

Présidente : Dr Thérèse STAUB

Service National des Maladies Infectieuses

Vice-présidente : Dr Isabel de la FUENTE GARCIA

Expert permanent en infectiologie pédiatrique

Secrétaire : Dr Françoise BERTHET

Direction de la Santé,
Directeur adjoint

Membres :

Dr Armand BIVER

Société Luxembourgeoise de
Pédiatrie

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 Silvana MASI

Direction de la Santé,
Division de la Médecine
scolaire et de la santé des
enfants et adolescents

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

Recommandations pour une dose de vaccin SARS-CoV-2 de rappel après une primovaccination

Le CSMI recommande une dose de rappel après primo-vaccination complète aux personnes âgées de 65 ans et plus, quel que soit leur lieu de résidence (structure d'hébergement ou domicile), afin de maintenir à un niveau élevé la protection vaccinale que ces personnes ont acquise contre l'infection, les formes sévères de la maladie et les décès.

Pour les professionnels de la santé, le CSMI considère qu'un rappel vaccinal peut être offert afin de réduire le risque de transmission aux personnes vulnérables et de limiter le risque de pénurie de personnel soignant.

Le rappel est administré au moins 6 mois après une primovaccination complète, c'est-à-dire au moins 6 mois après la dernière dose du schéma vaccinal initial. Le produit vaccinal utilisé pour le rappel est un vaccin à ARNm, quel que soit le vaccin administré en primovaccination :

- Soit Comirnaty, 30 ug (dose entière)
- Soit Spikevax, 50 ug (demi-dose)

Lorsqu'un vaccin à ARNm a été utilisé pour la primovaccination, le même produit est utilisé pour le rappel.

A ce stade et en l'absence de bénéfice démontré d'un rappel vaccinal dans la population générale, le CSMI ne recommande pas de rappel vaccinal pour les personnes de moins de 65 ans, ni pour les personnes vulnérables en raison d'un état de santé préexistant.

Pour les personnes immunodéprimées, les personnes ayant bénéficié d'une greffe d'organe et les personnes sous dialyse rénale, la primovaccination inclut une dose additionnelle (schéma à 0, 4 et 12 semaines, voir à ce sujet la recommandation du 2 juillet 2021), mais un rappel n'est pas indiqué.

Contexte

Le 7 septembre 2021, le Conseil supérieur des maladies infectieuses a émis une recommandation de dose additionnelle de vaccin, au moins 6 mois après primovaccination complète, pour les personnes âgées de 75 ans et plus ainsi que pour les personnes vivant en structure d'hébergement pour personnes âgées. Depuis la publication de cette recommandation, l'Agence européenne du médicament a autorisé l'utilisation des deux vaccins à ARNm Comirnaty et Spikevax en doses de rappel. Plusieurs instances ont recommandé d'administrer un rappel après primovaccination à des groupes de personnes spécifiques, en raison de leur risque individuel ou de leur risque d'exposition ou pour des motifs de santé publique. Selon les pays, les catégories de personnes visées par ces recommandations peuvent être les personnes âgées, les professionnels de la santé, les personnes vulnérables à risque de forme sévère, entre autres.

Le CSMI a décidé de mettre à jour ses recommandations du 7 septembre à la lumière des nouveaux éléments et des données disponibles.

Taux de vaccination au Luxembourg

En date du 3 novembre 2021, 76.5% de la population résidente luxembourgeoise a reçu 2 doses de vaccin ou une vaccination complète. Le taux de vaccination complète est de 88.9% chez les personnes âgées de 80 ans et plus, de 86.2% dans la tranche d'âge de 70-79 ans, de 86.3% dans la tranche d'âge de 60-69 ans et de 84.4% dans la tranche d'âge de 50-59 ans.

Parmi les résidents en structures d'hébergement pour personnes âgées (données au 03/11/21), 93.1% des personnes ont reçu une vaccination complète. Parmi les professionnels de la santé en général, le taux de vaccination complète est de 82.7%% (données au 03/11/2021).

