



**Conseil
Supérieur de la Santé**

DEUXIÈME VACCINATION DE RAPPEL CONTRE LA COVID-19

**MAI 2022
CSS N° 9706**



BOOSTER

2nd

.be

DROITS D'AUTEUR

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité
de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

Conseil Supérieur de la Santé

Place Victor Horta 40 bte 10
B-1060 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Tous droits d'auteur réservés.

Veuillez citer cette publication de la façon suivante:

Conseil Supérieur de la Santé. Deuxième vaccination de
rappel contre la COVID-19. Bruxelles: CSS; 2022. Avis n° 9706.

La version intégrale de l'avis peut être téléchargés à partir
de la page web: www.css-hgr.be

Cette publication ne peut être vendue



AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE LA SANTÉ N° 9706

Deuxième vaccination de rappel contre la COVID-19

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on the need of second booster vaccination against COVID-19 for the adult population.

Conclusions et recommandations approuvées par les membres du NITAG le 11 avril 2022.

Approbation de la version complète de l'avis par le NITAG le 22 avril 2022.

Version validée par le Collège du 4 mai 2022.¹

I INTRODUCTION

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a reçu le 30 mars 2022 une demande d'avis de la Task Force Vaccination contre la COVID-19 portant sur la nécessité d'une deuxième dose de rappel de la vaccination contre la *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) pour la population générale belge et plus spécifiquement pour les personnes âgées. L'avis était demandé pour le 13 avril 2022.

Le 6 avril 2022, l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) et l'*European Medicines Agency* (EMA) ont publié une déclaration commune sur l'administration d'une deuxième dose de rappel de vaccins à ARNm. Dans cette déclaration, l'accent est mis sur la prise en compte des **données épidémiologiques locales** lors du choix de la stratégie de vaccination pour le deuxième rappel.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-issue-advice-fourth-doses-mrna-covid-19-vaccines>

C'est pourquoi un aperçu des données épidémiologiques et des modèles mathématiques belges a été fourni par Sciensano et le consortium *Simulation Models of Infectious Diseases* (SIMID).

¹ Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

II CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Conclusions

- **L'efficacité vaccinale (Vaccine Effectiveness - VE) contre l'hospitalisation demeure** après l'administration de la ou des doses primaires et de la première dose de rappel ;
- **La protection contre les infections symptomatiques Covid-19 (VE) diminue plus rapidement** que la protection contre l'hospitalisation, l'admission en unité de soins intensifs (*Intensive Care Unit* - ICU) ou le décès dans tous les groupes d'âge ;
- **Dans le contexte d'Omicron, avec les vaccins ARNm actuels**, la VE contre l'hospitalisation est restaurée après le premier rappel. Un affaiblissement de la protection contre l'hospitalisation pour les adultes pour le premier rappel est observé **après 3 à 6 mois** (Tartof et al., 22/04/2022 ; CDC/VRBPAC, réunion 06/04/2022 ; Stowe et al., preprint 01/04/2022 ; Sciensano, 11/04/2022). Cependant, l'ECDC et l'EMA ont noté qu'il n'y a actuellement aucune preuve claire dans l'UE 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 deuxième dose de rappel (EMA/ECDC ; 06/04/2022). Par conséquent, l'ampleur de cette diminution de la VE contre les formes graves est encore difficile à estimer.
- **Dans le contexte d'Omicron, 2 mois après un second rappel, il n'y a plus d'effet supplémentaire sur l'infection confirmée (décroissance rapide).** Un effet positif du second rappel sur la maladie sévère est observé jusqu'à au moins 6 semaines (courte période d'évaluation) avec un large intervalle de confiance et donc une grande variabilité (Bar-On et al., 05/04/2022) ;
- A ce stade de la surveillance des effets secondaires post-vaccination, **il n'y a pas de problème de sécurité supplémentaire lié à l'administration d'un second rappel.**
- **Le moment** de l'administration des doses de rappel supplémentaires **est crucial** et doit être basé sur les données épidémiologiques belges les plus récentes (Sciensano) et les modèles prédictifs ;

<https://covid-19.sciensano.be/fr/covid-19-situation-epidemiologique>

- Les modèles du SIMID montrent, pour les mois à venir, une diminution des admissions à l'hôpital et de la charge des soins intensifs dans la population belge. **À l'heure actuelle, la situation épidémiologique belge n'est pas préoccupante et, selon les modèles, une dose de rappel supplémentaire ne devrait pas avoir d'impact sur le nombre d'admissions à l'hôpital ou sur la charge des soins intensifs. La situation épidémiologique doit être suivie de très près.**
- Pour l'avenir de la campagne de vaccination belge contre la COVID-19, il faut considérer que les **personnes de plus de 80 ans et les résidents des maisons de repos et des communautés de soins (plus de comorbidités et plus de circulation du virus), quel que soit leur âge**, ont le même risque de contracter des formes graves du COVID-19. Elles ont toutes deux un risque plus élevé de complications si elles contractent la COVID-19.

Recommandations

1) Le schéma de vaccination primaire plus la première dose de rappel restent prioritaires dans la lutte contre les formes graves de la COVID-19 et doit continuer à être fortement promu. Le CSS rappelle l'importance de l'administration rapide d'une première dose de rappel pour toutes les personnes pour lesquelles elle est recommandée et en particulier pour les personnes âgées de **65 ans ou plus et pour toutes les comorbidités préalablement déterminées** (CSS 9618, 05/02/2021).

2) Pour l'instant, le CSS **ne recommande pas** une deuxième dose de rappel pour la population générale.

3) Pour l'instant, le CSS **ne recommande pas** non plus une deuxième dose de rappel **systématique pour les personnes âgées de plus de 80 ans et les résidents des maisons de repos et des communautés de soins (quel que soit leur âge).**

4) Le CSS recueillera davantage de données auprès d'autres pays qui ont déjà introduit une deuxième dose de rappel et mettra à jour cet avis dès que de nouvelles informations importantes seront disponibles sur l'évolution locale de l'épidémie, les nouveaux variants préoccupants (Variants Of Concern - VOC), les taux d'hospitalisation liés aux VOC, les nouveaux vaccins, l'évolution de la VE, etc.

