

Présidente : Dr Thérèse STAUB

Service National des Maladies Infectieuses

Vice-présidente : Dr Isabel de la FUENTE GARCIA

Expert permanent en infectiologie pédiatrique

Société luxembourgeoise de pédiatrie **Secrétaire :**

Dr Silvana MASI

Direction de la Santé,

Division de la Médecine scolaire et de la santé des
enfants et adolescents

Membres :

Dr Jean FABER

Société Luxembourgeoise
de Pneumologie

Dr Carine FEDERSPIEL

Société Médicale
Luxembourgeoise de
Géronto-Gériatrie

Thibault FERRANDON

Fédération
Luxembourgeoise des
Laboratoires d'Analyses
Médicales

Dr Véronique HEYMANS

Association des Médecins-
Dentistes

Dr Yaiza RIVERO

Direction de la Santé,
Médecin-Chef de Pôle de
Médecine Préventive et
Santé des Populations

Dr Monique PERRIN

Laboratoire National de
Santé

Dr Jean-Claude SCHMIT

Direction de la Santé,
Directeur

Dr Jean-Paul SCHWARTZ

Cercle des Médecins
Généralistes

Dr Nguyen TRUNG

NGUYEN
Laboratoire National de
Santé

Dr Anne VERGISON

Direction de la santé
Division de l'Inspection
sanitaire

Marcin WISNIEWSKI

Direction de la Santé,
Division de la Pharmacie et
des médicaments

Expert permanent :

Dr Vic ARENDT

Service national des
maladies infectieuses

**Recommandation du CSMI concernant une 2^{ème} dose de rappel de vaccin contre la
COVID-19**

2^e Mise à jour du 6 mars 2023

**Le CSMI recommande prioritairement une deuxième dose de rappel de vaccin à
ARN messenger bivalent (Comirnaty Wuhan/BA.1 ou Spikevax Wuhan/BA.1 ou
Comirnaty Wuhan/BA.4-5 selon disponibilité) chez:**

- **toutes les personnes de 60 ans et plus ;**
- **les personnes entre 12 et 59 ans ayant des comorbidités les exposant à
faire des formes graves de COVID-19 ;**
- **les personnes immunodéprimées *;**
- **les femmes enceintes;;**
- **et les professionnels du secteur social et de la santé.**

Le 2^e rappel peut être proposé également pour toutes les autres personnes âgées de
12 à 59 ans sans facteurs de risque et n'ayant pas eu d'infection récente. Pour ce
groupe, une vaccination de rappel peut être envisagée, après évaluation et décision
individuelle, s'il souhaite réduire le risque d'une infection ou d'une forme prolongée.

Une deuxième dose de rappel n'est pas recommandée chez les personnes en bonne
santé qui ont eu une infection par le SARS-CoV-2 (confirmée par PCR ou test
antigénique) après la première dose de rappel. Elle peut être réalisée au plus tôt 4 mois
après l'infection.

***Modification du 6 mars 2023 : La protection des vaccins contre la COVID-19
diminuant avec le temps et due à la circulation prédominante des variants Omicron
BA. 4-5, les personnes immunodéprimées qui sont les plus à risque de présenter des
formes graves et n'ayant pas reçu de vaccin bivalent adapté aux variants Omicron
circulants, sont éligibles à recevoir une dose additionnelle de vaccin bivalent
Comirnaty Wuhan/ BA.4-5 ou Spikevax Wuhan/ BA.4-5, après la dernière dose
administrée par vaccin monovalent original ou bivalent Wuhan /BA.1. Cette dose
additionnelle peut être administrée 4 mois après la dernière dose effectuée. Selon
l'évaluation du risque par le médecin traitant, des doses additionnelles peuvent être
proposées chez les patients immunodéprimés si leur dernière dose de vaccin bivalent
date de plus de 6 mois.**

A. Contexte

En réponse à l'évolution du virus SARS-CoV-2 et de ses variants préoccupants, des doses de rappel des vaccins contre la COVID-19 ont été recommandés afin d'assurer une protection accrue de la population.

Pour rappel :

- Le Conseil supérieur des maladies infectieuses (CSMI) a recommandé le 14 décembre 2021 l'administration d'un rappel ou booster par vaccin à ARN messenger, après les deux premières doses de vaccin à ARN messenger de Pfizer-BioNTech ou de Moderna (Comirnaty ou Spikevax), après les deux doses de vaccin d'Astrazeneca (Vaxzevria), ou après une dose du vaccin Janssen (Jcovden). Pour les personnes immunodéprimées, une dose additionnelle de vaccin a également été recommandée dans cet avis dans le cadre de la primovaccination ;
- Depuis le 12 avril 2022, les personnes de 80 ans et plus peuvent bénéficier d'un rappel additionnel (2^{ème} rappel); avec inclusion depuis le 14 juillet 2022, des personnes de 60 ans et plus et les personnes présentant un facteur de risque de forme grave de COVID-19. Un délai d'au moins 4 mois après la dernière dose est préconisé.

Les lignées BA.4 et BA.5 du variant Omicron sont actuellement à l'origine de la plupart des cas de COVID-19 en Europe et devraient probablement circuler majoritairement cet hiver. Au Luxembourg, on estime que 35% des personnes âgées de 20 à 59 ans ont eu une infection par Omicron par un test certifié (source bureau virtuel IGSS).

L'épidémiologie de la COVID-19 continue d'évoluer et il existe encore une grande incertitude quant à la probabilité de survenue de toute future vague de la COVID-19, ainsi que de sa sévérité. Il est possible que, comme pour d'autres virus respiratoires, l'incidence de cette maladie augmente à la fin de l'automne et en hiver ou que de nouveaux variants préoccupants (VP) apparaissent.

Des données précliniques ont suggéré que le variant Omicron BA.5 pourrait avoir un plus grand potentiel d'invasion des cellules alvéolaires comparé aux variants BA.1 ou BA.2. Il n'y a cependant aucune preuve d'une augmentation de la gravité de l'infection de BA.4 et BA.5 par rapport à BA.1 et BA.2. L'augmentation des hospitalisations avec BA.4 et BA.5 observée dans certains pays est probablement due à l'augmentation totale du nombre de cas, conséquence en partie de la transmissibilité accrue de BA.4 et BA.5, sans augmentation de la gravité de ceux-ci¹.

Vaccins disponibles pour une 2e dose de rappel

Depuis le 6 septembre 2022², les vaccins adaptés bivalents incluant l'ARNm des souches Wuhan et Omicron BA.1 de BioNtech Pfizer et de Moderna ont été autorisés par l'EMA en Europe, et recommandés comme dose de rappel ; suivi depuis le 12 septembre³, par une autorisation du vaccin Wuhan /Omicron BA.4-5 de BioNtech Pfizer.

B. Données scientifiques actuelles

- **2^e dose de rappel : Efficacité d'un deuxième rappel de vaccin contre la COVID-19**

Des preuves émergent selon lesquelles l'efficacité des vaccins contre l'infection de la COVID-19 diminue avec le temps, et que l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 actuellement autorisés contre le variant Omicron et ses sous-variants en est diminuée.

Plusieurs études non randomisées et avec peu de recul réalisées en Israël^{4 5 6 7} suggèrent que, par rapport à une troisième dose de vaccin ARNm, une quatrième dose pourrait peut-être améliorer la

protection contre les infections (30% à 65%), les hospitalisations (72% à 86 %) et les décès (72 à 76%) pendant une période dominée par Omicron. Même si la durée de protection conférée par la 4^e dose contre la survenue d'une nouvelle infection semble décliner rapidement, la protection contre les formes sévères semble durer plus longtemps, même s'il n'y a actuellement pas assez de recul pour définir une durée de cette protection.

Selon l'étude de Regev-Yochay réalisée chez des professionnels de la santé, une deuxième dose de rappel a augmenté les titres d'anticorps neutralisants, avec des taux légèrement supérieurs à ceux obtenus après la dose précédente, et a permis de réduire les taux d'infection par rapport à ceux observés après une première dose de rappel.

Une autre étude israélienne a également évalué l'efficacité d'une deuxième dose de rappel avec un vaccin à ARNm (Comirnaty) contre le variant Omicron dans une cohorte de professionnels de santé ayant reçu leur troisième dose (premier rappel) trois à six mois auparavant. Parmi les 5331 professionnels de santé ayant reçu une 2^e dose de rappel en janvier 2022 (durant la vague Omicron), 7% ont eu un test PCR positif au SARS-CoV-2, contre 20% parmi les 24280 personnes ayant reçu une primovaccination suivi d'un premier rappel. L'efficacité contre les infections liées aux variants Omicron était ainsi estimée à 65 % dans les 30 jours maximum suivant la vaccination⁸.

- **Immunité croisée et hybride :**

Selon une étude récente, le vaccin bivalent de Moderna (Wuhan/Omicron BA.1) peut fournir une protection croisée contre les variants et les sous-variants Omicron non inclus dans le vaccin. Les titres de neutralisation contre les sous-variants BA.4 et BA.5 étaient 1,7 fois (IC à 95 % : 1,5-1,9) plus élevés avec le vaccin bivalent Moderna qu'avec le vaccin original Moderna, bien que les titres de neutralisation absolus aient été inférieurs à ceux observés contre la variante BA.1⁹. Les niveaux d'anticorps neutralisants contre les variants antérieurs (Alpha et Delta) étaient également similaires ou légèrement plus élevés avec le vaccin bivalent qu'avec le vaccin original¹⁰.

Bien que la durée de la protection ne soit pas connue avec le vaccin bivalent Moderna original/Omicron BA.1, il existe un possible accroissement de la durée de la protection, comme l'a montré un précédent vaccin bivalent Moderna expérimental contenant l'ARNm du virus original Wuhan et le variant Beta, utilisé comme premier rappel, 6 mois ou plus après une primovaccination avec Spikevax monovalent. Les titres d'anticorps neutralisants contre les différents variants y compris Omicron, sont restés plus élevés avec le vaccin bivalent qu'avec le vaccin original, 180 jours après la dose de rappel¹¹. Un profil similaire est probable avec le vaccin bivalent Moderna original/Omicron BA.1.

Selon une étude néerlandaise¹², analysant les cas survenus entre novembre 2021 et mars 2022 (période de propagation du variant Omicron BA.1), une infection antérieure, une primovaccination ou les deux combinées protégeaient contre l'infection par Delta. Par contre, la protection contre l'infection par Omicron BA.1 était beaucoup plus faible que celle contre Delta, mais similaire à celle contre l'infection BA.2 après une infection antérieure, une primovaccination et une vaccination de rappel. Une protection plus élevée a été observée contre tous les variants chez les personnes ayant reçu à la fois la vaccination et une infection antérieure, par rapport à l'une ou l'autre. Par contre, la protection contre tous les variants a diminué progressivement avec le temps depuis la dernière vaccination ou infection.

D'après de nombreuses études, l'immunité hybride (vaccination précédée ou suivie d'une infection) est plus protectrice que la vaccination ou l'infection seule. Dans une étude¹³, les chercheurs ont constaté que les personnes qui avaient reçu une seule dose de vaccin COVID et avaient été infectées par le virus avaient 58 % moins de risques d'être réinfectées que les personnes ayant une immunité naturelle seule. Les personnes ayant une immunité hybride à deux doses avaient 66 % de chances en

moins d'être réinfectées. Une limitation notable de cette étude est qu'elle a été réalisée avant la vague Omicron.

Enfin d'après une étude allemande¹⁴, l'immunité hybride résultant de trois expositions ou plus à l'antigène viral (c'est-à-dire une ou plusieurs expositions résultant de la vaccination et une ou plusieurs expositions résultant d'infections par le SARS-CoV-2 avant ou après la vaccination) peut conférer une protection supérieure (mesurée par la capacité de neutralisation) contre les variants, y compris Omicron, par rapport à deux doses de vaccination ou à une infection antérieure par le SARS-CoV-2 sans vaccination.

- **Tolérance et sécurité des vaccins ARNm bivalents**

Au vu de l'ensemble des données, le profil de tolérance des vaccins ARNm bivalents d'après les premières conclusions est comparable aux vaccins ARNm monovalents.

C. Place d'un 2^{ème} rappel de vaccin dans la stratégie vaccinale contre la COVID-19

L'un des principaux impératifs pour lutter contre l'impact négatif de la vague Omicron et des futures vagues de SARS-CoV-2 est d'obtenir une couverture vaccinale maximale de la population, c'est-à-dire en réalisant une vaccination complète avec 1^{er} rappel chez les personnes non vaccinées.

Bien que ces deux premiers vaccins adaptés soient autorisés chez les personnes âgées de 12 ans et plus qui ont reçu au moins une primo-vaccination contre la COVID-19, l'ECDC et l'EMA conseillent que ces rappels soient destinés en priorité aux personnes qui sont plus à risque d'évoluer vers une maladie sévère en raison de certains facteurs de risque. Il s'agit notamment des personnes âgées de 60 ans et plus, des personnes immunodéprimées et des autres personnes vulnérables (à partir de 12 ans) présentant des pathologies sous-jacentes les exposant à un risque plus élevé de contracter une forme grave de COVID-19, ainsi que des femmes enceintes. Cette priorisation est suivie dans la majorité des pays, dont notamment la France, la Belgique et l'Allemagne entre autre.

Le CSMI reconnaît que certaines personnes âgées de moins de 60 ans souhaitent également réduire leur risque d'infection par la COVID-19. Bien que les taux d'hospitalisation, de maladie grave et de décès dus au COVID-19 soient faibles dans ce groupe d'âge, d'autres facteurs tels que le temps d'arrêt de travail et le risque d'un long COVID sont des arguments en faveur de l'administration d'une 4^{ème} dose ou 2^{ème} rappel pendant la période hivernale. L'impact de la vaccination sur la transmission reste incertain mais probablement limité. Le bénéfice d'une deuxième dose de rappel chez les personnes immunocompétentes et sans facteur de risque de moins de 60 ans n'est actuellement toujours pas démontré, en particulier s'ils ont acquis une immunité hybride (infection par variant Omicron récent).

D. Recommandations du CSMI concernant un 2^{ème} rappel vaccinal par vaccin à ARN messenger

Rappels des objectifs de la vaccination contre la COVID-19 :

- réduire les formes sévères de la maladie
- protéger les personnes vulnérables
- limiter la charge pour le système de santé

Suite aux dernières données sur les vaccins et aux données épidémiologiques, le CSMI recommande prioritairement une deuxième dose de rappel vaccinal contre la COVID-19, avec un vaccin à ARN messenger bivalents (selon disponibilité) chez :

- toutes les personnes de 60 ans et plus ;
 - les personnes entre 12 et 59 ans ayant des comorbidités les exposant à faire des formes graves de COVID-19^{15 16};
 - les personnes immunodéprimées*;
 - les femmes enceintes ;
 - et les professionnels du secteur social et de la santé.
- Si les personnes faisant partie d'une catégorie à risque (hormis les personnes immunodéprimées) ont reçu une 2^e dose de rappel avec un vaccin ARNm monovalent, il n'a pas d'indication de réaliser dans l'immédiat une dose additionnelle avec un vaccin ARNm bivalent.
 - *** Modification du 6 mars 2023 : La protection des vaccins contre la COVID-19 diminuant avec le temps et dû à la circulation prédominante des variants Omicron BA.4 et BA.5, les personnes immunodéprimées qui sont les plus à risque de présenter des formes graves et n'ayant pas reçu de vaccin bivalent adapté aux variants Omicron circulants, sont éligibles à recevoir une dose additionnelle de vaccin bivalent Comirnaty Wuhan/ BA.4-5 ou Spikevax Wuhan/ BA.4-5, après la dernière dose par vaccin monovalent original ou bivalent Wuhan /BA.1. Cette dose additionnelle peut être administrée 4 mois après la dernière dose effectuée. Selon l'évaluation du risque par le médecin traitant, des doses additionnelles peuvent être proposées chez les patients immunodéprimés si leur dernière dose de vaccin bivalent date de plus de 6 mois.**
 - Le 2^e rappel peut être proposé également pour toutes les autres personnes âgées de 12 à 59 ans sans facteurs de risque et n'ayant pas eu d'infection récente. Pour ce groupe, une vaccination de rappel peut être envisagée, après évaluation et décision individuelle, s'il souhaite réduire le risque d'une infection ou d'une forme prolongée.
 - Une deuxième dose de rappel n'est pas recommandée chez les personnes en bonne santé qui ont eu une infection par le SARS-CoV-2 (confirmée par PCR ou test antigénique) après la première dose de rappel. Elle peut être réalisée au plus tôt 4 mois après l'infection.
 - Les personnes âgées de moins de 30 ans éligibles à une 2^e dose de rappel, pourront seulement bénéficier du vaccin ARNm bivalent de BioNTech (Comirnaty).
 - Le délai entre le premier et le deuxième rappel est de 4 mois au minimum.
 - L'administration concomitante de la vaccination contre la grippe et la COVID-19 est possible afin d'éviter tout délai dans l'administration de l'une ou l'autre de ces injections. Les deux injections peuvent être pratiquées le même jour, mais sur deux sites de vaccination distincts (un vaccin dans chaque bras).
 - **Modification du 27/02/2023: Dans le contexte actuel de circulation des variants Omicron, le CSMI rappelle la recommandation d'utiliser des vaccins bivalents Wuhan/Omicron BA.4-5**
 - en primovaccination pour les personnes non vaccinées, (à partir de 12 ans) et
 - pour les personnes précédemment vaccinées en primovaccination par les vaccins monovalents originaux, et n'ayant pas encore bénéficié de dose de rappel¹⁷.

Cette recommandation a été préparée par le Dr Silvana Masi, et soumise initialement dans sa première version à la validation des membres du CSMI par voie électronique le 27 septembre 2022, et approuvée le 28 septembre 2022. Elle a été adaptée le 6 mars 2023 selon la situation actuelle de la circulation des variants Omicron et validée par les membres du CSMI le 9 mars 2023. Cette recommandation remplace la recommandation du 14 juillet relative à la 4^{ème} dose chez les personnes de 60 ans et plus ;. Elle est susceptible d'être revue en fonction de l'acquisition de nouvelles connaissances.

Références

¹ Kimura I, Yamasoba D, Tamura T, et al (2022). Virological characteristics of the novel SARS-CoV-2 Omicron variants including BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. bioRxiv.2022.05.26.493539. DOI: 10.1101/2022.05.26.493539

² ECDC-EMA statement on booster vaccination with Omicron adapted bivalent COVID-19 vaccines: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-statement-booster-vaccination-omicron-adapted-bivalent-covid-19-vaccines>

³ Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval : <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>

⁴ Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *N Engl J Med.* 2022;386(14):1377-1380. doi:10.1056/NEJMc2202542

⁵ Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med.* 2022;386(17):1603-1614. doi:10.1056/NEJMoa2201688

⁶ Gazit S, Saciuk Y, Perez G, Peretz A, Pitzer VE, Patalon T. 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. *BMJ.* 2022;377:e071113. Published 2022 May 24. doi:10.1136/bmj-2022-071113

⁷ Muhsen K, Maimon N, Mizrahi AY, et al. Association of Receipt of the Fourth BNT162b2 Dose With Omicron Infection and COVID-19 Hospitalizations Among Residents of Long-term Care Facilities. *JAMA Intern Med.* 2022;182(8):859-867. doi:10.1001/jamainternmed.2022.2658

⁸ Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S. Association of receiving a fourth dose of the BNT162b vaccine with SARS-CoV-2 infection among health care workers in Israel. *JAMA Netw Open* 2022;5(8):e2224657. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.24657>

⁹ Moderna Australia Pty Ltd. AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION – SPIKEVAX BIVALENT ORIGINAL/OMICRON (ELASOMERAN/IMELASOMERAN) COVID-19 VACCINE. 2022. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2022-08/spikevax-bivalent-original-omicron-vaccine-pi.PDF>

¹⁰ Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19 [published online ahead of print, 2022 Sep 16]. *N Engl J Med.* 2022;10.1056/NEJMoa2208343. doi:10.1056/NEJMoa2208343.

¹¹ Spyros Chalkias, Frank Eder and Brandon Essink et al. Safety, Immunogenicity and Antibody Persistence of a Bivalent Beta-Containing Booster Vaccine. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1555201/v1.

¹² Andeweg, S.P., de Gier, B., Eggink, D. *et al.* Protection of COVID-19 vaccination and previous infection against Omicron BA.1, BA.2 and Delta SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun* **13**, 4738 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31838-8>

¹³ Nordström, P., Ballin, M. & Nordström, A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Infect. Dis.* **22**, 781–790 (2022).

¹⁴ Wratil PR, Stern M, Priller A, et al. Three exposures to the spike protein of SARS-CoV-2 by either infection or vaccination elicit superior neutralizing immunity to all variants of concern. *Nat Med.* 2022;28(3):496-503. doi:10.1038/s41591-022-01715-4

¹⁵ Stratégie vaccinale contre la COVID 19 au Luxembourg – phases 2 et suivantes (mise à jour du 29.03.2021) :

<https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/covid-19/covid-19-annexes/avis-priorisation-vaccin-covid-19-phases-2-et-suites-20210330.pdf>

¹⁶ Vaccination contre la COVID-19 chez les adolescents 12-18 ans (mise à jour du 17.08.2021) :

<https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/covid-19/covid-19-annexes/CSMI-vaccination-des-adolescents-COVID19.pdf>;

¹⁷ Recommandation du CSMI concernant la primovaccination avec les vaccins bivalents contre la COVID-19 (recommandation du CSMI du 27.02.2022) : <https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/covid-19/covid-19-annexes/csmi-recommandation-vaccins-bivalents-covid-primovaccination.pdf>