Environ 25.000 personnes ont bénéficié à cette date d'une dose complémentaire à leur schéma vaccinal initial ; il peut s'agir de :

- Primovaccination selon un schéma à 3 doses (0, 4 et 28 semaines) pour les personnes immunodéprimées, les personnes ayant bénéficié d'une greffe d'organe ou les personnes dialysées, selon les recommandations du 2 juillet 2021
- Rappel vaccinal chez les personnes âgées de 75 ans et plus, conformément aux recommandations du 7 octobre dernier
- Optimisation de la vaccination après COVID-19 Vaccine Janssen, selon les recommandations du 14 octobre 2021

La réponse immunitaire et la protection contre le SARS-CoV2

Tant l'infection naturelle que la vaccination provoquent une réponse immunitaire mesurable par des anticorps de type IgG, IgM, IgA, mais aussi des anticorps de type neutralisant, une activation des lymphocytes CD4 et CD8, des cellules mémoires et, plus récemment montré, une activation durable des centres germinatifs et donc une capacité à répondre rapidement à une infection chez des vaccinés¹. Les anticorps neutralisants circulants permettent de neutraliser rapidement le virus qui est alors incapable de produire une infection de différents tissus et cellules. Ces anticorps augmentent entre 3 et 5 semaines après une infection naturelle et leur taux est d'autant plus élevé que l'infection a été sévère. Les anticorps neutralisants diminuent assez rapidement dans le sang avec une demi-vie d'environ 90 jours. Néanmoins, même un taux faible (3% du taux d'un sérum convalescent) qui ne permet pas de bloquer l'entrée du virus et sa réplication précoce, permet de limiter la dissémination virale et donc l'infection sévère².

Dans tous les cas, le taux d'anticorps circulant n'est pas prédictif de l'immunité mémoire T-médiée. Les tests sérologiques de dosage des anticorps anti-SARS-CoV-2 ne reflètent donc pas la richesse et la durabilité de la mémoire immunitaire au SARS-CoV2 et donc de la protection contre les infections cliniquement significatives³.

Des études d'effectivité vaccinale (l'effectivité étant l'efficacité sur le terrain, dans les conditions de la vie courante), voire d'impact vaccinal, ont montré une excellente efficacité des vaccins, en particulier des vaccins à ARNm chez les personnes âgées, y compris celles séjournant en structure d'hébergement pour personnes âgées. L'effectivité d'une seule dose de vaccin pour prévenir les hospitalisations due à la COVID-19 a été mesurée en Ecosse pour les personnes de ≥80 ans, elle était maximale à 28-34 jours après la première dose : 81%, 95% CI 65 to 90⁴.

Une large étude israélienne portant sur plus d'un million de personnes à 90% vaccinées avec 2 doses a montré une effectivité de 96 à 97% sur tous les objectifs cliniques (formes graves de la maladie, hospitalisation et décès) et de 83% à 88% sur l'infection asymptomatique (voir tableau). L'étude incluait des cas de variant alpha⁵.

Plusieurs études ont analysé les taux d'anticorps chez les personnes en structure d'hébergement pour personnes âgées. Elles montrent toutes un taux plus élevé chez les personnes avec une infection préalable. Chez les résidents sans antécédent d'infection, le taux d'anticorps peut être bas après une, voire 2 doses⁶. Ceci est également observé au Luxembourg, lors du testing sérologique réalisé par le Laboratoire National de Santé (LNS) et dans le cadre du Large Scale Testing (LST) : la proportion des personnes dans des structures d'hébergement qui n'ont pas connu de cluster important avec de nombreux infectés ont des taux d'anticorps plus fréquemment indétectables ou bas (données non publiées). On ne sait néanmoins pas à l'heure actuelle si cela signifie une protection moindre contre l'infection, en particulier sévère.