Remarques : A titre individuel et après consultation de votre médecin (évaluation individuelle du rapport bénéfices/risques), un second rappel (dose complète pour Comirnaty® - ½ dose pour Spikevax®), au moins 4 mois après le premier rappel, peut être administré.

Dans ce contexte, le SHC souhaite faire les remarques suivantes :

- **L'ECDC et l'EMA** ont noté qu'il n'y a actuellement aucune preuve claire dans l'UE que la protection vaccinale contre la maladie grave diminue de manière substantielle 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 deuxième dose de rappel ;
- Pour les adultes de moins de 60 ans dont le système immunitaire est normal, il n'existe actuellement aucune preuve concluante de l'affaiblissement de la protection vaccinale contre les maladies graves ou de la valeur ajoutée d'une deuxième dose de rappel ;
- Jusqu'à présent, aucun problème de sécurité n'est ressorti des études sur les boosters supplémentaires ;
- Les personnes âgées et les personnes présentant plusieurs comorbidités telles que décrites par le CSS sont plus à risque (CSS 9618, 05/02/2021).
<https://www.health.belgium.be/fr/avis-9618-la-priorisation-des-groupes-risque-pour-la-vaccination-contre-le-sars-cov-2-phase-ib>
- L'administration d'une seconde dose de rappel est actuellement une "off label use" du vaccin, mais elle est soutenue par une déclaration conjointe de l'ECDC et de l'EMA (06/04/2022) ;
- Au stade actuel de nos connaissances, un deuxième rappel à ce moment n'exclut pas la nécessité d'un rappel supplémentaire avant l'hiver prochain.

III MÉTHODOLOGIE

La demande a été traitée par le groupe permanent Vaccination (NITAG - *National Immunization Technical Advisory Group*) comprenant des experts en vaccinologie, gériatrie, médecine générale, pédiatrie, microbiologie, infectiologie et épidémiologie. Les experts de ce groupe de travail ont fourni une déclaration générale et une déclaration *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

Cet avis est basé sur une revue de la littérature scientifique publiée à la fois dans des revues scientifiques à comité de lecture, des articles préimprimés et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes dans ce domaine, ainsi que sur l'avis des experts.

Sciensano a fourni un rapport sur les données épidémiologiques belges et le consortium SIMID sur les données de modélisation mathématique belges. Tous deux ont présenté leurs rapports lors de la réunion du NITAG du 11 avril 2022.

Une fois l'avis approuvé par le NITAG, il a été validé par les membres du Collège du CSS.

IV L'ÉLABORATION ET L'ARGUMENTATION

Mots clés

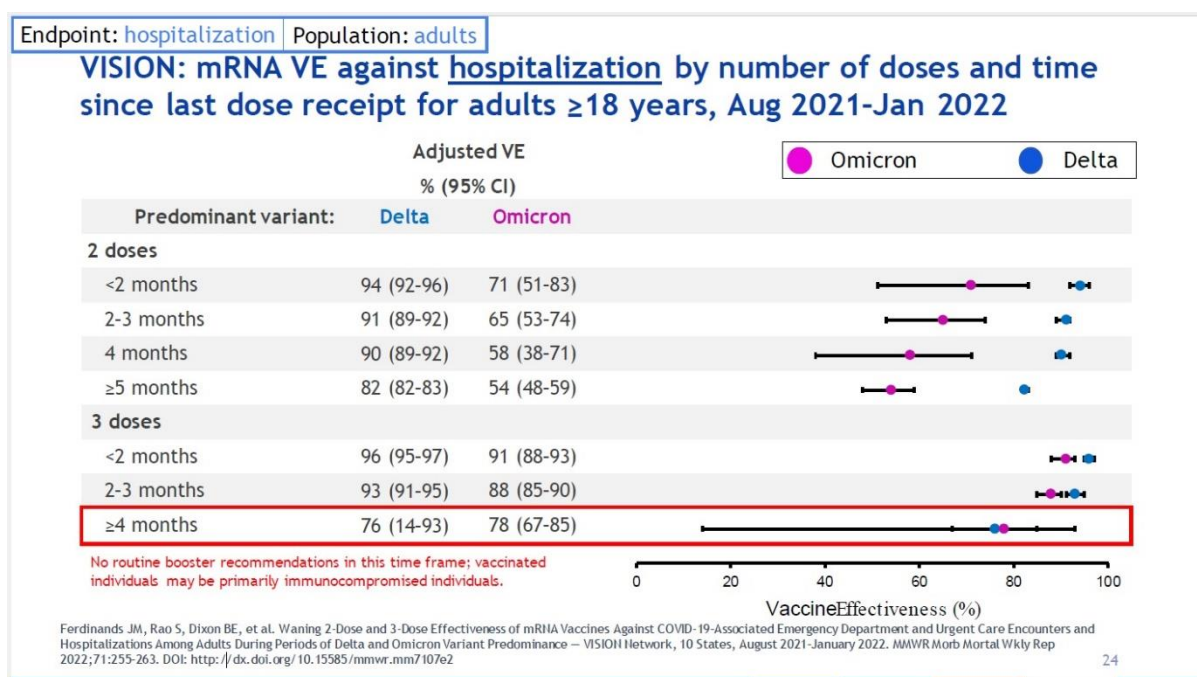
Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Prevention	Preventie	Prévention	Verhütung
Booster	Booster	Rappel (dose)	Booster
COVID-19	COVID-19	COVID-19	COVID-19
Vaccination	Vaccinatie	Vaccination	Impfung

Liste des abréviations utilisées

BeISACI	<i>Belgian Society for Allergy and Clinical Immunology</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019 - Maladie à coronavirus 2019</i>
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
IC	Intervalle de Confiance
ICU	<i>Intensive Care Unit – Unité de Soins Intensifs</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration (États-Unis)</i>
NITAG	<i>National Immunization Technical Advisory Group</i>
SIMID	<i>Simulation Models of Infectious Diseases consortium</i>
VE	<i>Vaccine Effectiveness - Efficacité vaccinale</i>
VOC	<i>Variants Of Concern - Variants préoccupants</i>

