visés au chapitre 3.1 qui ont reçu Spikevax® pour la primovaccination. La vaccination de rappel peut être administrée dès six mois après la primovaccination, mais il est également possible d'attendre. Le peu de données disponibles concernant les personnes entièrement vaccinées avec Spikevax® ne montre actuellement aucune baisse significative de la protection contre les formes graves (cf. chap. 4).

3.3 Vaccins recommandés pour la vaccination de rappel contre le COVID-19

Les présentes recommandations prévoient l'administration d'un vaccin à ARNm pour la vaccination de rappel contre le COVID-19.



- La vaccination de rappel contre le COVID-19 est administrée avec l'un des deux vaccins à ARNm autorisés (Comirnaty®/Spikevax®). Le dosage recommandé est le suivant : dose identique à celle utilisée pour la primovaccination dans le cas de Comirnaty® (30 µg ou 0,3 ml), demi-dose dans le cas de Spikevax® (50 µg ou 0,25 ml), conformément à l'autorisation.
- Dans la mesure du possible, la vaccination de rappel doit être administrée avec le vaccin à ARNm utilisé pour la primovaccination. Si celui-ci n'est pas disponible sur place, il est possible d'utiliser l'autre vaccin à ARNm. Il n'existe encore que peu de données permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une vaccination de rappel hétérologue, c'est-à-dire avec un autre vaccin à ARNm ([Atmar](#) et al., 2021, prépublication). Les données disponibles, parfois encore non publiées, confirment toutefois l'interchangeabilité des vaccins à ARNm ([Atmar](#) et al., 2021, prépublication).
- Lorsque différents vaccins à ARNm ont été utilisés pour la primovaccination, la vaccination de rappel peut être administrée avec l'un ou l'autre des vaccins à ARNm.
- Si la primovaccination avec un vaccin à ARNm a été bien tolérée, une surveillance de 5 minutes après la vaccination de rappel est suffisante.
- Aucune vaccination de rappel n'est actuellement recommandée pour les personnes qui ont reçu une dose du vaccin Janssen, que ce soit avec le même vaccin ou avec un vaccin à ARNm. À l'heure actuelle, Swissmedic n'a délivré aucune extension d'autorisation pour une vaccination de rappel après une vaccination avec le vaccin Janssen. Il n'existe en outre encore pas suffisamment de données relatives à une vaccination de rappel hétérologue (vaccin Janssen, puis vaccin à ARNm) ([Atmar](#) et al., 2021, prépublication).
- Lorsqu'un vaccin non à ARNm non autorisé en Suisse a été utilisé pour la primovaccination, une vaccination de rappel avec un vaccin à ARNm peut être administrée, après mise en balance du risque individuel posé par le COVID-19 et du manque de données concernant l'efficacité et la sécurité d'une vaccination de rappel hétérologue avec un vaccin à ARNm.

3.4 Groupes de personnes pour lesquels la vaccination de rappel n'est actuellement pas recommandée

- **Les personnes âgées de ≥ 12 ans présentant une immunodéficience sévère** qui ont reçu trois doses de vaccin à ARNm pour la primovaccination : en attendant que davantage de données soient disponibles concernant l'indication et la sécurité de la vaccination de rappel (4^e dose) et que le moment optimal pour l'administration de cette dernière puisse être déterminé, aucune vaccination de rappel n'est recommandée pour ce groupe.

Une troisième dose de Comirnaty® (30 µg) ou de Spikevax® (100 µg) est recommandée pour la primovaccination, dorénavant indépendamment du titre d'anticorps, pour *toutes les personnes âgées de ≥ 12 ans présentant une immunodéficience sévère* qui ont reçu deux doses d'un vaccin à ARNm (schéma vaccinal pour la primovaccination : 3 doses de vaccin administrées à au moins un mois d'intervalle, voir adaptation des [recommandations pour les vaccins à ARNm contre le COVID-19](#)).