Le système immunitaire est un élément essentiel tant pour la réponse aux infections que pour la réponse à la vaccination. Les personnes qui présentent un déficit immunitaire sont plus fragiles face à l'infection et répondent moins bien à la vaccination. Outre les déficits congénitaux ou acquis, il existe un phénomène naturel de vieillissement du système immunitaire qui amène une susceptibilité plus grande aux infections, de même qu'une réponse moins bonne aux vaccins en général avec l'âge, c'est l'immunosénescence⁷.

Les données luxembourgeoises d'effectivité vaccinale sur la population âgée de 70 ans et plus complètement vaccinée sont rassurantes : 85% contre les infections, 99% contre les hospitalisations et 92 % contre les décès associés au SARS-CoV-2. Il y a donc presque neuf fois moins de risque d'être infecté et dix fois moins d'hospitalisations pour COVID-19 chez les personnes complètement vaccinées de 70 ans et plus. Une protection similaire est observée chez les résidents du même âge des structures d'hébergement pour personnes âgées, avec une réduction des infections de 90%, des hospitalisations de 98% et des décès de 96%, après la deuxième dose. Ces données ne disposent cependant que d'un recul limité (max 5 mois après la 2^{ème} dose) et concernent une période dominée par le variant alpha.⁸

Une étude multicentrique européenne confirme que l'effectivité vaccinale contre les formes respiratoires sévères est élevée – de l'ordre de 90% chez les personnes âgées de 65 ans et plus et de 75% chez les personnes âgées de 80 ans et plus - après vaccination complète⁹.

Des études observationnelles ont montré une diminution de l'efficacité des vaccins contre l'infection à SARS-CoV-2 avec le temps. Une perte d'efficacité a été décrite dans des études cliniques et une perte d'efficacité a été documentée au niveau populationnel comme en Israël ou au Qatar après une primovaccination par un vaccin à ARN messager, en particulier dans les tranches d'âge les plus élevées (>65 ans) et chez les personnes immunodéprimées. Ces données ont conduit plusieurs pays

à recommander l'administration d'une dose additionnelle de vaccin 6 mois après la seconde dose dans les populations les plus fragiles.^{10, 11}

L'impact de la vaccination contre la transmission

Plusieurs études ont démontré que les vaccins contre la COVID-19 réduisaient la transmission du SARS-CoV-2 de l'ordre de 50 à 60%, y compris au sein de communautés de personnes âgées. Ces études ont été menées alors que le variant alpha était prédominant ; l'effectivité vaccinale contre la transmission du variant delta pourrait être inférieure. Cependant, il a été démontré que la charge virale des personnes infectées décroît plus rapidement si elles ont bénéficié d'un schéma vaccinal complet.¹² L'effet d'un rappel vaccinal sur la transmission du SARS-CoV-2 n'est à ce jour pas connu.

Les variants préoccupants (variant 'of concern', VOC)

Le variant delta représente le variant dominant ces dernières 10 semaines, responsable de 100% des infections pour lesquelles un échantillon a été séquencé (données Revilux - LNS).

Des données européennes de surveillance des infections dans les structures d'hébergement pour personnes âgées tant chez le personnel que les résidents, ont montré un taux d'attaque d'infection par le variant delta plus important que par les autres variants, sans que cela soit significativement différent pour le taux d'attaque d'hospitalisation chez les résidents (cependant avec de très petits nombres)¹³. Le taux d'attaque d'infections par les autres variants est également significativement plus élevé pour les résidents que pour le personnel.

De la même manière, une étude observationnelle américaine récente a observé une protection vaccinale moindre contre l'infection (symptomatique ou non) chez les résidents des maisons de soins, dans la période avec variant delta comparé à la période précédente. L'effectivité du vaccin contre l'infection est mesurée à 53% versus 75% pendant les périodes respectivement avec et sans variant delta. Cela implique une circulation et donc une transmission plus grande du virus. Néanmoins, ces études observationnelles ne permettent pas de savoir si l'augmentation des infections est liée à une immunité qui diminue, à une plus grande contagiosité du variant delta ou encore à une réduction des mesures barrières chez les vaccinés¹⁴. En outre, jusqu'à présent l'effectivité vaccinale en ce qui concerne la prévention des hospitalisations due aux infections à SARS-CoV2 delta n'est pas diminuée comme le montre une étude sur la population de New York, y compris chez les plus de 65 ans¹⁵.