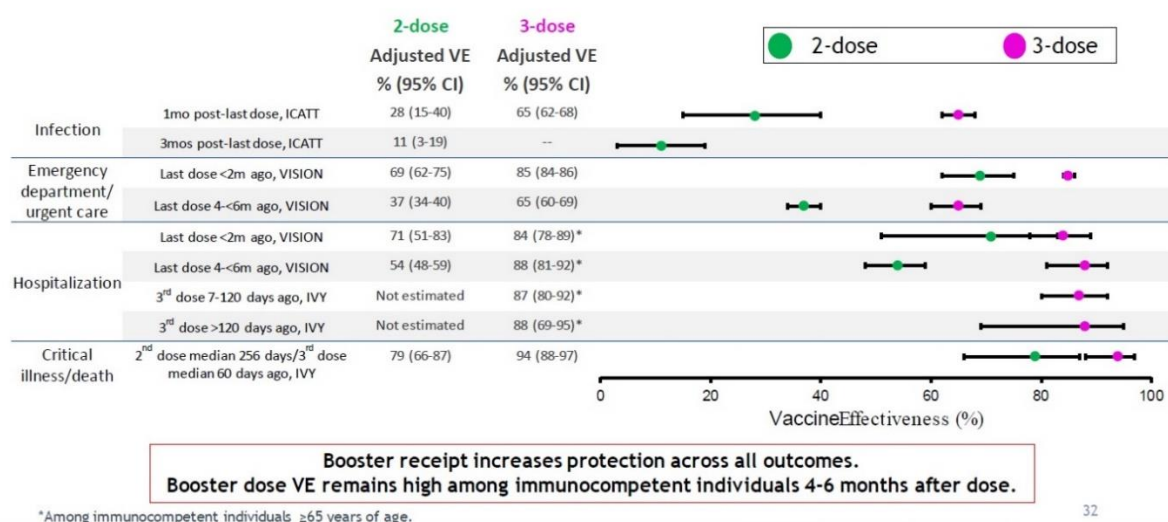
1 Données de VE du premier rappel contre Omicron - CDC 06/04/2022

<https://www.fda.gov/media/157475/download>



Le tableau ci-dessus montre que pendant la période Omicron, la VE contre les hospitalisations pour les adultes ≥ 18 ans, était de 91 % pendant les 2 premiers mois suivant une troisième dose et diminuait à 78 % ≥ 4 mois après une troisième dose (Ferdinands et al., 2022).

Summary: VE of 2 doses of mRNA vaccine increases with increasing severity of outcome during Omicron in adults ≥18 years; 3rd dose increases VE



Le tableau ci-dessus montre que l'administration d'un premier rappel (ARNm) a augmenté la VE pour l'infection, l'hospitalisation, l'admission en ICU, les maladies graves et la mortalité chez les adultes immunocompétents (≥ 18 ans).

Les conclusions générales du CDC (06/04/2022) sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Summary: VE during Omicron

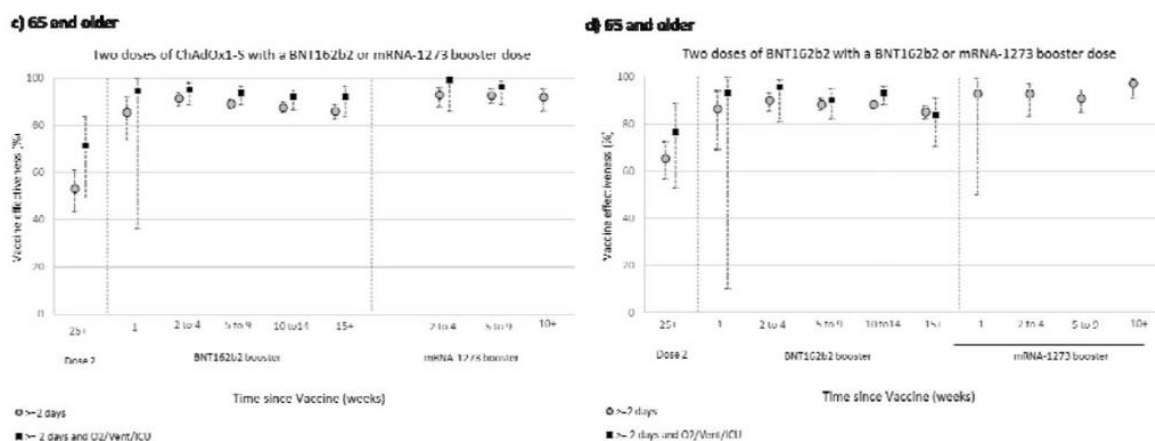
	Children 5-11 years	Adolescents, 12-17 years	Adults ≥18 years
2-dose VE against:			
Infection (+/- symptoms)	Limited protection	Limited protection	Limited protection
ED/UC	Higher protection	Higher protection	Higher protection, some waning
Hospitalization	Highest protection, not enough cases to estimate waning	Highest protection, some waning	Highest protection, some waning
3-dose VE against:			
Infection (+/- symptoms)	N/A	Too early to assess	Substantial additional protection for all outcomes; limited waning for hospitalization, especially among immunocompetent
ED/UC			
Hospitalization			

Protection from death: Small numbers of deaths make estimation difficult, but consistently lower rates among vaccinated compared to unvaccinated during Omicron suggest that vaccines protect against deaths in all age groups

33

Ces données des CDC sont confirmées par Stowe et al. (preprint 01/04/2022) au Royaume-Uni. Ils ont étudié l'impact de l'utilisation d'indicateurs d'hospitalisation plus spécifiques et plus sévères sur la VE. La maladie étant généralement plus bénigne avec Omicron, en particulier chez les jeunes adultes, la « contamination » des hospitalisations par des cas fortuits est susceptible de réduire les estimations de VE par rapport à l'hospitalisation. Les estimations de la VE s'améliorent et l'affaiblissement est plus limité **lorsque des définitions de l'hospitalisation plus spécifiques aux maladies respiratoires graves sont utilisées.**

La figure ci-dessous montre que la VE du premier rappel (ARNm) contre l'hospitalisation (≥ 2 jours) reste élevée pendant la période Omicron (Stowe et al., 2022).