- **Les personnes vulnérables de moins de 65 ans** (hors cas particuliers, cf. chap. 3.1.b), étant donné qu'il n'existe encore aucune preuve d'une baisse de la protection vaccinale contre les formes graves de COVID-19 dans ce groupe (cf. chap. 4).
- **Le personnel de santé en contact direct avec des patients et le personnel d'encadrement des personnes vulnérables (groupe-cible 2 de la stratégie de vaccination)**. Il n'existe aucune indication de la diminution de la protection contre les formes graves et l'hospitalisation chez les personnes de moins de 65 ans ayant reçu une vaccination complète avec Comirnaty® ou Spikevax®. Le personnel de santé et d'encadrement complètement vacciné demeure par conséquent très bien protégé. La vaccination de rappel pour les personnes de ce groupe-cible,



pour autant qu'elles ne comptent pas parmi les personnes vulnérables, est hors indication (*off-label*).

Les professionnels de la santé travaillant dans des secteurs hospitaliers particulièrement exposés au SARS-CoV-2 (p. ex. unités COVID, unités de soins intensifs) ou le personnel de soins et d'encadrement d'EMS ou d'institutions pour personnes âgées qui le souhaitent à titre personnel peuvent recevoir une vaccination de rappel, au cas par cas et après évaluation du rapport bénéfice/risque avec le médecin du travail. Dans ces cas particuliers, la vaccination de rappel est effectuée hors indication (c'est-à-dire en dehors du cadre de l'autorisation de Swissmedic).

- **Le reste de la population âgée de 12 à 64 ans.**

La CFV et l'OFSP évaluent en continu les données les plus récentes et analysent le rapport bénéfice/risque, afin de déterminer la nécessité éventuelle d'une vaccination de rappel pour d'autres catégories de personnes, en particulier celles fortement exposées, comme les professionnels de la santé en contact direct avec les patients. Il n'existe actuellement pas de données sur l'efficacité de la vaccination de rappel contre les infections légères dans le temps, sur la transmission et sur la tolérance de la vaccination chez les personnes plus jeunes (p. ex. risque de myocardite après une vaccination de rappel). En cas d'évolution des données, la présente recommandation sera adaptée dans les meilleurs délais.

4. Immunogénicité et efficacité au cours du temps après la primovaccination avec un vaccin à ARNm

4.1 Immunogénicité (Comirnaty® et Spikevax®)

Immunité humorale : les anticorps induits par une vaccination avec un vaccin à ARNm gardent leur effet neutralisant sur le variant Delta actuellement dominant. Les titres d'anticorps neutralisants nécessaires à cet effet sont toutefois plus élevés que pour le virus de type sauvage [1, 2]. Indépendamment du variant, la réponse humorale après une vaccination complète avec un vaccin à ARNm diminue nettement avec le temps. Des études comparant l'immunogénicité de différents vaccins indiquent que Spikevax® induit une réponse humorale plus forte que Comirnaty® [3, 4].

Durant les six premiers mois suivant une vaccination complète avec Comirnaty®, les titres d'anticorps (IgG) dirigés contre la protéine Spike diminuent de manière significative et constante dans tous les groupes d'âge (Levin et al. 2021) (période d'observation : 6 mois après la 2^e dose). Les valeurs mesurées sont en tout temps plus basses dans le groupe des ≥ 65 ans, ce qui concorde avec les observations cliniques selon lesquelles la protection contre l'infection après une vaccination complète est systématiquement plus faible dans cette tranche d'âge par rapport aux personnes plus jeunes [5]. S'agissant des anticorps neutralisants, la même évolution est observée dans chaque groupe d'âge au cours des trois premiers mois suivant la vaccination complète avec Comirnaty®. Toutefois, trois mois après la deuxième dose, les valeurs se stabilisent dans toutes les catégories d'âge [6]. Une diminution similaire de la réponse immunitaire humorale au cours du temps est également observée chez les adultes vaccinés avec Spikevax® [3, 7]. Les titres d'anticorps IgG dirigés contre la protéine Spike et d'anticorps neutralisants sont toutefois plus élevés qu'avec Comirnaty®, tant au moment du pic (2-4 semaines après la 2^e dose) que 6 et 8 mois après la première dose, y compris contre le variant Delta [3].

Immunité à médiation cellulaire : la cinétique de la réponse immunitaire cellulaire après une vaccination complète a fait l'objet de quelques études impliquant un petit nombre de participants. Contrairement à l'immunité humorale, aucune baisse de l'immunité à médiation cellulaire n'a été constatée s'agissant des lymphocytes T CD4+ et CD8+ 6 et 8 mois après la première dose. La différence entre les deux vaccins est minime [3].



4.2 Données internationales concernant l'évolution de la protection contre les formes graves et les hospitalisations après une vaccination complète avec un vaccin à ARNm

4.2.1 Études cliniques

Des données de suivi issues d'une étude clinique de phase III portant sur l'efficacité de Comirnaty® contre les formes graves jusqu'à six mois après une vaccination complète sont disponibles ([Thomas et al.](#), prépublication). Il apparaît que, par rapport au variant Alpha du SARS-CoV-2, l'efficacité de Comirnaty® contre les formes graves chez les personnes âgées de ≥ 12 ans demeure très élevée, soit de 95,7 % (74-100), jusqu'à six mois après la deuxième dose.

S'agissant de Spikevax®, l'étude de phase III, dorénavant ouverte, compare, à compter du moment où le variant Delta est devenu dominant, le taux d'incidence de COVID-19 et de formes graves entre les participants ayant été vaccinés pendant l'étude et ceux l'ayant été plus tard, car ils faisaient initialement partie du groupe placebo. Un nombre plus faible de cas graves a été constaté chez les 1273 personnes du groupe placebo, vaccinées ultérieurement (6 ; 6,2/1000 personnes-années), par rapport au groupe des personnes vaccinées dans l'étude (13 ; 3,3/1000 personnes-années), à savoir une diminution de 46 % (95 % IC -52,4 %-83,2 %). Dans le groupe des personnes vaccinées pendant l'étude, trois ont dû être hospitalisées et deux d'entre-elles sont décédées ([Baden et al.](#), 2021, prépublication).

4.2.2 Études observationnelles avec Comirnaty®

On dispose actuellement de données d'au moins cinq études observationnelles (peu d'entre elles été évaluées par des pairs jusqu'à présent) analysant l'évolution de l'efficacité de Comirnaty® contre les formes graves ou l'hospitalisation en fonction du temps écoulé après l'administration de la deuxième dose (y c. pour le variant Delta). La période d'observation maximale après la deuxième dose est de 5-6 mois.

Pour la grande majorité des personnes complètement vaccinées avec Comirnaty®, aucune baisse significative de la protection vaccinale contre l'hospitalisation ou les formes graves n'a été constatée jusqu'à six mois après la deuxième dose (États-Unis : [5] ; Israël : [8] ; prépublications : Royaume-Uni : rapport de [Public Health England](#) du 9.9.2021, [Andrews](#) et al. ; États-Unis : [Tenforde](#) et al., [Rosenberg](#) et al. du 9.10.2021).

Dans certains sous-groupes uniquement, trois de ces études mettent en évidence une tendance à la diminution de l'efficacité à 5 mois par rapport à 1-2 mois après la vaccination complète (la différence entre 1-2 mois et 3, 4 ou 5 mois après la 2^e dose n'est toutefois pas toujours significative).

Cette tendance est observée dans les groupes de personnes suivants :

- Personnes âgées de ≥ 80 ans : selon des données du Royaume-Uni (figurant dans le rapport de [Public Health England](#) du 9.9.2021 mais non dans la prépublication [Andrews](#) et al.), l'efficacité de Comirnaty® contre l'hospitalisation s'élève à 69 % (39-81) chez les personnes âgées de ≥ 80 ans ≥ 5 mois après une vaccination complète, ce qui correspond à une diminution de ~ 31 % par rapport à l'efficacité mesurée 2 à 6 semaines après la deuxième dose (efficacité de 100 % (30-100)).
- Personnes âgées de ≥ 65 ans : une étude israélienne ([8], sans analyse supplémentaire de sous-groupe pour les personnes âgées de 65 ans et plus) montre une réduction faible mais significative de l'efficacité contre les formes graves, qui passe de 92 % (87-95) 4 mois après une vaccination complète à 85 % (81-88) à 6 mois. Une étude menée aux États-Unis met en évidence une diminution légère comparable, de 90,4 % à 4 mois (88,8-91,6) à 86,2 % (83,6-88,5) à 6 mois ([Rosenberg](#) et al. du 9.10.2021). Une étude britannique ([Andrews](#) et al., prépublication) indique également une légère diminution de l'efficacité contre l'hospitalisation dans le groupe d'âge des ≥ 65 ans, qui passe de 97,9 % (94,3-96,8) 2-9 semaines après une vaccination complète à 90,7 %



(86-93.8) à ≥ 5 semaines. Dans une analyse de sous-groupe, 94,6 % (90,5-97) des ≥ 65 ans sans maladie chronique à haut risque restent protégés ≥ 5 mois après une vaccination complète.

- **Personnes âgées de ≥ 65 ans atteintes d'une maladie chronique à haut risque** : des données du Royaume-Uni ([Andrews](#) et al., prépublication) montrent une réduction significative de l'efficacité contre l'hospitalisation, qui passe de 94,6 % (80,6-98,5) 2-9 semaines après une vaccination complète à 71,4 % (40,9-86,1) à ≥ 5 mois chez les personnes âgées de ≥ 65 ans considérées comme « *clinically extremely vulnerable* » (soit une catégorie similaire à celle des maladies chroniques présentée dans le tableau 2 des recommandations de vaccination avec un vaccin à ARNm). **Aucune diminution comparable n'a toutefois été observée chez les personnes âgées de 40 à 64 ans atteintes d'une maladie chronique à haut risque.**

Il reste à déterminer si la tendance à la diminution de l'efficacité observée dans les sous-groupes mentionnés se poursuit ou si la protection se stabilise aux valeurs mesurées. Dans l'ensemble, le vaccin continue d'offrir à ces groupes-cibles une très bonne protection contre les formes graves et l'hospitalisation.

Des études observationnelles analysant l'efficacité contre l'hospitalisation ou le décès chaque mois suivant le début de la vaccination (sans stratification selon le temps écoulé après la vaccination complète) ne mettent également en évidence aucune diminution de la protection, ou seulement dans une faible mesure, y compris à partir du moment où le variant Delta est devenu dominant (voir p. ex. [Rosenberg](#) et al., [Puranik](#) et al., [Andrews](#) et al., [Rosenberg](#) et al. du 9.10.2021, toutes en prépublication).

4.2.3 Études observationnelles avec Spikevax®

Il n'existe que peu de données issues d'études observationnelles analysant, sur une longue période, l'efficacité de Spikevax® contre l'hospitalisation en fonction de l'intervalle de temps écoulé après la vaccination complète. Aucune diminution significative de la protection contre les formes graves et les hospitalisations n'a été démontrée à ce jour, y compris dans les tranches d'âges supérieures.

Une étude menée aux États-Unis ([Rosenberg](#) et al., prépublication du 9.10.2021) a évalué, pour chaque mois de mai à août 2021, l'efficacité de différents vaccins contre l'hospitalisation dans plusieurs groupes d'âge en fonction de la date de vaccination. S'agissant de Spikevax®, aucune baisse de l'efficacité contre l'hospitalisation n'a été observée chez les personnes des groupes d'âge 18-49 ans, 50-64 ans et ≥ 65 ans en fonction de l'intervalle de temps écoulé après une vaccination complète (de 1 à 6 mois au maximum) : l'efficacité à 4, 5 ou 6 mois est supérieure à 95 % dans les tranches d'âge inférieures et atteint 93 % chez les ≥ 65 ans.

Entre mai et août 2021, l'efficacité de Spikevax® contre l'hospitalisation baisse légèrement chaque mois chez les personnes âgées de ≥ 65 ans, passant de 97 % (96,7-97,7) à 94 % (93,3-94,8), ce qui pourrait indiquer une efficacité légèrement moindre contre le variant Delta. À noter que, dans cette étude, l'efficacité de la vaccination avec Spikevax® chez les plus de 65 ans, après une vaccination complète, était en tout temps supérieure à celle observée avec Comirnaty®.

4.3 Données suisses concernant la protection des personnes entièrement vaccinées

L'analyse par mois de l'efficacité des vaccins contre les formes graves (hospitalisations et décès) ne montre aucune diminution dans aucun groupe d'âge jusqu'à septembre 2021 ([rapport scientifique](#) du 26 octobre 2021 de la Swiss National COVID-19 Science Task Force). En revanche, une baisse de la protection contre l'hospitalisation est constatée chez les personnes âgées depuis octobre 2021 : l'efficacité est passée de 89-94 % chez les personnes de 80 ans en septembre à 73-87 % en octobre. Elle reste toutefois supérieure à 90 % dans les tranches d'âges inférieures.



4.4 Conclusion

Après une vaccination complète avec un vaccin à ARNm, la protection contre les infections et les formes symptomatiques diminue nettement avec le temps dans tous les groupes d'âge, ce qui pourrait indiquer une efficacité réduite contre le variant Delta et une baisse de l'immunité (« *waning immunity* »).

Toutefois, les données suisses et internationales actuelles montrent que la majorité de la population (toutes les personnes âgées de < 65 ans avec ou sans comorbidités) demeure bien protégée contre les formes graves et les hospitalisations liées au variant Delta six mois après une vaccination complète avec un vaccin à ARNm, et au-delà.

Issues de données internationales, les indications d'une baisse significative (pour les personnes âgées de ≥ 80 ans ou de ≥ 65 ans avec maladies chroniques à haut risque) ou légère (pour les personnes âgées de ≥ 65 ans ou de ≥ 65 ans sans maladies chroniques à haut risque) de la protection concernent uniquement le sous-groupe des personnes vulnérables vaccinées avec Comirnaty®.

S'agissant des personnes âgées de ≥ 65 ans vaccinées avec Spikevax®, le faible nombre de données internationales disponibles ne met à ce jour en évidence aucune baisse significative de l'efficacité contre les hospitalisations.

En Suisse, une baisse significative de la protection contre les hospitalisations a pour la première fois été observée au mois d'octobre, uniquement chez des personnes âgées de ≥ 80 ans.

5. Immunogénicité, réactogénicité et sécurité de la vaccination de rappel avec Comirnaty®

L'immunogénicité, la réactogénicité et la sécurité d'une troisième dose de Comirnaty® ont fait l'objet d'une étude de phase I/II/III (C4591001) chez des personnes âgées de ≥ 12 ans. Le dosage utilisé était le même que pour la primovaccination.

Dans une sous-étude de phase I, des personnes de 18 à 55 ans (n=11) et de 65 à 85 ans (n=12) ont reçu une vaccination de rappel environ huit mois après la deuxième dose [9].

Dans une sous-étude de phase II/III, des personnes de 18 à 55 ans (n=306) ont reçu une vaccination de rappel six mois (intervalle de 4,8 à 8 mois) après la deuxième dose (voir information professionnelle de Swissmedic).

5.1 Immunogénicité (Comirnaty®)

Dans l'étude de phase II/III, des titres d'anticorps neutralisants trois fois supérieurs à ceux mesurés après la deuxième dose ont été mis en évidence chez les 18-55 ans (n=210) après la vaccination de rappel avec Comirnaty®, y compris contre le variant Delta ([document d'information de la FDA](#) du 17.9.2021). La non-infériorité des réponses immunitaires (moyennes géométriques des titres et taux de réponse sérologique) un mois après la vaccination de rappel par rapport à un mois après la deuxième dose a été démontrée chez les participants qui, jusqu'à un mois après la dose de rappel, ne présentaient aucune indication sérologique ou virologique d'une infection COVID-19 antérieure.

Dans la petite sous-étude de phase I, les titres d'anticorps neutralisants contre le variant Delta mesurés chez les adultes de 18 à 55 ans (n=11) et de 65 à 85 ans (n=12) étaient respectivement 5 fois et 12 fois plus élevés un mois après la vaccination de rappel qu'un mois après la deuxième dose [9].

5.2 Réactogénicité (Comirnaty®)

Les études de phase II et III ont recensé les effets indésirables des vaccinations (EIV) chez 306 participants âgés de 18 à 55 ans un mois après l'administration de la troisième dose (et les EIV graves pendant 6 mois) ; la réactogénicité a fait l'objet d'un relevé systématique jusqu'à 7 jours après



l'injection (cf. information professionnelle de Swissmedic et [document d'information de la FDA](#) du 17.9.2021).

La fréquence des EIV locaux et systémiques rapportés après la troisième dose est comparable à celle observée pour la deuxième dose.

EIV locaux survenus le plus fréquemment chez les adultes de 18 à 55 ans dans les 7 jours suivant la vaccination de rappel : douleur au point d'injection (83 % contre 78,3 % après la 2^e dose), tuméfaction (8 % contre 6,8 %), rougeur (5,9 % contre 5,6 %) ([document d'information de la FDA](#) du 17.9.2021).

EIV systémiques les plus fréquents rapportés chez les adultes de 18 à 55 ans dans les 7 jours suivant la vaccination de rappel : fatigue (63,8 % contre 61,5 % après la 2^e dose), céphalées (48,4 % contre 54 %), douleurs musculaires (39,1 % contre 39,3 %), frissons (29,1 % contre 37,8 %), douleurs articulaires (25,3 % contre 23,8 %), fièvre (8,7 % contre 16,4 %) ([document d'information de la FDA](#) du 17.9.2021).

Un mois après l'administration de la troisième dose, le nombre d'EIV recensés par système d'organes était inférieur à celui rapporté après la deuxième dose pour tous les participants de l'étude (n=12 995). Des cas de lymphadénopathie ont plus souvent été observés chez les participants ayant reçu une vaccination de rappel (3^e dose) que chez ceux ayant reçu les deux doses (5,2 % contre 0,4 %) ([document d'information de la FDA](#) du 17.9.2021).

Sur les 305 participants, aucun cas de myocardite, de péricardite ou d'anaphylaxie n'ont été signalés jusqu'à six mois après la vaccination de rappel.

Étant donné le faible nombre de personnes des groupes d'âge des 12-16 ans (n=11) et des 65-75 ans (n=12) ayant participé à l'étude de phase I, les données cliniques actuelles ne permettent pas d'inférer d'éventuelles différences de réactogénicité d'une tranche d'âge à l'autre.

5.3 Sécurité (Comirnaty®)

En Israël, plus d'un million de personnes âgées de ≥ 60 ans avaient reçu une vaccination de rappel avec Comirnaty® à la fin août 2021 [10]. La vaccination de rappel a depuis été recommandée à toute la population. Israël n'a pas encore publié de données sur la sécurité. Aucun signal de sécurité ne semble toutefois avoir été identifié sur les 2,7 millions de personnes vaccinées à la mi/fin septembre 2021 ; le nombre d'EIV déclarés après la troisième dose n'était par ailleurs pas supérieur à celui rapporté après la deuxième dose ([Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, FDA, présentation du 17 septembre 2021](#)).

6. Immunogénicité, réactogénicité et sécurité de la vaccination de rappel avec Spikevax®

L'immunogénicité et la sécurité d'une vaccination de rappel ont été examinées dans le cadre du second volet (essai ouvert) d'une étude de phase II en cours, P201 (NCT04405076), chez des adultes âgés de ≥ 18 ans. 171 participants qui avaient reçu deux doses à 100 μg pour la primovaccination ont reçu une vaccination de rappel avec une demi-dose (50 μg) ≥ 6 mois après la deuxième dose ([document d'information de la FDA](#) du 14.10.2021).