Des cas d'infections survenues chez des professionnels de santé ont été décrits après une vaccination avec un vaccin à ARN messager. Le nombre de ces infections a augmenté lors de la diffusion du variant B.1.617.2 (delta). En Californie, l'efficacité vaccinale est passée de plus de 90 % à 65 % après l'apparition du variant B.1.617.2 chez les professionnels de santé. Une étude finlandaise récente a montré que l'efficacité pour prévenir les hospitalisations chez le personnel de santé jusqu'au 26 octobre 2021 n'a quant à elle pas diminué et reste supérieure à 88% quel que soit le vaccin.¹⁶

Sécurité et efficacité d'une troisième dose de vaccin

L'administration d'une troisième dose de vaccin a encore été peu étudiée. Les données dont on dispose montrent qu'elle est efficace pour augmenter le taux d'anticorps, en particulier chez les personnes immunodéprimées¹⁷. Aucun effet secondaire particulier n'a été rapporté dans les études, la réactivité semblant plutôt moindre, mais il n'y a pas d'étude spécifique à ce sujet. Dans une étude avec le vaccin Vaxzevria chez des personnes de 18 à 55 ans, l'administration d'une troisième dose permet d'augmenter le taux d'anticorps y compris le taux d'anticorps neutralisant contre les variants

alpha, beta et delta, mais à 28 jours après la vaccination, il n’y a pas de différence d’immunité cellulaire entre deuxième et troisième dose¹⁸.

Des études portant sur l’immunogénicité et la tolérance de schémas vaccinaux mixtes, dont le rappel est effectué avec un produit vaccinal différent du produit utilisé pour la primovaccination, montrent que les schémas utilisant un vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax) après un vaccin à vecteur viral (Vaxzevria) sont plus immunogènes que les schémas homologues à vecteur viral.¹⁹

Cependant, il n’existe pas d’évidence scientifique permettant d’affirmer qu’une dose de rappel offre un rapport bénéfice/risque favorable dans la population générale.²⁰

La vaccination des professionnels de la santé au contact avec les patients

Au Luxembourg, les professionnels de la santé quel que soit leur âge ont été invités à se faire vacciner lors de la première phase en même temps que les résidents des établissements de séjour pour personnes âgées ou dépendantes. Certains ont été vaccinés en décembre 2020 ou en janvier 2021 et ont donc reçu leur deuxième dose en janvier ou février 2021 (dans le cas d’une vaccination par Comirnaty), et ont donc été vaccinés il y a 10 mois.

Au sein de la population en bonne santé, ces professionnels sont donc les premiers à être exposés au risque de perte progressive de leur immunité vaccinale. Or, les professionnels de la santé sont exposés de par leur activité à un nombre important de contacts, certaines de ces personnes contact étant fragiles ou immunodéprimées. En cas d’infection chez des professionnels de santé, la transmission du SARS-CoV-2 à des personnes fragiles est possible, comme cela a été observé lors de clusters survenus dans des structures de santé.^{21, 22}

Par ailleurs, si un nombre important de cas survenait parmi le personnel des structures de santé, cela entraînerait un absentéisme important pouvant fragiliser ces structures de santé, interrompre la continuité des soins et entraver la prise en charge des patients.

Bien qu’aucune étude n’ait démontré que l’administration d’un rappel aux professionnels de la santé réduise significativement le risque de survenue de clusters dans les structures de santé, en raison de la diminution de l’efficacité des vaccins avec le temps et sur le variant B.1.617.2 (delta) qui est devenu prédominant au Luxembourg, certaines instances recommandent d’effectuer un rappel de vaccin à ARN messager (Comirnaty ou Spikevax) chez tous les professionnels de la santé, à partir de 6 mois après la deuxième dose d’un vaccin à ARN messager ou 4 mois après la deuxième dose de Vaxzevria de AstraZeneca.