Des preuves évolutives basées sur les données de VE précoce et l'analyse des niveaux d'anticorps après la première dose de rappel suggèrent une diminution progressive de l'immunité contre le variant Omicron. Ceci est particulièrement vrai pour la VE contre l'infection symptomatique, qui passe de 60-75 % 2-4 semaines après une dose de rappel du vaccin Pfizer ou Moderna à 25-40 % 15 semaines ou plus après le rappel. La VE contre l'hospitalisation due au COVID-19 après la première dose de rappel est élevée (88-95 % après

un rappel d'ARNm) et semble diminuer plus lentement que la VE contre l'infection symptomatique. La VE contre l'hospitalisation était de 75 % après 10-14 semaines pour le vaccin Pfizer et de 78 % $\geq$ 4 mois après le vaccin ARNm (Chemaitelly et al., 2022 ; Ferdinands et al., 2022, Tseng et al., 2022).

Chemaitelly et al. (Qatar) montrent que l'efficacité du le vaccin Pfizer contre la COVID-19 (Omicron) sévère, critique ou mortel s'est maintenue à > 70 % après la deuxième dose et à > 90 % après le premier rappel (après 7 semaines), sans preuve d'une baisse d'efficacité au fil du temps. Une limitation de cette étude est que seule une petite proportion de la population du Qatar est âgée de 50 ans et plus.

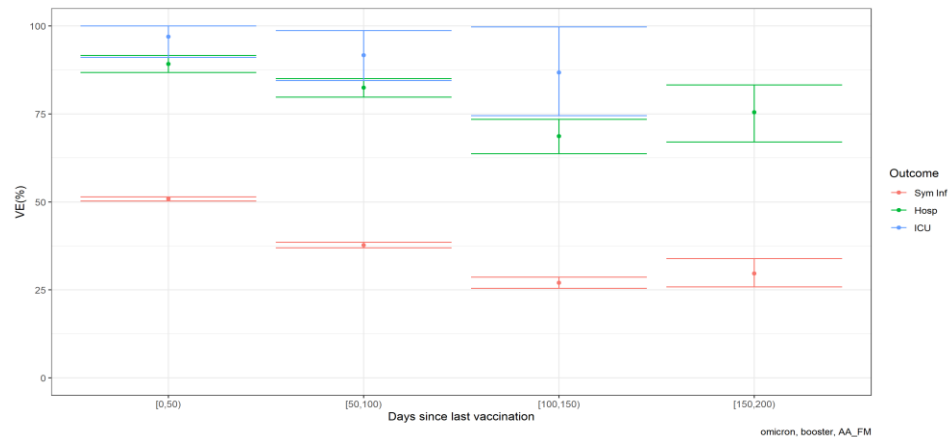
Tartof et al. (22/04/2022 - USA) analysent 11.123 admissions à l'hôpital ou aux urgences. Dans les analyses ajustées, l'efficacité de deux doses du vaccin Pfizer contre le variant Omicron était de 41 % (Intervalle de Confiance [IC] 95 % : 21-55 %) contre les admissions à l'hôpital et de 31 % (IC 95% : 16-43 %) contre les admissions aux urgences 9 mois ou plus après la deuxième dose. **Après trois doses, l'efficacité du vaccin Pfizer contre l'admission à l'hôpital due au variant Omicron était de 85 % (IC 95 % : 80-89 %) à moins de 3 mois mais tombait à 55 % (IC 95 % : 28-71 %) à 3 mois ou plus, bien que les intervalles de confiance soient larges pour cette dernière estimation. Contre l'admission aux urgences, l'efficacité de trois doses de vaccin Pfizer contre la variante Omicron était de 77 % (IC 95 % : 72-81 %) à moins de 3 mois mais tombait à 53 % (IC 95 % : 36-66 %) à 3 mois ou plus.** Les tendances de l'affaiblissement contre le SRAS-CoV-2 dû au variant Delta étaient généralement similaires, mais avec des estimations d'efficacité plus élevées à chaque point temporel que celles observées pour le variant Omicron. Trois doses de vaccin Pfizer ont conféré une protection élevée contre les hospitalisations et les admissions aux urgences dues aux variants Delta et Omicron au cours des trois premiers mois suivant la vaccination. Cependant, 3 mois après la réception d'une troisième dose, un affaiblissement était apparent contre les résultats du SRAS-CoV-2 dus au variant Omicron, y compris l'admission à l'hôpital. Des doses supplémentaires de vaccins COVID-19 actuels, adaptés ou nouveaux pourraient être nécessaires pour maintenir des niveaux élevés de protection contre les vagues ultérieures de SRAS-CoV-2 dues au variant Omicron ou à de futurs variants présentant un potentiel d'échappement similaire.

La VE contre les formes graves est élevée après l'administration d'une première dose de rappel, avec des estimations d'environ 80 à 90 % de protection contre la maladie grave et les hospitalisations jusqu'à 3 à 6 mois après l'administration d'une dose de rappel, avec une légère diminution après environ 4 mois.

Pour le CSS, le moment de l'administration des rappels est de plus en plus crucial et doit être adapté aux données épidémiologiques et aux prévisions locales.

2 Situation épidémiologique belge (Sciensano, présentation NITAG 11/04/2022)

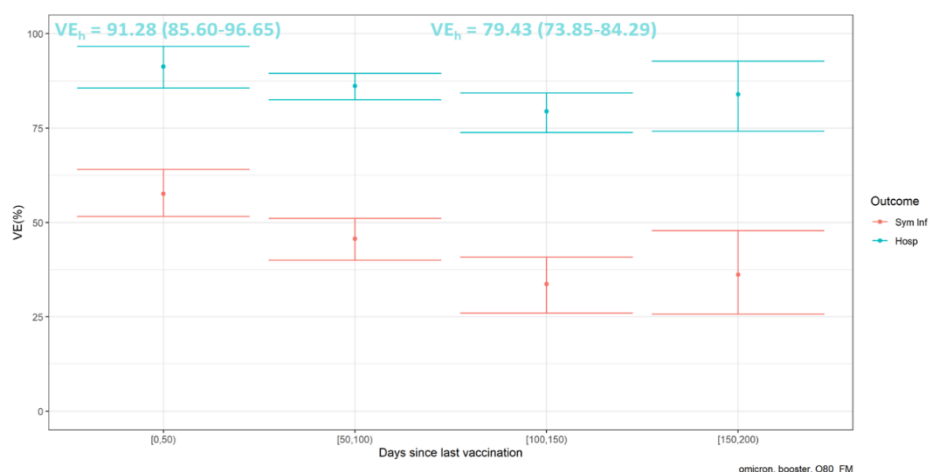
2.1 VE contre l'infection symptomatique, l'hospitalisation et l'admission en soins intensifs causées par le variant Omicron, en fonction du nombre de jours écoulés depuis le dernier rappel (0 à 200 jours) pour l'ensemble de la population adulte