6.1 Immunogénicité (Spikevax®)

L'étude de phase II montre que, un mois après la dose de rappel (50 μg), les titres d'anticorps neutralisants (GMT) contre le variant initial mesurés chez les adultes âgés de ≥ 18 ans (n=149, dont 37 de ≥ 65 ans) sont 1,7 fois plus élevés par rapport aux GMT du groupe contrôle (n=1053) un mois après la deuxième dose ([document d'information de la FDA](#) du 14.10.2021). Les critères de non-infériorité prédéfinis sont donc remplis. Cela vaut aussi pour le sous-groupe des personnes âgées de



≥ 65 ans (ratio GMT de 1,8) ; après la vaccination de rappel, les GMT d'anticorps neutralisants de ces derniers étaient toutefois plus bas que chez les jeunes adultes.

Une nette hausse des titres d'anticorps neutralisants (GMT) contre le variant Delta a également été observée dans les deux groupes d'âge ([document d'information de la FDA](#) du 14.10.2021).

Le taux de réponse sérologique, défini comme la part de personnes pour lesquelles la vaccination de rappel a multiplié par 4 les titres d'anticorps neutralisants, est toutefois inférieur de 10,5 % à celui relevé un mois après la deuxième dose (critères de non-infériorité non remplis). Les personnes qui présentaient des titres plus élevés avant la vaccination de rappel ont eu une réponse moins forte que les personnes avec des titres inférieurs. Ces dernières appartenaient plus fréquemment aux tranches d'âge supérieures.

6.2 Réactogénicité (Spikevax®)

Dans l'étude de phase II, des EIV ont été observés, sur une période moyenne de 5,7 mois, chez 171 participants âgés de ≥ 18 ans ayant reçu une vaccination de rappel ; la réactogénicité a fait l'objet d'un relevé systématique jusqu'à 7 jours après l'administration de la troisième dose chez 167 personnes ([document d'information de la FDA](#) du 14.10.2021).

La fréquence des EIV locaux et systémiques rapportés après la vaccination de rappel est comparable (voire plutôt inférieure) à celle constatée après la deuxième dose.

EIV locaux survenus le plus fréquemment chez les adultes âgés de 18 à 65 ans dans les 7 jours suivant la vaccination de rappel : douleur au point d'injection (86 % contre 88,4 % après la 2^e dose), tuméfaction (24,8 % contre 22,6 %), rougeur (6,2 % contre 10,3 %) ([document d'information de la FDA](#) du 14.10.2021). Les EIV locaux étaient légèrement plus rares chez les participants âgés de ≥ 65 ans.

EIV systémiques les plus fréquents rapportés chez les adultes âgés de 18 à 65 ans dans les 7 jours suivant la vaccination de rappel : fatigue (62 % contre 67,7 % après la 2^e dose), céphalées (58,9 % contre 56,1 %), douleurs musculaires (49,6 % contre 57,4 %), douleurs articulaires (41,9 % contre 42,6 %), frissons (40,3 % contre 45,8 %), fièvre (7 % contre 15,5 %) ([document d'information de la FDA](#) du 14.10.2021).

6.3 Sécurité (Spikevax®)

Des données sur la sécurité d'une vaccination de rappel avec Spikevax® (période d'observation d'un mois) sont disponibles pour 171 personnes âgées de ≥ 18 ans ayant participé l'étude de phase II P201B. Le nombre d'EIV rapportés jusqu'à 6 mois après la vaccination de rappel était plus faible qu'après la deuxième dose (12,9 % contre 31,1 %). Le nombre d'EIV graves était quant à lui comparable à celui constaté pour la deuxième dose (1,2 % contre 1,4 %) ; aucun lien avec la vaccination n'a été mis en évidence. Le nombre de participants est toutefois trop faible pour tirer des conclusions sur les EIV non fréquents.

7. Efficacité de la vaccination de rappel avec Comirnaty® et Spikevax®

7.1 Études cliniques

S'agissant de l'efficacité d'une vaccination de rappel contre les infections, les formes symptomatiques, les hospitalisations ou les formes graves, on ne dispose d'aucunes données d'études cliniques de phase II et III pour les deux vaccins à ARNm utilisés en Suisse.

7.2 Études observationnelles avec Comirnaty®

Une étude observationnelle menée en Israël [10] a analysé, pendant un laps de temps très court (4 semaines), l'efficacité de Comirnaty® contre les infections et les formes graves de COVID-19 chez



les personnes âgées de ≥ 60 ans ayant reçu trois doses de vaccin par rapport à celles vaccinées avec deux doses.

Les résultats montrent, après une troisième dose, une réduction par 11,4 du risque d'infection avec test PCR positif et par 15,5 du risque de formes graves. Cela signifie globalement que, 12 à 21 jours après une troisième dose, l'efficacité de Comirnaty® contre les infections et les formes graves augmente pour atteindre une valeur comparable à celle mesurée après la deuxième dose (env. 95 %).

La durée de l'efficacité de la vaccination de rappel contre les infections et les formes graves est inconnue. On peut toutefois partir du principe que la protection contre les formes graves se maintient à un niveau très élevé au moins aussi longtemps qu'après la primovaccination.

7.3 Études observationnelles avec Spikevax®

Il n'existe pas de données publiées issues d'études observationnelles analysant l'efficacité de la vaccination de rappel avec Spikevax® contre les hospitalisations.

8. Immunogénicité et réactogénicité d'une vaccination de rappel hétérologue

L'immunogénicité et la réactogénicité de la vaccination de rappel homologue ou hétérologue avec le vaccin Spikevax®, Comirnaty® ou Covid-19 Vaccine Janssen® après la primovaccination avec Spikevax®, Comirnaty® ou Covid-19 Vaccine Janssen® ont fait l'objet d'une petite étude ([Atmar et al., 2021, prépublication](#)), impliquant une cinquantaine de participants par combinaison (9 au total). Selon les résultats, une vaccination de rappel homologue ou hétérologue avec Spikevax®, Comirnaty® ou Covid-19 Vaccine Janssen® est bien tolérée et immunogène. La vaccination de rappel avec Comirnaty® semble moins réactogène qu'avec Spikevax®, tant dans un schéma homologue qu'hétérologue ; à noter toutefois que le dosage utilisé pour Spikevax® était de 100 µg (dose de rappel actuellement recommandée : 50 µg).



Références

- 1 Liu J, Liu Y, Xia H, Zou J, Weaver SC, Swanson KA et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. *Nature* 2021;596(7871):273–5. 10.1038/s41586-021-03693-y.
- 2 Choi A, Koch M, Wu K, Dixon G, Oestreicher J, Legault H et al. Serum Neutralizing Activity of mRNA-1273 Against SARS-CoV-2 Variants. *Journal of virology* 2021:JV10131321. 10.1128/JVI.01313-21.
- 3 Collier A-RY, Yu J, McMahan K, Liu J, Chandrashekar A, Maron JS et al. Differential Kinetics of Immune Responses Elicited by Covid-19 Vaccines. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMc2115596.
- 4 Steensels D, Pierlet N, Penders J, Mesotten D, Heylen L. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination With BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA* 2021;326(15):1533–5. 10.1001/jama.2021.15125.
- 5 Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* 2021;398(10309):1407–16. 10.1016/S0140-6736(21)02183-8.
- 6 Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2114583.
- 7 Pegu A, O'Connell SE, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* 2021;373(6561):1372–7. 10.1126/science.abj4176.
- 8 Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *The New England journal of medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2114228.
- 9 Falsey AR, Frenck RW, Walsh EE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A et al. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *New England Journal of Medicine* 2021;385(17):1627–9. 10.1056/NEJMc2113468.
- 10 Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine* 2021;385(15):1393–400. 10.1056/NEJMoa2114255.