Recommandations pour un rappel vaccinal émises par d’autres instances

La Commission européenne, sur l’avis de l’*European Medicine Agency* (EMA) a délivré le 5 octobre 2021 une variation à l’autorisation de mise sur le marché conditionnelle portant sur l’administration d’une dose de rappel (3^{ème} dose) de Comirnaty, injectée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la seconde dose, chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Le 29 octobre, une variation similaire a été approuvée pour le vaccin Spikevax (pour ce dernier vaccin, le rappel se limite à une demi-dose).

Aux USA, la *Food and Drug Administration* (FDA) a également élargi les indications reprises dans l’autorisation d’urgence à l’administration d’une dose de rappel chez l’adulte, au moins 6 mois après primovaccination, pour Comirnaty (22/09/2021) et pour Spikevax (20/10/2021).

L’*Organisation Mondiale de la Santé* ne s’est pas prononcée en faveur d’une troisième dose de vaccin. Outre le manque actuel de données et l’excellente protection contre les hospitalisations et la

mortalité que confère une vaccination dans le schéma actuel, l'OMS insiste pour que la priorité vaccinale soit donnée aux primovaccinations des soignants et des personnes vulnérables partout dans le monde et que l'administration d'une troisième dose ne doit pas se faire au détriment de cet objectif.

L'*European Center for Disease Control* (ECDC) insiste sur le fait que les vaccins sont extrêmement efficaces et qu'il n'y a pas de besoin urgent d'administrer une dose de rappel à la population générale. Une dose additionnelle devrait être considérée pour les personnes immunodéprimées. En tous les cas, il ne faut pas que des politiques d'administration d'une dose additionnelle en Europe induisent des limitations de stocks de vaccins compromettant la primovaccination des population éligibles dans le monde²³.

*Joint Committee on Vaccination and Immunisation (UK)*²⁴

Un booster vaccinal est indiqué, au moins 6 mois après primovaccination complète, pour les catégories de personnes suivantes : personnes hébergées dans des structures pour personnes âgées, tous les adultes de plus de 50 ans, travailleurs de première ligne dans le secteur des soins de santé et du social, toutes les personnes âgées de 16-49 ans dont l'état de santé les prédispose à une forme sévère de COVID-19, ainsi que les adultes qui leur prodiguent des soins, et tous les membres du ménage d'une personne immunodéprimée.

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

Selon l'analyse de l'ACIP, la balance bénéfique/risque pour la dose de rappel pour les sujets âgés de 18 ans et plus est plus favorable pour les sujets âgés de 65 ans et plus, comparativement aux sujets plus jeunes.²⁵

*Haute Autorité de Santé (HAS) (France)*²⁶

Après avoir proposé une dose de rappel avec un vaccin à ARNm pour les personnes de 65 ans et plus, ainsi que pour les personnes présentant des comorbidités qui augmentent le risque de formes graves de Covid-19, la HAS a émis une recommandation le 6 octobre 2021, précisant la place du rappel par vaccin Comirnaty, mais cette recommandation est actuellement restreinte au seul vaccin Comirnaty. Cette dose de rappel doit être administrée après un délai d'au moins 6 mois suivant la primovaccination complète.²⁷

*Ständige Impfkommission (STIKO) (Allemagne)*²⁸

Le 18 octobre 2021, la STIKO a actualisé ses recommandations, incluant un rappel par vaccin à ARNm au moins 6 mois après primovaccination (quel que soit le produit vaccinal initial), pour les personnes âgées de 70 ans et plus, les résidents de maisons de retraite, le personnel de soins en contact avec ces personnes et avec d'autres personnes à haut risque, ainsi que les professionnels de santé en contact avec des patients.

Recommandations du CSMI concernant le rappel vaccinal contre la COVID-19

Au vu des données disponibles et des informations détaillées ci-dessus, et considérant que :

- L'effectivité vaccinale reste excellente contre les formes sévères mais a tendance à décroître avec le temps ;
- L'efficacité des vaccins actuels contre le variant delta, actuellement prévalent, est inférieure à l'efficacité contre le variant alpha ;
- L'impact d'une dose de rappel administrée au moins 5 mois après primovaccination sur le taux de reproduction de l'infection a été rapide et significatif, avec diminution du nombre d'infections confirmées et d'infections sévères, selon les observations faites en Israël ;
- Une dose de rappel d'un vaccin à ARNm a un impact potentiel sur la charge virale en cas d'infection, et sur la transmission virale, y compris du variant delta ;

- L'utilisation des 2 vaccins à ARNm (Comirnaty et Spikevax) en dose de rappel, administrée au moins 6 mois après primovaccination, est approuvée dans le cadre de leur autorisation conditionnelle de mise sur le marché en Europe ;

le CSMI recommande une dose de rappel après primovaccination complète aux personnes âgées de 65 ans et plus, quel que soit leur lieu de résidence (structure d'hébergement ou domicile), afin de maintenir à un niveau élevé la protection vaccinale que ces personnes ont acquise contre l'infection, les formes sévères de la maladie et les décès.

Pour les professionnels de la santé, ainsi que les assistant médicaux et médico-dentaires au contact des patients, le CSMI considère qu'un rappel vaccinal peut être offert afin de réduire le risque de transmission aux personnes vulnérables (dans la mesure où un tel rappel peut réduire la charge virale en cas d'infection et donc la transmission virale) et de limiter le risque de pénurie de personnel soignant.

Le rappel vaccinal consiste en un vaccin à ARNm, et est administré au moins 6 mois après une primovaccination complète, c'est-à-dire au moins 6 mois après la dernière dose du schéma vaccinal initial (2 doses pour les vaccins à ARNm et le Vaxzevria, 2 doses après le COVID-19 Vaccine Janssen suivi de son optimisation). Le produit vaccinal utilisé pour le rappel est un vaccin à ARNm, quel que soit le vaccin administré en primovaccination :

- Soit Comirnaty, 30 ug (dose entière)
- Soit Spikevax, 50 ug (demi-dose)

Lorsqu'un vaccin à ARNm a été utilisé pour la primovaccination, le même produit est utilisé pour le rappel.

Le CSMI tient à rappeler qu'il n'existe pas à ce jour de donnée confirmant que le rapport bénéfices/risques d'une dose de rappel est favorable à titre individuel chez des personnes jeunes ni chez les personnes dont le système immunitaire est fonctionnel, y compris chez les personnes à risque de forme sévère de la maladie.

Pour les personnes qui ont bénéficié d'une dose additionnelle (3^{ème} dose dans le cadre de la primovaccination) en raison d'une immunosuppression sévère, d'une greffe d'organe ou d'une dialyse rénale, l'intérêt d'un rappel n'a pas encore été évalué ; pour ces personnes, le CSMI ne recommande pas l'administration d'un rappel à ce stade des connaissances.

Cette mise à jour a été préparée par le Dr Françoise Berthet ; elle a été discutée par les membres du CSMI lors de la séance du 26 octobre 2021, et remplace la recommandation du 7 septembre 2021. Elle reflète la position du CSMI sur base des données disponibles à la date de sa validation par ses membres et pourra faire l'objet de modifications en fonction de l'émergence de nouvelles données de sécurité, d'immunogénicité et d'efficacité des schémas vaccinaux.