Profil des patients hospitalisés **100-150 jours après la vaccination** (N = 5.681)

- Âge médian de 77 ans
- 80 % des personnes hospitalisées sont âgées de plus de 60 ans
- Le nombre médian de comorbidités est de 2
- Profils vaccinaux mixtes et non mixtes. La majorité a reçu 3 doses de vaccin

2.2 VE contre les infections symptomatiques et les hospitalisations causées par le variant Omicron, en fonction du nombre de jours écoulés depuis le dernier rappel (0 à 200 jours) pour la population âgée de 80 ans et plus



La VE de la vaccination de rappel contre l'infection symptomatique par Omicron diminue rapidement avec le temps (< 50 % après 50 jours).

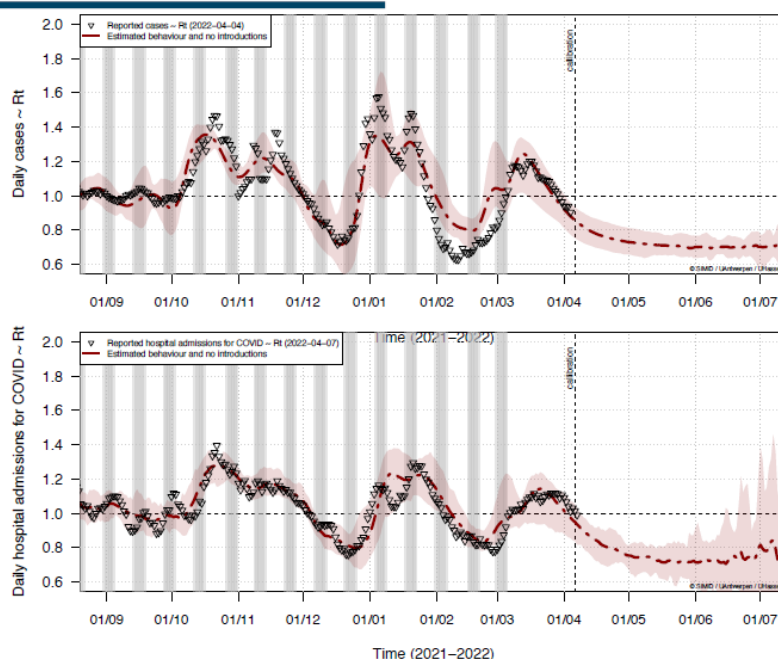
La VE de la dose de rappel contre l'hospitalisation diminue, mais reste supérieure à $\pm 80 \%$ 100 à 150 jours après la dernière vaccination.

3 Données de modélisation mathématique belge (consortium SIMID, présentation NITAG 11/04/2022)

Reproduction number (R_t)



cfr. Daily cases and hospital admissions for COVID-19



Au moins jusqu'à la mi-juillet, le modèle ne montre pas de problème de capacité si nos hypothèses se vérifient :

- le retrait, selon le calendrier, des vaccins déjà administrés
- fréquences globales de contact par âge pour les personnes âgées fragiles dans les collectivités

Ce qui se passera jusqu'en novembre-décembre, ou lorsqu'un nouveau VOC apparaîtra, devra être estimé à une date ultérieure.

4 La FDA autorise une deuxième dose de rappel pour les personnes âgées et immunodéprimées (29 mars 2022)

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-second-booster-dose-two-covid-19-vaccines-older-and>

“The Food and Drug Administration (FDA) amended the emergency use authorizations as follows:

- ***A second booster dose of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine or Moderna COVID-19 Vaccine may be administered to individuals 50 years of age and older at least 4 months after receipt of a first booster dose of any authorized or approved COVID-19 vaccine.***
- *A second booster dose of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine may be administered to individuals 12 years of age and older with certain kinds of immunocompromise at least 4 months after receipt of a first booster dose of any authorized or approved COVID-19 vaccine. These are people who have undergone solid organ transplantation, or who are living with conditions that are considered to have an equivalent level of immunocompromise.*
- *A second booster dose of the Moderna COVID-19 Vaccine may be administered at least 4 months after the first booster dose of any authorized or approved COVID-19 vaccine to individuals 18 years of age and older with the same certain kinds of immunocompromise.*

Information to Support Authorization of a Second COVID-19 Booster Dose

The FDA has determined that the known and potential benefits of a second COVID-19 vaccine booster dose with either of these vaccines outweigh their known and potential risks in these populations. The evidence considered for authorization of a second booster dose following primary vaccination and first booster dose included safety and immune response information provided to the agency as well as additional information on effectiveness submitted by the companies.

A summary of safety surveillance data provided to the FDA by the Ministry of Health of Israel on the administration of approximately 700,000 fourth (second booster) doses of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine given at least 4 months after the third dose in adults 18 years of age and older (approximately 600,000 of whom were 60 years of age or older) revealed no new safety concerns.

The safety of Moderna COVID-19 Vaccine, when administered as a second booster dose, is informed by experience with the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine and safety information reported from an independently conducted study in which the Moderna COVID-19 Vaccine was administered as a second booster dose to 120 participants 18 years of age and older who had received a two-dose primary series and a first booster dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine at least 4 months prior. No new safety concerns were reported during up to three weeks of follow up after the second booster dose.

Immunogenicity data from an ongoing, open-label, non-randomized clinical study in healthcare workers at a single center in Israel were reported in a publication provided to the FDA. In this study, individuals 18 years of age and older who had received primary vaccination and a first booster dose with Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine were administered a second booster dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine (154 individuals) or Moderna COVID-19 Vaccine (120 individuals) at least four months after the first booster dose. Among these individuals, increases in neutralizing antibody levels against SARS-CoV-2 virus, including Delta and

Omicron variants were reported two weeks after the second booster as compared to 5 months after the first booster dose."

