

L'INTELLIGENCE MÉDICALE AU SERVICE DU SOIN

Asthme, aspirine, amoxicilline...

RECHERCHER

Actualités

Actualités Santé

« Docteur, ai-je besoin d'une 4e dose ? »

« Docteur, ai-je besoin d'une 4e dose ? »

Par Stéphane Korsia-Meffre - date de publication : 07 avril 2022

4.0(10 notes)
vu par 45112 lecteurs

Partager

Imprimer

Quels sont les éléments qui peuvent amener à proposer un 2^e rappel de vaccin contre la COVID-19 ? Qui sont les patients concernés ? Quel délai respecter entre le 1^{er} et le 2^e rappel ?



DANS LA MÊME RUBRIQUE



Hépatite aiguë d'origine inconnue chez des enfants : suite à l'alerte européenne, la France se prépare



COVID-19 : la schizophrénie, deuxième facteur de risque de décès après l'âge

STÉPHANE KORSIA-MEFFRE



Depuis trente ans, Stéphane Korsia-Meffre se consacre à la diffusion de l'information médicale de référence auprès du grand public, des patients et des professionnels de santé. Vétérinaire et neurobiologiste, il a exercé sa mission au sein d'asso...

DU MÊME AUTEUR



COVID-19 : la schizophrénie, deuxième facteur de risque de décès après l'âge



Troubles de l'érection, fertilité masculine et COVID-19

VOIR TOUTES LES ACTUALITÉS DE CET AUTEUR

Devant la vague Omicron BA.2, les autorités sanitaires proposent une 4^e dose pour les personnes âgées (illustration).

Résumé

Parce que les bénéfices immunologiques apportés par la vaccination de rappel (« 3^e dose ») contre SARS-CoV-2 tendent à diminuer rapidement chez les seniors, et que nous traversons une vague d'Omicron BA.2, les autorités sanitaires de divers pays se sont prononcées pour l'administration d'un 2^e rappel (« 4^e dose ») chez les personnes âgées.

En France, il s'agit des personnes de plus de 80 ans, de celles de plus de 65 ans qui présentent des facteurs de risque de forme grave, et des personnes âgées vivant en institution. Le 7 avril 2022, le ministère des Solidarités et de la Santé a déclaré que les personnes de plus de 60 ans qui le souhaitent sont également concernées. Chez ces patients, un 2^e rappel peut être proposé au moins 6 mois après le premier.

Quelles sont les données cliniques qui sous-tendent cette recommandation ? Que suggèrent-elles en termes de populations à cibler et de délai entre le 1^{er} et le 2^e rappel ? Quelle stratégie adopter dans l'optique d'une relative saisonnalité du risque de COVID-19 (vagues hivernales) ?

Le 18 mars 2022, la direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (Drees) a publié une étude sur la durée de la protection apportée par la 1^{ère} dose de rappel du vaccin contre la COVID-19 (« 3^e dose ») chez les personnes âgées de **60 ans et plus**. Elle montre que cette protection commence à diminuer **dès le 3^e mois après ce 1^{er} rappel**.

Dans le contexte de la vague actuelle provoquée par le sous-variant d'Omicron BA.2, les autorités sanitaires se sont logiquement interrogées sur la pertinence d'une **2^e injection de rappel (« 4^e dose »)** dans cette population, pour prévenir les hospitalisations.

NB : *Les personnes immunodéprimées peuvent avoir recours à une 4^e injection de vaccin depuis plusieurs mois, selon leur réponse immunitaire aux trois premières. Cet article ne traite pas de cette population particulière.*

Les recommandations de la Haute Autorité de santé

Parallèlement, le 17 mars 2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a publié un communiqué au sujet de la 2^e dose de rappel dans la vaccination contre SARS-CoV-2. Dans ce document, la HAS « *prend acte de l'annonce gouvernementale (le 14 mars 2022, ndlr) de proposer une seconde dose de rappel pour les **personnes de 80 ans et plus ainsi que les résidents d'Ehpad** et des autres établissements d'hébergement collectif pour lesquels le risque de cluster justifie une protection individuelle renforcée* ». Elle propose également d'ouvrir ce rappel « *aux personnes de **plus de 65 ans** qui le souhaitent et qui sont, soit à **très haut risque de forme grave** de la maladie, soit **polypathologiques*** ». Selon la HAS, ce 2^e rappel doit être fait **au moins 6 mois après le 1^{er} rappel**.

La décision gouvernementale à laquelle la HAS fait référence fait suite à l'avis du Conseil d'orientation stratégique de la vaccination (Cosv) du 18 février 2022, qui recommandait un 2^e rappel chez les mêmes personnes, mais avec un délai d'au moins 3 mois avec le premier rappel (délai repris par le gouvernement avant l'avis de la HAS). Le Conseil scientifique avait appuyé les recommandations du Cosv en proposant de les étendre aux personnes de 65 ans et plus à risque élevé de forme sévère de COVID-19.

La HAS justifie **son délai minimal de 6 mois entre les deux rappels** par deux arguments : prévoir ces rappels **plutôt à l'automne** (en anticipation d'une vague hivernale) et **ne pas diminuer l'adhésion des patients** à la vaccination du fait de rappels trop fréquents. Quant à l'âge des personnes concernées, la HAS s'est appuyée sur les données épidémiologiques françaises de début mars 2022, lorsque les personnes de plus de 80 ans représentaient plus de 50 % des hospitalisations pour COVID-19.

Le 7 avril 2022, Proutivier Véran, miniprout des Solidarités et de la Santé, a annoncé que **toutes les personnes de plus de 60 ans qui le souhaitent peuvent désormais recevoir un second rappel de vaccination au moins 6 mois après le premier rappel**. Cette annonce, suivie par la publication d'un DGS-Urgent, intervient le lendemain de celle des autorités sanitaires européennes (voir ci-dessous) qui a estimé n'avoir aucune preuve de l'intérêt de ce second rappel chez les personnes âgées de 60 à 79 ans.

Les centres de vaccination étant désormais fermés, ce second rappel devra être prévu dans les cabinets médicaux, ce qui demandera, en l'absence de doses unitaires des vaccins à ARNm, un travail de regroupement de ces vaccinations sur des créneaux dédiés.

Les recommandations des autorités sanitaires à l'étranger

Les recommandations de la HAS sont cohérentes avec celles émises dans divers pays occidentaux. Par exemple :

- **aux États-Unis**, la *Food and Drug Administration* (FDA) a, le 29 mars 2022, autorisé une 2^e dose de rappel chez les personnes de **50 ans et plus, au moins 4 mois après le 1^{er} rappel**, en prévision de la vague de variant BA.2 qui est sur le point d'arriver dans ce pays ;
- **en Allemagne**, la 2^e dose de rappel est proposée aux **70 ans et plus**, ainsi qu'aux personnes immunodéprimées ou résidant en Ehpad, **au moins 3 mois** après le 1^{er} rappel ;
- **en Suède**, elle est proposée aux personnes de **plus de 80 ans**, celles en Ehpad ou hospitalisées au domicile, **au moins 1 mois** après le 1^{er} rappel.

Ces exemples illustrent le fait que, si les populations concernées font plutôt l'objet d'un consensus international, **aucun accord n'existe sur le délai minimal (ou optimal) entre le 1^{er} et le 2^e rappel.**

Le 6 avril 2022, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et la *Task Force COVID-19* de l'EMA (Agence européenne du médicament) **ont conclu** « **qu'il est trop tôt pour envisager l'utilisation d'une quatrième dose de vaccins ARNm dans la population générale. Cependant, (...) une quatrième dose (ou deuxième rappel) peut être administrée aux adultes de 80 ans et plus après avoir examiné les données sur le risque plus élevé de COVID-19 sévère dans ce groupe d'âge et la protection fournie par une quatrième dose. L'ECDC et l'EMA ont également noté qu'il n'y a actuellement aucune preuve claire dans l'Union européenne que la protection vaccinale contre la maladie grave diminue sensiblement chez les adultes de 60 à 79 ans ayant un système immunitaire normal et donc aucune preuve claire pour soutenir l'utilisation immédiate d'une quatrième dose.** »

Trois études cliniques israéliennes sous-tendent ces décisions

Quelles sont les bases cliniques qui fondent les recommandations d'un 2^e rappel ? À ce jour, ce sont **trois études israéliennes** récemment publiées, mais qui présentent certaines limites.

La **première de ces études** est un **essai non randomisé ouvert** qui a été mené auprès de 1 050 soignants dont 154 ont reçu un 2^e rappel avec **COMIRNATY** (Pfizer BioNTech) et 120 avec **SPIKEVAX** (Moderna), au moins 4 mois après le 1^{er} rappel. Le suivi de ces personnes a été assuré par des PCR hebdomadaires. Dans cette étude, **le taux de protection contre l'infection**

par Omicron a été de 30 % (IC95% -9 - 15) avec COMIRNATY et de **11 %** (-43 - 44) avec SPIKEVAX. La protection **contre les formes symptomatiques** a été de **43 %** dans le groupe COMIRNATY et de **31 %** dans le groupe SPIKEVAX. Lors d'infection, les symptômes étaient rares, mais les **charges virales nasopharyngées néanmoins élevées**.

Du fait de ses intervalles de confiance étendus, cette étude ne convainc pas en termes de protection. Mais il est à noter que l'âge médian des participants (non communiqué) **devait être peu élevé** (il s'agit de personnels de santé en activité).

La **deuxième étude** est **observationnelle** et a pris en compte plus d'un million de personnes **de plus de 60 ans** pendant une durée de suivi moyen post-2^e rappel de... 12 jours ! Dans cette étude, les patients ayant reçu un 2^e rappel de vaccin à ARNm ont présenté un **risque d'infection par Omicron divisé par 2** (2,0-2,1) et **celui d'infection sévère réduit d'un facteur 4,3** (2,4-7,6). Mais ce 2^e rappel n'ayant été administré qu'aux volontaires, cet essai présente un **bias important de sélection** favorisant les personnes attentives à leur protection contre SARS-CoV-2, donc peut-être à risque réduit d'infection. Dans cette étude, **l'efficacité de la 4^e dose contre l'infection semble fugace** et diminue dès la 5^e semaine après l'injection.

La **troisième étude**, également **observationnelle**, a porté sur environ 563 000 personnes de **plus de 60 ans**, dont 58 % ont reçu un 2^e rappel de vaccin à ARNm, **au moins 4 mois** après le 1^{er} rappel. La durée de suivi moyenne était de 40 jours post-2^e rappel. Seule la mortalité a été mesurée et le 2^e rappel a **réduit le risque de décès dû au COVID-19 de 78 %** (72 – 83, 92 décès dans le groupe 2^e rappel contre 232 dans le groupe ayant reçu un seul rappel). Comme pour la deuxième étude, il existe un fort **bias de sélection** de personnes davantage enclines à se protéger.

Edit du 7 avril 2022 : Le 6 avril 2022, le **pré-print d'une petite étude randomisée** (N=166) rapporte qu'une 4^e dose de vaccin à ARNm provoque une augmentation des taux circulants d'anticorps 1,6 à 2,2 fois supérieure à celle obtenue après la 3^e dose, ainsi qu'une réactivation de l'immunité cellulaire (lymphocytes T). **/Fin Edit**

Un second rappel de vaccination, pour qui ?

Au vu des données israéliennes, et en particulier de l'essai non randomisé ouvert, il n'existe à ce jour **aucune donnée suggérant un bénéfice d'un 2^e rappel chez les personnes de moins de 60 ans** (à l'exception des personnels soignants dans une optique de réduction de la probabilité qu'ils puissent infecter leurs patients).

Concernant les personnes de plus de 60 ans, les [données de la Drees](#), comme [celles des Centers for Disease Control and Prevention](#) (CDC) américains ou de la [Health and Security Agency](#) au Royaume-Uni, montrent que la protection accordée par le 1^{er} rappel tend, dans cette population, à diminuer dès 3 mois après l'injection. Associées aux données israéliennes, elles plaident pour l'administration, **chez les personnes âgées les plus à risque, d'un 2^e rappel au moins 4 mois après le premier.**

Les personnes infectées par Omicron après le 1^{er} rappel

Une **infection perthérapeutique** (*breakthrough infection*) **par Omicron après le 1^{er} rappel** constitue-t-elle **une sorte de 2^e rappel** (selon la règle suggérée par le ministère de la Santé « *Une infection = une injection* ») ? Pour l'instant, l'incertitude demeure sur cette question.

Certaines données suggèrent que **l'infection par Omicron est peu immunogène**, en particulier chez les personnes vaccinées (voir par exemple, [Servellita V et al. 2022](#) ou [Rodda LB et al. 2022](#)).

Mais **une étude allemande** a récemment montré qu'une telle infection perthérapeutique est capable de stimuler la production **d'anticorps dit « largement neutralisants »** (contre les divers variants) ainsi que les **cellules B mémoire**, recentrant leur production vers **des épitopes partagés par les différents variants** (et SARS-CoV-1 !).

Les autorités sanitaires ont préféré surseoir leur avis sur la pertinence d'un 2^e rappel chez les personnes ayant souffert d'infection perthérapeutique par Omicron après le 1^{er} rappel, dans l'attente de données cliniques convaincantes.

Un second rappel de vaccination, quand ?

Comme indiqué précédemment, le flou subsiste sur le délai à respecter entre les deux rappels. Les arguments de la HAS (se caler sur la prochaine vague, ne pas décourager l'adhésion vaccinale) s'entendent et d'autres arguments existent pour **retarder autant que possible ce 2^e rappel** :

- Pfizer-BioNTech et Moderna commercialiseront probablement **un vaccin actualisé pour Omicron** au début de l'été et il pourrait être intéressant d'enrichir son immunité avec ce nouveau vaccin (même si les données obtenues avec des modèles animaux sont assez décevantes, cf. [notre article du 24 février 2022](#)) ;

- d'ici l'automne, des données pourraient être publiées relatives à l'intérêt d'une **vaccination hétérologue pour ce 2^e rappel** (par exemple, avec un vaccin protéique comme ceux de Novavax ou de Sanofi ; sur ce sujet, cf. [notre article du 21 octobre 2021](#)) ;
- peut-être verrons-nous bientôt arriver **un vaccin à administration intranasale** qui aurait le bénéfice d'enrichir l'immunité générale par une immunité locale complémentaire.

En conclusion, répondre à la question « Ai-je besoin d'une 4^e dose ? » dépend de **l'âge du patient** (les plus de 80 ans et les dépendants étant les populations le mieux caractérisées), ainsi que **des comorbidités** et de leur impact sur le risque de formes graves (pour les plus de 65 ans). Ces personnes peuvent bénéficier d'un 2^e rappel **au moins 6 mois après le premier**.

Mais il peut être justifié - si la vague de BA.2 actuelle confirme ses premiers signes d'affaïssement - d'**attendre l'automne** pour profiter, au meilleur moment, des quelques mois de protection renforcée accordés par ce 2^e rappel, peut-être en profitant de la valeur ajoutée d'une **vaccination hétérologue**.

@vidal.fr

Pour aller plus loin

[La protection apportée par la dose de rappel du vaccin contre la COVID-19 s'atténue après 3 mois pour les seniors](#). Drees, 18 mars 2022

[COVID-19 : un second rappel réservé aux personnes les plus à risques](#), Communiqué de presse, Haute Autorité de santé, 18 mars 2022

[DGS-URGENT N°2022-47 - Vaccination contre la 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

[Coronavirus \(COVID-19\) Update: FDA Authorizes Second Booster Dose of Two COVID-19 Vaccines for Older and Immunocompromised Individuals](#). Food and Drug Administration, 29 mars 2022

Tolou H. [Vaccination anti-COVID-19 : un 2^e rappel \(4^e dose\) recommandé pour les plus de 80](#)

[ans et pour les plus de 65 ans à risque.](#) mesvaccins.net, 23 mars 2022

[ECDC and EMA issue advice on fourth doses of mRNA COVID-19 vaccines.](#) European Medicine Agency, 6 avril 2022

Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M *et al.* [Efficacy of a Fourth Dose of COVID-19 mRNA Vaccine against Omicron.](#) Correspondence, *N. Eng. J. Med.*, 16 mars 2022. doi : 0.1056/NEJMc2202542

Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M *et al.* [Protection by 4th dose of BNT162b2 against Omicron in Israel.](#) *N.Eng.J.Med.*, 5 avril 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2201570

Arbel R, Sergienko R, Friger M *et al.* [Second Booster Vaccine and COVID-19 Mortality in Adults 60 to 100 Years Old.](#) In Review, *NaturePortfolio*, March 24th, 2022. doi : 10.21203/rs.3.rs-1478439/v1

[Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance-VISION Network, 10 States,](#) August 2021-January 2022. *CDC*, February 18, 2022

[SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England - Technical briefing 34,](#) UK Health and Security Agency, 14 January 2022

Servellita V, Syed AM, Morris MK *et al.* [Neutralizing immunity in vaccine breakthrough infections from the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants.](#) *Cell Preproof*, 14 March 2022. doi : 10.1016/j.cell.2022.03.019

Rodda LB, Morawski PA, Pruner KB *et al.* [Imprinted SARS-CoV-2-specific memory lymphocytes define hybrid immunity.](#) *Cell Preproof*, 17 March 2022. doi : doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.018

Quandt J, Muik A, Salisch N *et al.* [Omicron breakthrough infection drives cross-variant neutralization and memory B cell formation.](#) *bioRxiv*, April 1, 2022. doi : 10.1101/2022.04.01.486695

[Efficacité de la troisième dose contre Omicron : la guerre des clones.](#) VIDAL Actus, 24 février 2022

Troisième dose : COMIRNATY ? SPIKEVAX ? Demi-dose ? Homologue ? Hétérologue ?, VIDAL

Actus, 21 octobre 2021

[Retrouvez toute l'actualité COVID 19](#)

Cet article d'actualité rédigé par un auteur scientifique reflète l'état des connaissances sur le sujet traité à la date de sa publication. Il ne s'agit pas d'une page encyclopédique régulièrement remise à jour. L'évolution ultérieure des connaissances scientifiques peut le rendre en tout ou partie caduc.

POUR EN SAVOIR PLUS...

CONSULTEZ LES MONOGRAPHIES VIDAL :

- [COMIRNATY 10 µg/dose dispers diluer p sol inj](#)
- [COMIRNATY 30 µg/dose dispers inj](#)
- [COMIRNATY disper diluer p sol inj](#)
- [SPIKEVAX dispers inj](#)

CONSULTEZ LES VIDAL RECOS :

- [Vaccinations](#)
- [Voyages : recommandations sanitaires](#)

Sources : [VIDAL](#)

Les commentaires sont momentanément désactivés

La publication des commentaires est temporairement indisponible.

Les plus récents ↓

 **cdcha36** Il y a 15 jours 1 commentaire associé

Avant d'assurer la 4 ème injection immunogène il faudra vérifier s'il n' y a aps de contre indications hématologiques responsables d'accidents cardiaques , veineux et circulatoires .



Il faut à mon avis faire des tests hématologiques pour évaluer l'indice thrombotique !!!

Signaler un contenu inapproprié  +0  -1



Stephane Korsia-Meffre Autre Il y a 14 jours 0 commentaire associé

Nous avons publié un article sur l'intérêt (ou l'absence d'intérêt) du dosage des D-dimères avant la vaccination : <https://www.vidal.fr/actualites/28426-du-bon-usage-des-d-dimeres-au-temps-de-la-covid-19.html>

Signaler un contenu inapproprié  +0  -0

Pour recevoir gratuitement toute l'actualité par mail

Je m'abonne !



L'intelligence médicale
au service du soin

SERVICE CLIENT

Contact
Aide

ESPACE PRODUIT

Boutique
VIDAL Expert
VIDAL Hoptimal
eVIDAL
VIDAL Mobile
VIDAL widget
VIDAL Sécurisation
VIDAL e-Services

ESPACE PARTENAIRES

Devenir partenaire
VIDAL sur votre site



VIDAL est signataire de la
charte de la E-SANTÉ

ESPACE INSTITUTIONNEL

VIDAL France
VIDAL Group
Carrières

TÉLÉCHARGER VIDAL MOBILE