Références

- ¹ Turner, J. S. et al. SARSCoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03738-2> (2021).
- ² D Cromer et al. Prospects for durable immune control of SARS- CoV-2 and prevention of reinfection, *Nature Reviews | immunology*, Published online 29 April 2021.
- ³ Dan et al., Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection; *Science* 371, 587 (2021) 5 February 2021
- ⁴ E. Vasileiou et al. Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people, preprint
- ⁵ E. J. Haas et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data; *Lancet* 2021; 397: 1819–29 Published Online May 5, 2021
- ⁶ M. Salcher-Konrad Emerging Evidence on Effectiveness of COVID-19 Vaccines Among Residents of Long-Term Care Facilities *JAMDA* xxx (2021) 1e2 in press
- ⁷ Crooke et al. Immunosenescence and human vaccine immune responses; *Immunity & Ageing*; 2019
- ⁸ Direction de la santé. Rapport sur l'effectivité vaccinale contre la COVID-19, au Luxembourg. 29 octobre 2021. [Rapport sur l'effectivité vaccinale contre la COVID-19 au Luxembourg \(public.lu\)](https://public.lu)
- ⁹ ECDC. Technical Report. Interim analysis of COVID-19 vaccine effectiveness against Severe Acute Respiratory Infection due to laboratoryconfirmed SARS-CoV-2 among individuals aged 65 years and older, ECDC multi-country study. 8 October 2021.
- ¹⁰ Levin EG et al. Waning immunity humoral response to BNT162b2 vaccine over 6 months. *NEJM* 2021 Oct 6. DOI : 10.1056/NEJMoa2114583
- ¹¹ Chemaitelly H et al. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. *NEJM* 2021 Oct 6. DOI : 10.1056/NEJMoa2114114
- ¹² Wilder-Smith A. What is the vaccine effect on reducing transmission in the context of the SARS-CoV-2 delta variant? *Lancet Inf Dis*. 29 October 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00690-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00690-3)
- ¹³ ECDC Rapid Risk Assessment: COVID-19 outbreaks in long-term care facilities in the EU/EEA in the context of current vaccine coverage; 26 Jul 2021
- ¹⁴ Nanduri S, Pilishvili T, Derado G, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant — National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 18 August 2021. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e3external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e3external-icon)
- ¹⁵ Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, et al. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status — New York, May 3–July 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 18 August 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e1external icon>
- ¹⁶ Poukka E. et al. Cohort study of Covid-19 vaccine effectiveness among healthcare workers in Finland, December 2020 - October 2021 preprint.
- ¹⁷ N. Kamar et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients; June 23, 2021, *NEJM.org*
- ¹⁸ A. Flaxman et al. Tolerability and immunogenicity after a 2 late second dose or a third dose of 3 ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), preprint <https://ssrn.com/abstract=3873839>
- ¹⁹ Nordström P. et al. Effectiveness of heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA prime-boost vaccination against symptomatic Covid-19 infection in Sweden: A nationwide cohort study. *Lancet Regional Health Europe*. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100249>
- ²⁰ P. Krause et al. Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. *Lancet* Sept 13, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02046-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02046-8)

²¹ Bergwerk M. et al. Breakthrough Covid-19 in health care workers. NEngJMed 2021; 385: 1474-84 DOI: 10.1056/NEJMoa2109072

²² Keehner J. et al. Resurgence of SARS-CoV-2 infection in a highly vaccinated health system workforce. NEngJMed 2021 ;385 :1330-32 DOI : 10.1056/NEJMc2112981

²³ <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-public-health-considerations-additional-vaccine-doses>

²⁴ Independent report JCVI interim advice: potential COVID-19 booster vaccine programme winter 2021 to 2022. 14 September 2021

²⁵ ACIP meeting October 21, 2021. [Evidence to Recommendation Framework: Pfizer-BioNTech COVID-19 Booster Dose \(cdc.gov\)](https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0921-covid-19-booster.html)

²⁶ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283153/fr/covid-19-la-has-precise-les-populations-eligibles-a-une-dose-de-rappel-de-vaccin#toc_1_1_2

²⁷ Haute autorité de santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place d'un rappel par le vaccin à ARNm COMIRNATY. 6 octobre 2021

²⁸ STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff für Personen ≥70 Jahre und bestimmte Indikationsgruppen sowie Empfehlung zur Optimierung der Grundimmunisierung mit einem mRNA-Impfstoff nach vorausgegangener Impfung mit der COVID-19 Vaccine Janssen. Aktualisierung 18. Oktober 2021