FDA authorized a second booster for people 50 years of age and older. The second booster may be administered to these individuals. Conclusion were taken mainly based on Israelian data².

This position is actually challenged by ACIP

<https://www.cnbc.com/2022/04/21/cdc-panel-skeptical-of-fourth-covid-shots-for-broader-population-says-us-needs-clear-vaccine-strategy.html>

" Long criticized the CDC for clearing fourth shots for older adults without consulting the committee, saying the decision has created public confusion and could lead to booster fatigue. She said having a full public discussion in the committee about vaccine recommendations would help restore public trust. "

5 Déclaration conjointe de l'EMA et de l'ECDC (6 avril 2022)

[COVID-19: Joint statement from ECDC and EMA on the administration of a fourth dose of mRNA vaccines \(europa.eu\)](https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/news/news/2022/04/covid-19-joint-statement-from-ecdc-and-ema-on-the-administration-of-a-fourth-dose-of-mrna-vaccines)

“This statement is based on the currently available scientific evidence and, as such, is preliminary and may be subject to change as more data become available. This statement should not be interpreted as a regulatory decision in terms of changes to the product information. National recommendations regarding COVID-19 vaccines policies are made by National Immunisation Technical Advisory Groups.

Administration of a fourth dose of mRNA vaccines to immunocompromised individuals whose immune system may have mounted a suboptimal response to earlier vaccination is already recommended and should be part of current vaccination campaigns. There are currently no data on immunogenicity, safety or effectiveness of additional further doses in this population. Additionally, in severely immunocompromised subjects, passive immunisation with monoclonal antibodies should be considered as an additional shield to protect against infection and disease.

The main source of empirical evidence on the potential public health impact of a fourth dose of mRNA vaccines as a second booster in immunocompetent individuals comes from data from Israel. These data indicate that a fourth dose of an mRNA vaccine given to immunocompetent individuals at least 4 months after the third dose is able to restore humoral immunity to the level seen after the third dose without raising any new safety concerns. Immunogenicity data are available for a follow-up period of 3 weeks. No longer-term data are available on the duration of the achieved antibody levels however available data indicate that protection against Omicron infection may wane at a similar rate to that observed following the receipt of a third dose. Only preliminary data from Israel with respect to vaccine effectiveness against severe disease following a fourth dose are currently available.

There are currently no data with respect to a second booster dose of an mRNA vaccines in people who have received a primary series with another type of vaccine, e.g. a viral vector vaccine.

Although data on the rate of waning protection among the very elderly (adults above 80 years of age) following the first booster dose are still limited, due to the fragility of this population, the lower immune response to vaccination and the higher risk of severe COVID-19 a second booster could be administered. Data on safety and efficacy are only available for a fourth dose administered at least 4 months after a third dose, and this interval, together with local epidemiological data, should be taken into account when deciding on vaccination strategies.

In the context of continued high SARS-CoV-2 incidence, rates of severe outcomes and deaths remain low. For immunocompetent individuals between 60 and 80 years of age, there are currently no clear epidemiological signals from the European region of substantial waning of vaccine protection against severe COVID-19. Therefore there is no indication of an imminent need for a second booster dose in this population. However, continued close epidemiological and vaccine effectiveness monitoring is essential in order to rapidly detect signals indicating the emergence of an increasing risk of severe COVID-19 among vaccinated individuals. If such signals emerge, a fourth dose may be considered for adults between the ages of 60 and 80 years. Furthermore, local data on the epidemiological profile of severe COVID-19 cases may warrant a tailored use of a second booster dose in population groups identified as being at particular risk. If made available, vaccines adapted to better match recently circulating variants would be in principle preferable for additional boosters.

For immunocompetent individuals below 60 years of age, the administration of a second booster dose is not supported by the available data on continued level of vaccine protection against severe disease or death.

While seasonality is not yet established for SARS-COV-2, it is known that respiratory viruses tend to spread more consistently during the cold season. Therefore, plans for catch-up and re-vaccination campaigns should take this into account. In addition, in view of the possibility of new variants of concern (VOCs) emerging rapidly, the need to increase immunological breadth from available vaccines is a priority warranting the investigation of updated vaccine composition. However, it is still unclear when data on such updated vaccines will be available for a possible approval during the summer. Depending on whether waning protection against severe outcomes is observed in the coming months and on the evolving epidemiological situation, additional booster doses in anticipation of future waves or in advance of the next autumn/winter season may be needed in some or all age groups. Such additional doses will be of greatest value if administered closer to expected periods of increased viral circulation.

It must also be emphasized that, based on current evidence from longitudinal studies, routine surveillance and observational vaccine effectiveness studies, a primary course of vaccination remains the most efficient way to limit the disease burden and impact of COVID-19. COVID-19 vaccines continue to be very protective against severe disease, hospitalisation and death after completion of primary series and administration of the first booster dose. With vaccine uptake stagnating and in view of the significant variation in uptake across countries (only 63.5% of subjects aged 18 years and above in EU/EEA countries had received the first booster as of the end of March 2022), additional efforts are needed to increase vaccination uptake with a focus on the first booster dose as a public health priority.

ECDC and EMA will continue to closely follow vaccine effectiveness and epidemiological data, along with the progress in the development of adapted vaccines and will update advice accordingly. In addition, as more data are generated and submitted by marketing authorisation holders, these data may be reflected in the relevant product information where applicable.”

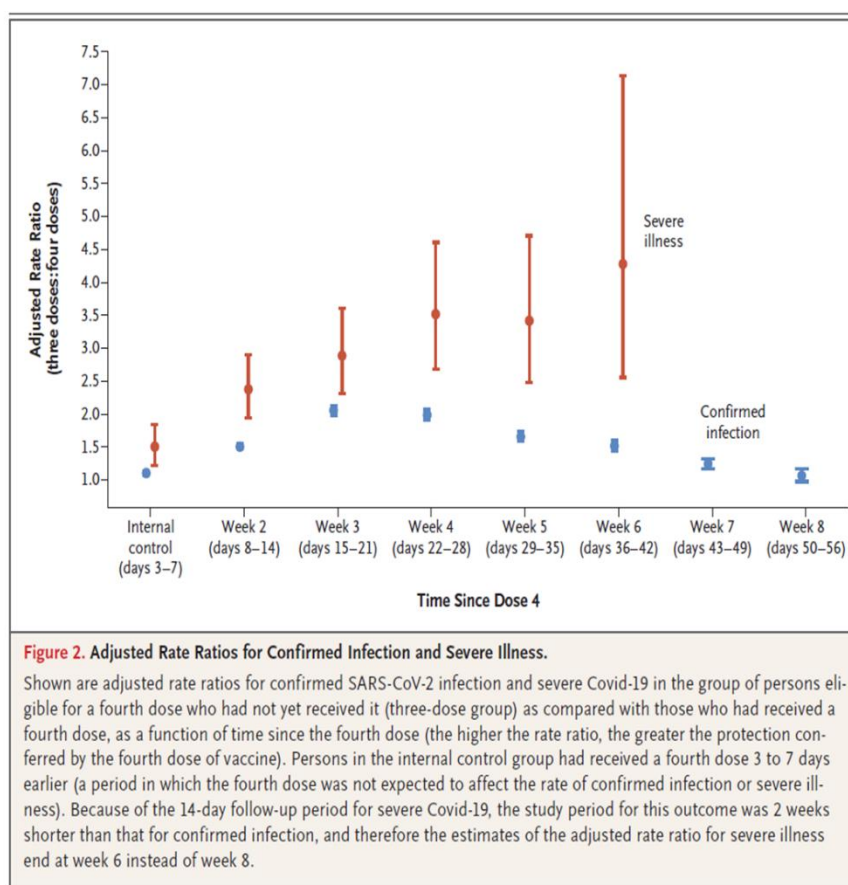
At this moment and according to the limited available data, EMA and ECDC:

- Do not support the administration of a second booster in the general immunocompetent population below 60 years of age;
- Found no indication of an imminent need for a second booster dose for immunocompetent individuals between 60 and 80 years of age, there are currently no clear epidemiological signals from the European region of substantial waning of vaccine protection against severe COVID-19;
- Stated that a second booster could be administered among the very elderly (adults above 80 years of age), however local epidemiological should be taken into account.

6 Immunogénicité, efficacité et sécurité du deuxième rappel (publications internationales et *preprints*).

Les résultats préliminaires montrent qu'une quatrième dose de vaccin à ARNm est immunogène, sûre et quelque peu efficace (principalement contre la maladie symptomatique). Une comparaison de la réponse initiale à la quatrième dose avec la réponse maximale à une troisième dose n'a pas montré de différences substantielles dans la réponse humorale ou dans les niveaux d'anticorps neutralisants spécifiques d'Omicron. Avec les données précédentes montrant la supériorité d'une troisième dose par rapport à une deuxième dose, ces résultats suggèrent que l'immunogénicité maximale des vaccins à ARNm est atteinte après trois doses et que les niveaux d'anticorps peuvent être restaurés par une quatrième dose (Regev-Yochay et al, 2022).

Une étude israélienne de Bar-on et al., publiée le 5 avril 2022, a utilisé la base de données du ministère israélien de la Santé et extrait des données sur 1.252.331 personnes âgées de 60 ans ou plus et éligibles pour la quatrième dose pendant une période où le variant B.1.1.529 (Omicron) du SRAS-CoV-2 était prédominante (du 10 janvier au 2 mars 2022). Pour les personnes dans la quatrième semaine après la réception de la quatrième dose, le taux ajusté de maladie grave était inférieur d'un facteur de 3,5 (IC 95 %, 2,7 à 4,6) à celui du groupe ayant reçu trois doses et était inférieur d'un facteur de 2,3 (IC 95 %, 1,7 à 3,3) à celui du groupe témoin interne. La maladie grave a continué de se manifester à des taux plus faibles dans les groupes recevant quatre doses que dans les groupes témoins au cours des dernières semaines après la réception de la quatrième dose. Aucun signe de déclin n'était évident à la sixième semaine après la réception de la quatrième dose (Bar-On et al., 2022). Cependant, le CSS note de larges intervalles de confiance pour les maladies graves et un temps d'évaluation très court. Après 6 semaines, la différence de taux ajustée par rapport au groupe ayant reçu trois doses était de 4,9 (IC, 2,6-7,1).



Une étude rétrospective menée par Arbel et al. a porté sur le second vaccin de rappel et la mortalité due à la Covid-19 chez 563.465 adultes âgés de 60 à 100 ans (Israël). Au cours de l'étude, le décès dû à la Covid-19 est survenu chez 92 des personnes ayant reçu le deuxième rappel et chez 232 participants du groupe ayant reçu le premier rappel. Le rapport de risque ajusté pour le décès dû à la Covid-19 dans le groupe ayant reçu la deuxième injection de rappel par rapport au groupe ayant reçu la première injection de rappel était de 0,22 (IC 95 % : 0,17-0,28). Dans le modèle de régression de Cox, le groupe d'âge plus élevé, le sexe masculin, le fait d'être juif ultra-orthodoxe, l'insuffisance cardiaque chronique, la maladie pulmonaire obstructive chronique et le diabète étaient des variables confusionnelles qui avaient une association significative avec le décès dû à la Covid-19 :

Variable	Hazard Ratio for Death Due to Covid-19 (95% CI)
Second booster received	0.22 (0.17-0.28)
Age group	
60-69	Reference
70-79	2.24 (1.51-3.34)
≥ 80	9.95 (6.93-14.28)
Male sex	1.59 (1.26-1.99)
Population sector	
General Jewish	Reference
Ultra-Orthodox Jewish	1.61 (1.00-2.59)
BMI	0.96 (0.94-0.98)
Chronic Heart Failure	4.11 (3.22-5.25)
Chronic obstructive pulmonary disease	1.82 (1.35-2.43)
Diabetes	2.06 (1.64-2.58)
History of stroke	1.84 (1.44-2.37)

- Les données après un deuxième rappel sont encore limitées.
- L'efficacité dans la prévention de l'infection est observée pendant quelques semaines après l'administration de la quatrième dose mais diminue rapidement avec le temps. Les premières données en provenance d'Israël indiquent que le risque d'infection sévère et/ou de décès dû à la COVID-19 est diminué jusqu'à 10 semaines après l'administration d'une quatrième dose par rapport aux personnes ne recevant que la troisième dose.
- La durée maximale de cette protection n'est pas encore connue en raison de la courte durée du suivi dans les études disponibles.
- Malgré la taille relativement réduite de la base de données sur la sécurité, aucun problème majeur de sécurité n'est apparu après l'administration de la deuxième dose de rappel.

7 Sécurité du deuxième rappel et des doses répétées (EMA/ECDC, 06/04/2022)

A ce stade de la surveillance des effets secondaires post-vaccinaux, il **n'y a pas de problème de sécurité supplémentaire lié à l'administration d'une seconde injection de rappel.**

- Comme pour tout allergène, l'injection répétée comporte un risque (faible) d'induire une allergie. Ceci est vrai pour tous les allergènes (médicaments, venins, etc.).
- Au stade actuel de nos connaissances, il n'existe aucun exemple de système immunitaire "surchargé" par un trop grand nombre de doses répétées de vaccins.

Ces deux affirmations (communication personnelle du Prof. Antoine Froidure, BelSACI - 55024973C) sont des risques théoriques possibles mais il n'existe aucune preuve scientifique dans le contexte réel de la vaccination COVID-19 et des autres campagnes de vaccination.

V REFERENCES

- Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel [published online ahead of print, 2022 Apr 5]. N Engl J Med. 2022;10.1056/NEJMoa2201570. doi:10.1056/NEJMoa2201570.
- CDC/VRBPAC – COVID-19 Vaccine Effectiveness in Children and Adults. 06/04/2022. <https://www.fda.gov/media/157475/download>
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-second-booster-dose-two-covid-19-vaccines-older-and>
- Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, et al. Duration of protection of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 Omicron infection in Qatar. medRxiv 2022:2022.02.07.22270568. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2022/02/08/2022.02.07.22270568.full.pdf>.
- ECDC/EMA - COVID-19: Joint statement from ECDC and EMA on the administration of a fourth dose of mRNA vaccines. EMA/204784/2022. 06/04/2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-issue-advice-fourth-doses-mrna-covid-19-vaccines>
- Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, et al. 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. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:255-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35176007>.
- 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 2022:2022.02.15.22270948. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35297591>
- Ronen Arbel, Ruslan Sergienko, Michael Friger et al. Second Booster Vaccine and Covid-19 Mortality in Adults 60 to 100 Years Old, 24 March 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1478439/v1] [Second Booster Vaccine and Covid-19 Mortality in Adults 60 to 100 Years Old | Research Square](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1478439/v1)
- Stowe, J., Andrews, N., Kirsebom, F., Ramsay, M., & Bernal, J. L. (2022). Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron and Delta hospitalisation: test negative case-control study. medRxiv, 2022-04.
- Tartof S. Y., Slezak J. M. et al. Durability of BNT162b2 vaccine against hospital and emergency department admissions due to the omicron and delta variants in a large health system in the USA: a test-negative case–control study. The Lancet Respiratory Medicine, 2022, ISSN 2213-2600, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00101-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00101-1).
- Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. Nat Med 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35189624>.

VI COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : [Qui sommes-nous](#)).

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Le présent rapport consultatif a été rédigé sur la base des discussions et des conclusions de la réunion du NITAG du 11 avril 2022. Les experts suivants ont participé à la réunion du NITAG et ont approuvé les conclusions ou envoyé leur approbation par courrier le 22 avril 2022. La réunion du NITAG était présidée par **Yves VAN LAETHEM** ; le secrétariat scientifique était assuré par Veerle MERTENS, Fabrice PETERS et Jean-Jacques DUBOIS.

BEUTELS Philippe	Économie de la santé	UAntwerpen
BOIY Tine	Pédiatrie	UZA
BRASSEUR Daniel	Pédiatrie	CEPI
CALLENS Steven	Infectiologie, Médecine interne	UZ Gent
CARILLO Paloma	Médecine générale, vaccination	ONE
CORNELISSEN Laura	Épidémiologie, Obstétrique, Gynécologie	Sciensano
DE LOOF Geert	Médecine générale	CBIP
DOGNE Jean- Michel	Pharmacovigilance	UNamur, EMA
DONDERS Gilbert	Gynécologie	UZA / RZ Tienen
FLAMAING Johan	Gériatrie	UZ Leuven
FRERE Julie	Pédiatrie, Infectiologie	CHU de Liège
GOVAERTS Frans	Médecine générale, Prévention et promotion de la santé	Domus Medica
HULSTAERT Frank	Épidémiologie, économie de la santé	KCE
LEROUX-ROELS Isabel	Vaccinologie, Prévention des infections, Microbiologie	UZ Gent
MAERTENS Kristen	Vaccinologie	UAntwerpen
MICHIELS Barbara	Médecine générale	UAntwerpen
PELEMAN Renaat	Infectiologie, Vaccinologie	UZ Gent
ROSSI Camelia	Infectiologie, médecine interne	CHU Ambroise Paré
SWENNEN Béatrice	Épidémiologie, Vaccinologie	ULB
VAN DAMME Pierre	Épidémiologie, Vaccinologie	UAntwerpen
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, Vaccinologie, Médecine des voyages, VIH	CHU Saint-Pierre, ULB
VEKEMAN Veerle	Médecine générale	Kind en Gezin

Les experts ou administrations suivants ont été entendus mais n'ont pas participé à l'approbation finale de l'avis.

DAEMS Joël	Direction Drogues	RIZIV-INAMI
JESPERS Vicky	Expert KCE, chercheur en maladies infectieuses translationnelles	KCE
MAHIEU Romain	Médecine générale	CCC-GGC, Direction de la santé
STOUTEN Veerle	Épidémiologie des maladies infectieuses	Sciensano
THEETEN Heidi	Vaccinologie	VAZG
TOP Geert	Programme de vaccination des gestionnaires	VAZG
WILLEM Lander	Épidémiologie, Économie de la santé, Dynamique de transmission	Consortium SIMID
WUILLAUME Françoise	La vigilance en matière de vaccins	AFMPS-FAGG

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 30 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.fgov.be.

www.css-hgr.be



Cette publication ne peut être vendue.



service public fédéral
SANTÉ PUBLIQUE
SÉCURITÉ DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT