

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Mise à Jour **NOVEMBRE 2022**

Document présentant les éléments d'ordre médical et scientifique ainsi que des observations de terrain à prendre en compte au sujet de l'obligation vaccinale pour les personnels de santé et assimilés.

A destination de la
Haute Autorité de
Santé

Mesdames et messieurs les membres de la commission technique des vaccins et membres du collège de la Haute Autorité de Santé (HAS),

Chers consœurs et confrères,

Nous souhaitons, alors que la HAS statue à nouveau sur le maintien de l'obligation vaccinale contre le SARS-CoV-2 des personnels soignants et assimilés, porter à votre connaissance divers éléments d'ordre médical et scientifique, ainsi que des observations de terrain qu'il nous semble essentiel de prendre en compte dans votre réflexion.

Cet argumentaire précédemment adressé à la HAS a été mis à jour de l'état des connaissances ainsi que de la situation épidémiologique et démographique en novembre 2022 dans les sections apparaissant en rouge.

Contenu

Introduction	2
I. Un niveau de preuve insuffisant concernant une protection forte et durable contre toute infection, indépendamment de la gravité.....	2
II. Pas de protection solidement démontrée contre la contagiosité en cas d'échec vaccinal.	6
III. Pas d'acquisition d'une immunité stérilisante et durable à attendre de la vaccination à court et moyen termes, malgré la multiplication des rappels et les mises à jour antigéniques.	8
IV. Vers une immunité forte et durable contre la Covid grave des publics à risque en contact avec les soignants.....	10
V. La balance bénéfice-risque individuelle d'une vaccination systématique contre la Covid-19 des soignants et assimilés est à réévaluer	15
VI. Autres observations.	18
Conclusion.....	20
Références.....	21

Introduction

Le maintien d'une mesure d'obligation vaccinale contre le SARS-CoV-2 requiert, avant même la discussion des aspects éthiques et juridiques, une **démonstration préalable de fort niveau de preuve de la réduction drastique et durable de la transmission du virus** par ce moyen. De plus, cette discussion doit aussi **prendre en compte le degré de vulnérabilité ou d'immunité de la population** qu'on entend protéger, ainsi que la **balance bénéfice-risque individuelle** concernant les personnes soumises à l'obligation, quand bien même l'efficacité susmentionnée serait démontrée.

Ces différents points ont été discutés par la HAS dans ses avis des 08/07/2021 et 15/07/2021 qui, sur la base des connaissances scientifiques et des données épidémiologiques à sa disposition à cette période, avait jugé qu'« une obligation vaccinale **temporaire** devrait pouvoir être introduite dans des situations épidémiques ou faisant craindre la survenue d'une épidémie » mais rappelait qu'« Outre **l'efficacité et la sûreté du vaccin, des considérations impérieuses de santé publique** sont donc nécessaires pour justifier de telles obligations ».

La HAS s'est ensuite prononcé en faveur du maintien de cette obligation dans son avis du 21 juillet 2022, appuyant son argumentation sur «Le contexte actuel marqué par une nouvelle vague épidémique due au sous-lignage BA.5 du variant Omicron » ainsi que «La disponibilité de vaccins sûrs et efficaces face au variant Omicron après une première dose de rappel, en premier lieu contre les formes sévères mais aussi contre les infections, participant ainsi à la limitation de la diffusion de l'épidémie.».

Or, l'évolution de la situation épidémique et l'état actuel des connaissances vont désormais à l'encontre de ces prémisses et plaident pour l'abandon définitif d'une telle mesure, comme nous le détaillons dans l'argumentaire médical et scientifique ci-dessous.

Cet argumentaire précédemment adressé à la HAS a été mis à jour de l'état des connaissances ainsi que de la situation épidémiologique et démographique en novembre 2022 dans les sections apparaissant en rouge.

I. Un niveau de preuve insuffisant concernant une protection forte et durable contre toute infection, indépendamment de la gravité.

Ainsi la HAS rendait son précédent avis notamment « *sur la base des données disponibles montrant que **la vaccination complète permettait de réduire de façon importante le risque d'infection symptomatique mais également asymptomatique** (de l'ordre de 80% à 90% pour les vaccins ARNm et de 70% avec le vaccin Janssen)* » (HAS 2021)

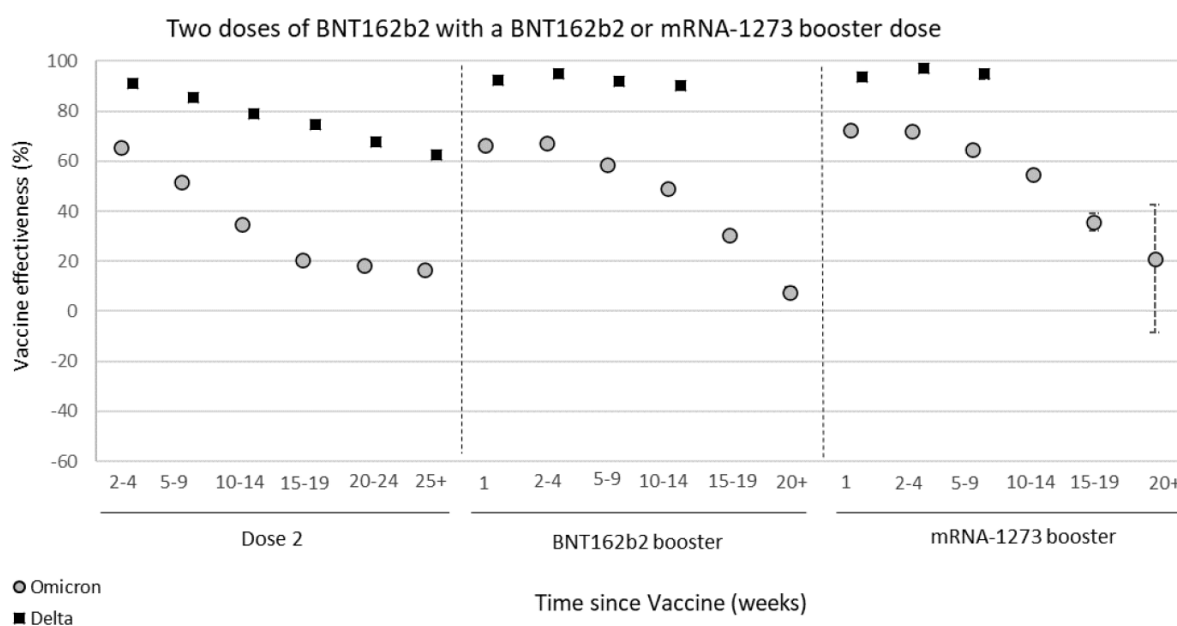
Les critères de jugement des essais industriels initiaux portaient sur les infections symptomatiques, ils ont été réalisés sur des souches antérieures (Polack et al. 2020; Thomas et al. 2021). Pourtant les cas pré-symptomatiques, asymptomatiques ou pauci-symptomatiques participent à la propagation (He et al. 2020). A noter que la forte diminution de la séroconversion anti-N chez les vaccinés, malgré une infection à SARS-CoV-2 documentée, a empêché d'établir des mesures d'efficacité vaccinale fiables sur

l'infection asymptomatique ou paucisymptomatique à partir de ces essais cliniques (UK Health Security Agency, n.d.; Follmann et al. 2022).

La protection conférée par les vaccins Covid-19 contre toute infection repose actuellement sur des données observationnelles sujettes à des biais comportementaux majeurs, en particulier concernant les patterns de testing. Ils rendent difficile une estimation fiable des niveaux réels d'efficacité vaccinale contre toute infection. Les critères de jugement de Covid-19 graves et décès par Covid-19 sont toutefois moins sujets à ces biais (en fonction de la qualité des données, cf. infra IV.) (Griffith et al. 2020; Nattino et al. 2022).

La protection conférée par les nouvelles plateformes vaccinales mesurée cliniquement contre toute infection s'est aussi avérée limitée dans le temps, elle est faible vis à vis des souches actuelles issues du variant Omicron et décline rapidement y compris après les doses de rappel. (Mizrahi et al. 2021; Altarawneh, Chemaitelly, Ayoub, et al. 2022; Staten Serum Institut Denmark 2022; UK Health Security Agency 2022).

Figure 1. Vaccine effectiveness against symptomatic disease by period after the second and booster doses for Delta (black squares) and Omicron (grey circles) for a) recipients of 2 doses of AstraZeneca (ChAdOx1-S) vaccine as the primary course and Pfizer (BNT162b2) or Moderna (mRNA-1273) as a booster; b) recipients of 2 doses of Pfizer vaccine as the primary course and Pfizer or Moderna as a booster, and c) 2 doses of Moderna as a primary course and Pfizer or Moderna as a booster



UK Health Security agency 2022, à noter qu'il s'agit ici de l'efficacité versus infection symptomatique et que l'efficacité attendue versus toute infection est encore moindre.

Table 3a. Consensus estimates of vaccine effectiveness against BA.1 or BA.2 Omicron for 2 doses and 3 doses of COVID-19 vaccine compared to unvaccinated individuals

Vaccine product for primary course	Outcome	Second dose: 0 to 3 months	Second dose: 4 to 6 months	Second dose: 6+ months	Booster dose: All Periods	Booster dose: 0 to 3 months	Booster dose: 4 to 6 months	Booster dose: 6+ months
Pfizer	All Infection	30% (20 to 40%)	0 to 30% (range only)	20% (10 to 30%)	See Individual Periods	45% (35 to 55%)	15% (0 to 30%)	0% (0 to 10%)
	Symptomatic	50% (30 to 65%)	20% (15 to 30%)	15% (10 to 15%)	See Individual Periods	65% (55 to 75%)	45% (35 to 55%)	10% (0 to 20%)
	Hospitalisation	90% (85 to 95%)	80% (75 to 85%)	70% (55 to 90%)	See Individual Periods	90% (85 to 95%)	85% (85 to 95%)	70% (50 to 85%)
	Mortality	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	See Individual Periods	90% (85 to 98%)	Insufficient Data	Insufficient Data
	Transmission	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data	0 to 25% (range only)	Insufficient Data	Insufficient Data	Insufficient Data

UK Health Security agency 2022

Certaines analyses stratifiées et multivariées indiquent même une efficacité vaccinale négative vis à vis de l'infection asymptomatique ou pauci-symptomatique dans certaines situations, notamment à distance de la dernière dose reçue. L'attribution de ce phénomène à des biais comportementaux ou à un mécanisme biologique (anticorps facilitants, etc.) reste débattue (UK Health Security Agency, n.d.; Staten Serum Institut Denmark 2022; Buchan, Chung, Brown, Austin, Fell, Gubbay, Nasreen, Schwartz, Sundaram, Tadrous, Wilson, Wilson, Kwong, et al. 2022a; Sciensano 2022; Sheikh et al. 2022; Y. Liu et al. 2021; W. S. Lee et al. 2020; Yahi, Chahinian, and Fantini 2021).

Mise à jour novembre 2022

Le **niveau de preuve des études d'efficacité** vaccinale contre toute infection vis-à-vis des variants actuels **continue de s'infléchir**. Il est clairement insuffisant au support de politiques de santé publique et *a fortiori* à des mesures obligatoires. On notera en particulier une tendance à un calcul d'**efficacité vaccinale sur les infections symptomatiques uniquement**, ce qui n'est **pas pertinent pour évaluer l'impact sur la propagation** du virus. En effet, **les infections asymptomatiques représentent une forte proportion des infections totales et contribuent à la propagation de l'épidémie**. Les résultats d'**efficacité vaccinale divergent fortement selon que l'on regarde les infections symptomatiques ou toutes les infections**, avec même dans certaines conditions, une efficacité vaccinale négative. Les résultats de Buchan et al. ci-dessous illustrent bien ce phénomène avec en analyse multivariée des chiffres d'efficacité vaccinale sur toute infections inférieurs, voire négatifs, visibles dans le *preprint* du manuscrit, et qui diffèrent franchement des chiffres d'efficacité contre les infections symptomatiques finalement retenus pour publication (Buchan, Chung, Brown, Austin, Fell, Gubbay, Nasreen, Schwartz, Sundaram, Tadrous, Wilson, Wilson, Kwong, et al. 2022b; Buchan, Chung, Brown, Austin, Fell, Gubbay, Nasreen, Schwartz, Sundaram, Tadrous, Wilson, Wilson, and Kwong 2022).

Table 2. Vaccine effectiveness against infection by Omicron or Delta among adults aged ≥18 years by time since latest dose

Doses	Vaccine products	Days since latest dose	SARS-CoV-2 negative controls, n	Omicron-positive cases, n	Vaccine effectiveness against Omicron (95% CI)	Delta-positive cases, n	Vaccine effectiveness against Delta (95% CI)
First 2 doses	≥1 mRNA vaccine	7-59	14,288	63	6 (-25, 30)	204	84 (81, 86)
		60-119	34,741	214	-13 (-38, 8)	562	81 (79, 82)
		120-179	282,977	2,257	-38 (-61, -18)	4,342	80 (79, 81)
		180-239	47,282	522	-42 (-69, -19)	635	74 (72, 76)
		≥240	10,285	46	-16 (-62, 17)	203	71 (66, 75)
Third dose	Any mRNA vaccine	0-6	10,208	50	2 (-35, 29)	71	88 (85, 90)
		≥7	36,500	114	37 (19, 50)	138	93 (92, 94)
	BNT162b2	0-6	8,461	42	2 (-39, 30)	64	87 (83, 90)
		≥7	30,269	106	34 (16, 49)	116	93 (91, 94)
	mRNA-1273	0-6	1,747	8	5 (-94, 54)	7	93 (86, 97)
		≥7	6,231	8	59 (16, 80)	22	93 (90, 96)

Buchan et al. 2022 - Preprint

Table 3. Estimates of vaccine effectiveness* against symptomatic infection or severe outcomes (hospitalization or death) caused by Omicron or Delta during the period December 6 to 26, 2021, by time since latest dose

Outcome	Doses	Vaccine products	Days since latest dose	SARS-CoV-2 negative, n	Omicron, n	Vaccine effectiveness against Omicron (95% CI)	Delta, n	Vaccine effectiveness against Delta (95% CI)
Symptomatic infection	First 2 doses	≥1 mRNA vaccine	7-59	2254	231	36 (24, 45)	61	89 (86, 92)
			60-119	6769	1003	12 (3, 21)	185	89 (87, 90)
			120-179	60722	8543	15 (8, 22)	1855	88 (87, 89)
			180-239	19841	3817	1 (-8, 10)	668	85 (83, 87)
			≥240	1719	219	2 (-17, 17)	76	80 (74, 84)
	Third dose	Any mRNA vaccine	0-6	5963	804	36 (29, 43)	74	94 (93, 95)
			≥7	12138	680	61 (56, 65)	91	97 (96, 98)
		BNT162b2	0-6	4509	625	34 (26, 41)	60	94 (92, 95)
			≥7	10273	600	60 (55, 65)	74	97 (96, 98)
		mRNA-1273	0-6	1454	179	43 (32, 52)	14	95 (92, 97)
			≥7	1865	80	65 (55, 72)	17	97 (95, 98)

Buchan et al. 2022 – Version publiée dans le JAMA

Malgré cela, la HAS s'appuie sur des chiffres mesurant seulement l'efficacité vaccinale contre les infections symptomatiques dans son argumentaire du 21 juillet 2022 pour justifier l'intérêt collectif de soumettre systématiquement les soignants à la vaccination Covid (HAS 2022). Qui plus est, la HAS extrapole à BA.4/5 une efficacité mesurée sur les variants BA.1/2 :

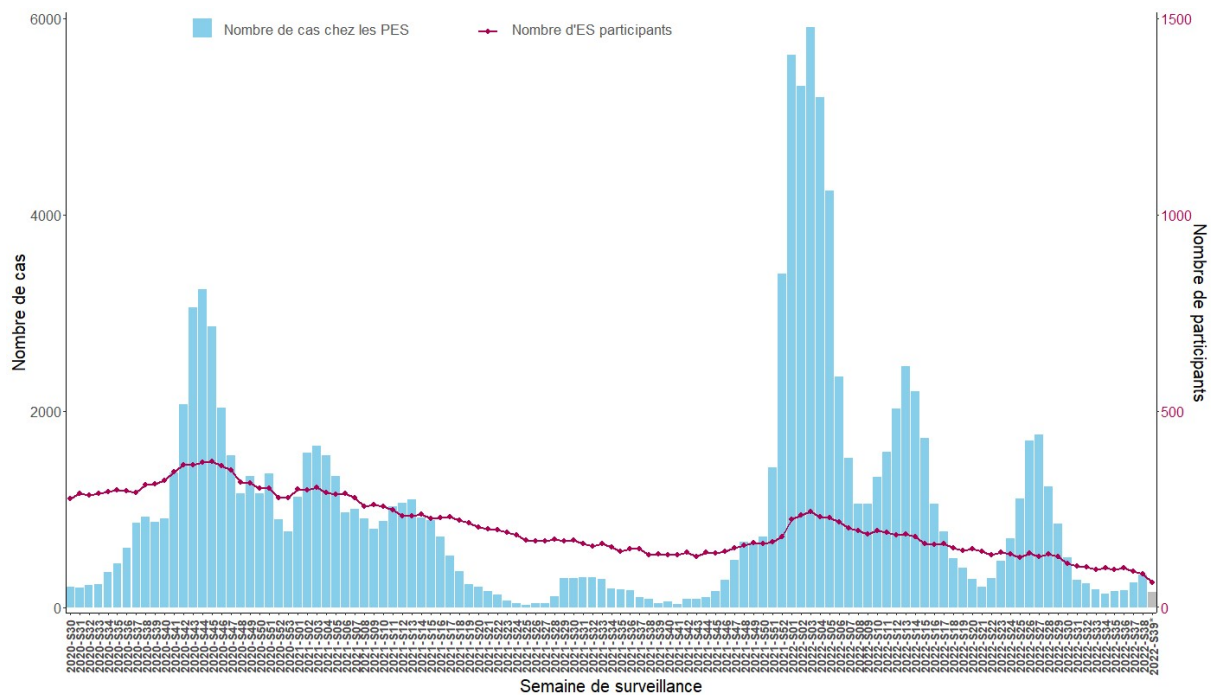
« Par ailleurs, l'efficacité vaccinale sur les variants BA.4 et BA.5 est probablement comparable à celle observée précédemment vis-à-vis des variants BA.1 et BA.2. »

Pourtant, l'échappement à l'immunité vaccinale s'accroît encore avec le variant BA.5 circulant actuellement en France (Cao et al. 2022; Davies et al. 2022; Hachmann et al. 2022; Wang, Guo, et al. 2022).

D'autre part, l'efficacité est calculée par rapport à un groupe de référence inapproprié : individus déjà vaccinés avec moins de doses, exclusion ou absence d'ajustement sur l'antécédent d'infection à SARS-CoV-2 (Sainton 2022). A contrario, les analyses les plus récentes confirment la supériorité et durabilité de l'immunité naturelle suscitée après une première infection, y compris contre les réinfections avec BA.5 (Chemaitelly, Nagelkerke, et al. 2022; Chemaitelly, Ayoub, AlMukdad, et al. 2022).

En ce qui concerne les vaccins bivalents Omicron-Wuhan-1 récemment mis sur le marché (Pfizer, Moderna), le niveau de preuve est encore moins probant compte-tenu notamment de l'absence de critère d'efficacité clinique dans les études industrielles fournies aux agences régulatrices. Leur présomption d'efficacité repose uniquement sur des critères sérologiques controversés et discordants avec des études académiques (EMA 2022; BioNTech 2022; Collier et al. 2022; Wang, Bowen, et al. 2022). La sécurité est évaluée sur un faible nombre d'individus et sur des catégories d'âge non pertinentes (cf. annexe Evaluation vaccins bivalents).

Dans les faits, le nombre d'infections SARS-CoV-2 documentées chez ces professionnels est loin d'avoir drastiquement diminué depuis la mise en œuvre de l'obligation vaccinale comme on peut le constater sur la figure suivante. À noter que le nombre d'établissements participant à la comptabilisation des cas est pourtant en baisse constante depuis début 2022, conduisant à une sous-estimation de leur nombre réel.



Santé Publique France 2022 – Recensement national des cas de COVID-19 chez les professionnels en établissements de santé

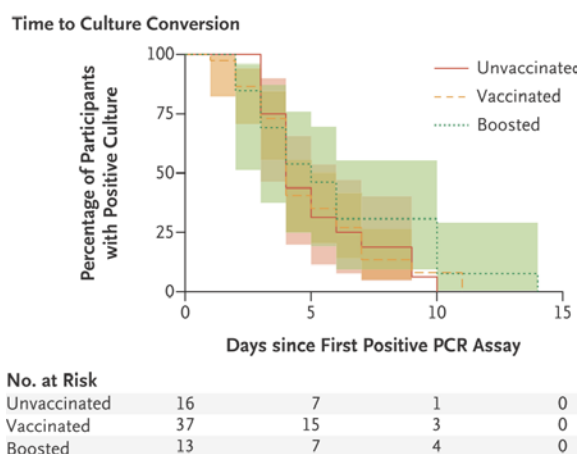
II. Pas de protection solidement démontrée contre la contagiosité en cas d'échec vaccinal.

La HAS dans son précédent avis stipulait également « Ainsi que la HAS l'a souligné dans ses derniers avis [8 juillet 2021], l'efficacité des vaccins à ARNm et du vaccin Vaxzevria sur la prévention des formes graves de Covid-19 est maintenue vis-à-vis des différents variants circulants en France, et en particulier vis-à-vis du variant Delta. Ces **résultats semblent pouvoir être extrapolés à la protection contre la transmission du virus**, qui reste élevée avec les vaccins à ARNm après un schéma vaccinal complet. » (HAS 2021)

Les études observationnelles ayant pour ambition d'évaluer l'impact sur la transmission du SARS-CoV-2 par les individus en situation d'échec vaccinal comparativement aux non-vaccinés, notamment au sein des foyers, **souffrent des mêmes biais comportementaux** signalés plus haut et n'offrent pas un niveau de preuve satisfaisant, la plupart portant sur les anciennes souches virales. La magnitude de l'effet restant débattue, elles montrent une réduction rapide de cet effet avec le temps et les variants successifs (Shah et al. 2021; Eyre et al. 2022; Lyngse et al. 2022).

La charge virale mesurée par PCR sur prélèvement nasopharyngé a été suggérée comme critère de substitution de la contagiosité mais la validité de ce marqueur reste débattue (Walsh et al. 2020; Trunfio et al. 2021; Marks et al. 2021). Les données disponibles sur ce paramètre sont loin d'être univoques, **de nombreuses cohortes retrouvant des charges virales équivalentes chez les non-vaccinés et vaccinés en échec vaccinal** y compris avec Delta (Acharya et al. 2021; Brown 2021; Singanayagam et al. 2021; Riemersma et al. 2022).

Il n'en reste pas moins que la meilleure étude longitudinale disponible à ce jour mesurant la **durée de portage de virus infectieux en culture montre des durées équivalentes entre "non-vaccinés" et "vaccinés avec ou sans rappel, en échec vaccinal"** que ce soit avec Delta et Omicron (Boucau et al. 2022).



[Boucau et al. 2022](#)

Le **suivi des cas nosocomiaux** d'infection à SARS-CoV-2, notamment liés aux soins, depuis la mise en place du passe sanitaire et du passe vaccinal dans les établissements de santé **ne montre pas l'effondrement des cas auquel aurait dû conduire une vaccination ayant un effet de réduction drastique et durable de la transmission** du virus. Au contraire, les cas nosocomiaux atteignent déjà pour le seul premier semestre 2022 une proportion considérable des années précédentes et la **part des cas de transmission attribuée aux soins augmente par rapport à son niveau d'avant** l'implémentation de ces mesures et malgré l'obligation pour les soignants d'effectuer un rappel vaccinal (Santé publique France 2022).

Tableau 4. Hypothèses de transmission déclarées dans les épisodes de cas groupés de Covid-19 nosocomiaux signalés, selon l'année de survenue, entre le 1er mars 2020 et le 17 juin 2022, France

Hypothèses *	2020	2021	2022
	(N) CG= 2 134 %	(N) CG= 2 675 %	(N) CG= 1 638 %
Cas non identifié à l'admission	39	53	40
Ruptures dans l'application des mesures barrières	29	47	45
Pauses/transmissions	21	12	4
Visiteurs/famille	20	9	32
Lors des soins	15	13	22
Chambre double	12,5	14,5	11
Patient déambulant	11,5	12	4
Contact d'un cas	9	10	9

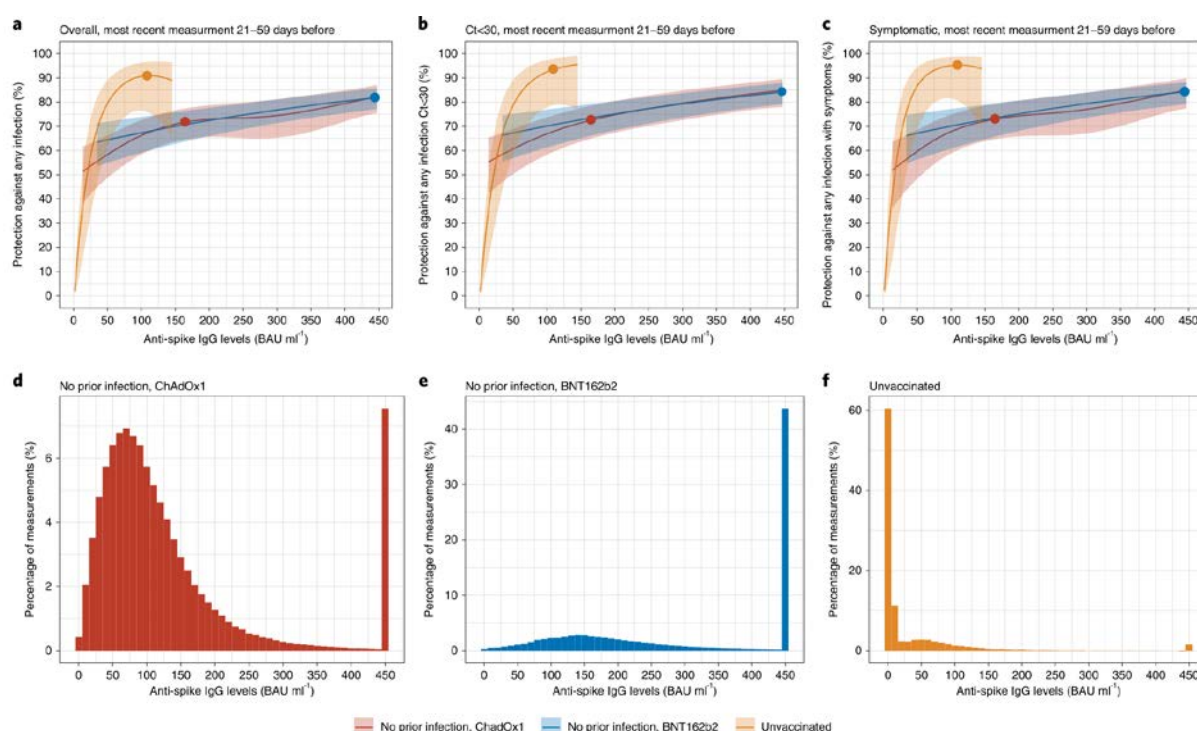
* Plusieurs hypothèses possibles

[Santé publique France 2022](#)

III. Pas d'acquisition d'une immunité stérilisante et durable à attendre de la vaccination à court et moyen termes, malgré la multiplication des rappels et les mises à jour antigéniques.

Sur le plan théorique une vaccination de nature à empêcher durablement l'infection et la réplication virales in situ dans les voies aériennes, et ainsi le portage et la contagiosité, repose sur l'acquisition d'une **immunité muqueuse mémoire de capacité stérilisante** (Fröberg and Diavatopoulos 2021). Il n'est actuellement pas envisagé d'acquérir une immunité muqueuse durable dans les voies aériennes dans le cadre d'une immunisation par voie intramusculaire. Cette dernière favorise plutôt une réponse systémique mais échoue notamment à induire une production efficace d'IgA muqueuses (Azzi et al. 2022; Garziano et al. 2022).

Echecs des marqueurs de substitution utilisés comme corrélat de protection contre l'infection grave. Les mesures d'IgG plasmatiques et les tests de neutralisations se sont avérés être **insuffisamment fiables pour la prédiction de la protection naturelle et vaccinale contre la Covid-19 grave**, et non corrélés à la protection naturelle versus toutes infections (Khoury et al. 2021; Wei et al. 2022). Ainsi l'immunité naturelle contre la réinfection dans la période pré-Omicron a atteint son optimum 7 mois après la 1ère infection (efficacité calculée ici à 90%), et décroissait ensuite beaucoup plus lentement que l'immunité vaccinale (encore 70% à 16 mois de la primo-infection) sans parallélisme avec la cinétique de clairance des IgG plasmatiques (Gazit et al. 2021; Naaber et al. 2021; Chemaitelly, Nagelkerke, et al. 2022; Nordström, Ballin, and Nordström 2022).



Wei et al. 2022 – Corrélation entre protection clinique et titres d'IgG anti-spike

Ainsi le monitoring de l'immunité humorale, qui plus est plasmatique, s'avère à l'aune des nouvelles connaissances ne pas constituer un critère de substitution pertinent, ou du moins suffisant. Le monitoring des réponses cellulaires vaccinale et naturelle, bien que plus difficile techniquement, est une piste plus prometteuse (Gallais et al. 2021; Jung et al. 2022; Keeton et al. 2022; Tarke et al. 2022).

L'empreinte immunitaire (*Immune imprinting*) générée par les immunisations répétées par des vaccins monovalents basés sur la Spike Wuhan-1 sera un frein probable à l'efficacité de vaccinations ultérieures basées sur de nouvelles versions de l'antigène Spike (Röltgen et al. 2022; Reynolds et al. 2022). Heureusement ce phénomène ne retentit pas pour le moment cliniquement sur la protection persistante vis à vis des infections graves conférée par l'immunité naturelle (voir ci-après). Cette dernière a pour avantage d'établir une réponse dirigée contre une gamme plus large d'antigènes que la protéine Spike. Par ailleurs les stimulations antigéniques répétées et prolongées posent des **problèmes théoriques d'atténuation de la réponse immune** par des phénomènes de tolérisation ou de réponse régulatrice qui devront être considérés (Furlan 2021; Krienke et al. 2021; Pfeil et al. 2021).

L'évolution virale constatée ces derniers mois a été également révélatrice **des limites de capacités de mise à jour des vaccins**. Pour exemple, une probable version bivalente des prochaines formulations de Pfizer est en production et sera soumise à l'approbation, reposant sur une Spike Wuhan-1 obsolète et dont on sait qu'elle génère une empreinte immunitaire (cf. ci-dessus), ainsi qu'une Spike "version Omicron BA.1" dont il a déjà été constaté en vie réelle que l'immunisation par voie naturelle était insuffisante pour prévenir les réinfections (non graves) en dépit des résultats de neutralisation annoncés par Pfizer. Ces derniers, pour ce qu'ils valent, apparaissent d'ailleurs d'une magnitude modeste avec des Geometric Mean Ratios contre BA.1. peu élevés même à court terme (ratio de comparaison à l'ancienne version du Comirnaty) ('Pfizer and BioNTech Announce Omicron-Adapted COVID-19 Vaccine Candidates Demonstrate High Immune Response Against Omicron | Pfizer' n.d.; Santé Publique France 2022). Les contraintes logistiques incompressibles ont aussi, de façon inquiétante à notre sens, conduit l'agence du médicament américaine à affranchir les industriels de la réalisation d'essais de phase 3 concernant les "mises à jour" de leurs produits (Erman 2022).

Mise à jour novembre 2022

Le phénomène d'*immune imprinting* mis en évidence précédemment sur des mesures immunologiques semble désormais **se traduire cliniquement** après une 3^e dose de vaccin basé sur la souche Wuhan-1 (Chemaitelly, Ayoub, Tang, et al. 2022). Le risque étant de **compromettre une réponse immunitaire optimale à des souches ultérieures** éventuellement plus dangereuses. Ceci doit être pris en compte quand il s'agit d'immuniser contre les souches présentes ou passées des individus actuellement non à risque.

Par ailleurs le **COVARS** semble également dans son avis du 20 octobre 2022 parvenir aux **mêmes conclusions que notre groupe de réflexion concernant les propriétés globales des technologies vaccinales actuelle vis-à-vis de la propagation du SARS-CoV-2** (COVARS 2022):

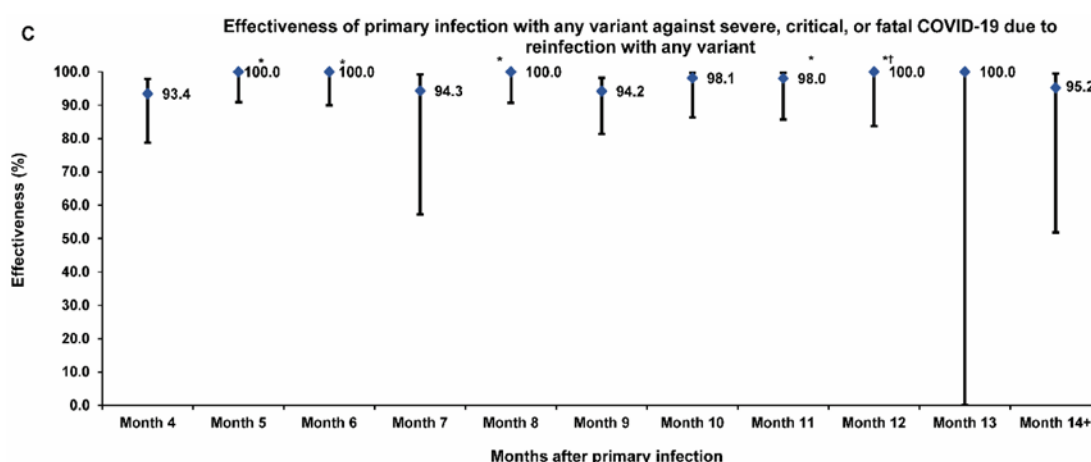
« Le COVARS souligne quelques points prioritaires sur lesquels devrait porter la communication:
- donner à la population une information claire et adaptée, rapidement réactivable si la circulation virale augmente, sur :
les vaccins : rappeler clairement ce qu'ils font (éviter les formes graves), et ce qu'ils ne font pas (éviter la transmission) »

IV. Vers une immunité forte et durable contre la Covid grave des publics à risque en contact avec les soignants.

La HAS dans son précédent avis stipulait que « La vaccination des professionnels de santé vise à les protéger contre les formes graves de Covid-19 mais aussi à limiter les risques de transmission du SARS-CoV-2 aux patients, notamment les plus fragiles et les personnes âgées résidant en EHPAD et en USLD » (HAS 2021)

Rappelons que ce qui a fait **la gravité et le caractère exceptionnel initiaux de la pandémie était un afflux inédit de personnes souffrant simultanément d'insuffisance respiratoires graves dans les services de soins critiques**. Les mesures exceptionnelles et inédites mises en œuvre, au titre desquelles l'obligation vaccinale, s'appuyaient sur le constat ou l'anticipation d'une telle situation. **La HAS a préconisé la mise en place d'une obligation vaccinale** dans ses avis des 08/07/2021 et 15/07/2021 **en anticipation d'une saturation hospitalière par les cas graves** résultants d'infections au variant Delta. Cette anticipation s'appuyait en particulier sur des **prédictions d'échappement à l'immunité vaccinale et naturelle, basées sur les mesures sérologiques** (Planas et al. 2021; C. Liu et al. 2021; Dejnirattisai et al. 2021).

Il est pourtant désormais démontré avec une méthodologie et des données cliniques robustes que **la protection conférée par une précédente infection contre la Covid-19 grave, reste forte et stable** à travers le temps et les variants, y compris avec Omicron. De façon encourageante ces résultats étaient notamment reproductibles dans la sous-population >50 ans (Chemaitelly, Nagelkerke, et al. 2022; Altarawneh, Chemaitelly, Hasan, et al. 2022).



[Chemaitelly et al. 2022](#)

La protection contre les formes graves conférée par une primo-vaccination sans rappel, notamment avec les vaccins à ARNm les plus administrés en France, s'est avérée également robuste contre les variants dits en échappement immunitaires **en dépit des prédictions basées sur les études de séroneutralisation** (Andrews et al. 2022; Altarawneh, Chemaitelly, Ayoub, et al. 2022; Chemaitelly and Abu-Raddad 2022). L'administration d'un rappel vaccinal a montré une réduction du risque relatif supplémentaire dans les populations identifiées à risque de Covid-19 grave, malgré un bénéfice absolu plus réduit, qui devient marginal voire non significatif dans les catégories sans facteurs de risques ou immunisées naturellement (Barda et al. 2021). **L'état d'immunisation vis à vis de la Covid-19 grave des populations à risque progresse** via la vaccination et/ou l'immunité acquise naturellement avec

une proportion croissante présentant désormais une immunité hybride particulièrement protectrice (Pilz et al. 2022). **Cette progression de l'immunité naturelle acquise s'accélère** nettement depuis le début de l'ère Omicron", **y compris chez les catégories d'âge à risque**, heureusement sans impact sanitaire négatif majeur. Ceci est bien observé dans les études de séroprévalence britanniques, la Grande Bretagne ayant une démographie et une dynamique épidémique proches de la France (UK Health Security Agency 2022).

Figure 10. Overall 12-weekly rolling SARS-CoV-2 antibody seroprevalence (% seropositive) in blood donors

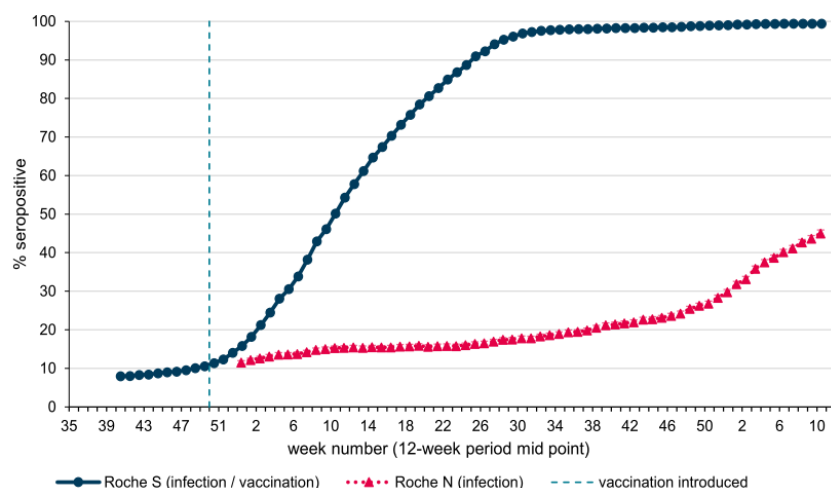
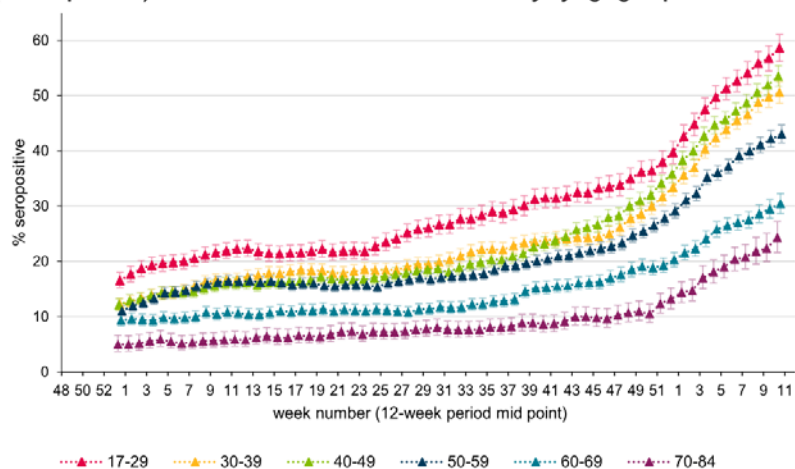


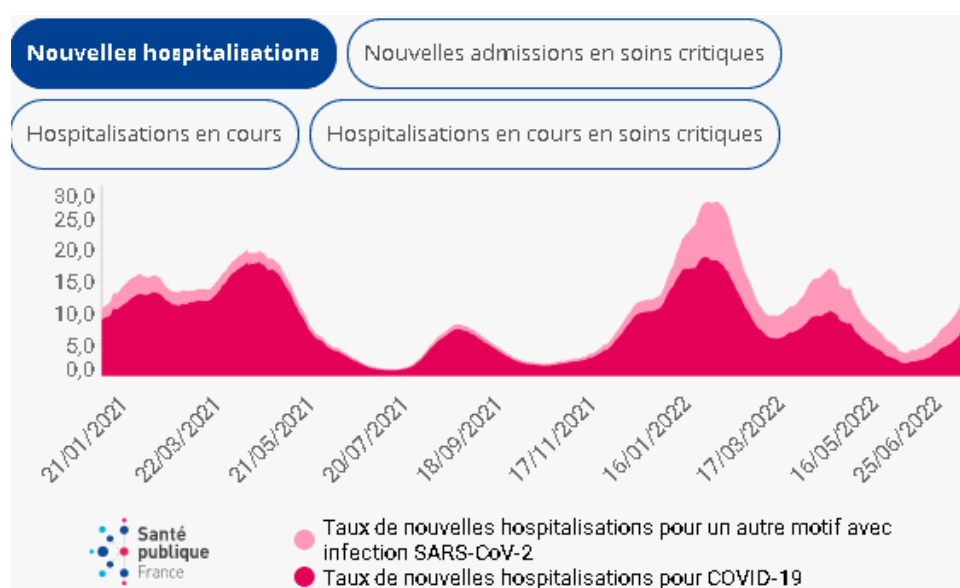
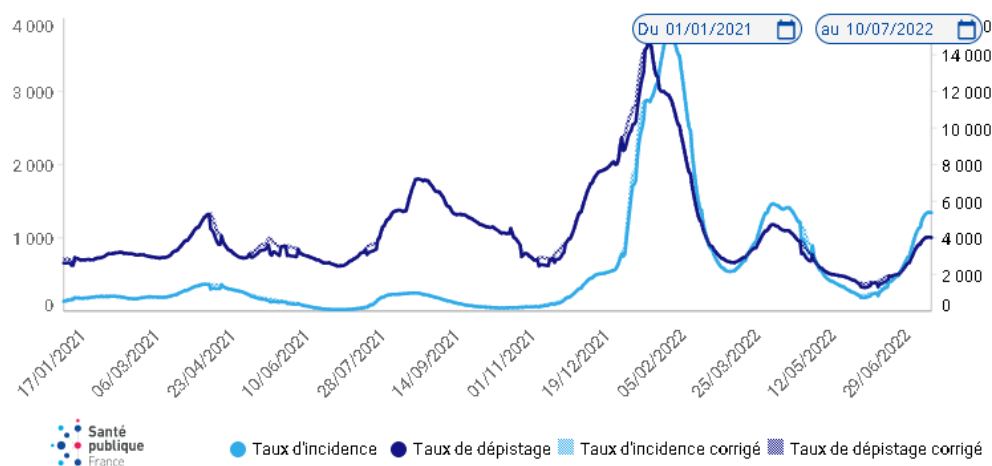
Figure 12. Population weighted 12-weekly rolling SARS-CoV-2 antibody seroprevalence (% seropositive) in blood donors from the Roche N assay by age group



Des modélisations sur les données françaises ont estimé que **l'étude sérologique sous-évalue d'environ 50% la prévalence réelle** dans la population de l'immunité naturellement acquise, dans l'hypothèse optimiste d'une sensibilité de 85% des tests sérologiques (Hozé et al. 2021). Il faut noter en outre que les études de séroprévalence basées sur la détection d'anticorps antinucléocapside sous-estiment encore davantage la prévalence réelle de l'immunité naturelle acquise particulièrement chez les individus vaccinés (cf. supra I.). Il est donc probable que **la prévalence est encore bien plus élevée que ne le laissent croire les études sérologiques**, notamment dans les catégories à risque très vaccinées et "boostées".

Il fait désormais consensus que cette prévalence de l'immunité naturelle joue un rôle important dans les **indicateurs sanitaires favorables depuis le 2^e semestre 2021**. La réduction du ratio entre le nombre

de Covid-19 graves (hospitalisations "pour" Covid-19) et le nombre de cas positifs sur les vagues épidémiques successives depuis 2021 résulte à la fois de l'état d'immunité vis à vis des formes graves et aussi d'une **sévérité intrinsèquement réduite d'Omicron**, y compris des sous-variants dominants BA.4 et BA.5 (Lewnard et al. 2022; Sheikh et al. 2022; Davies et al. 2022). Pour exemple, à Mayotte une forte proportion de la population était immunisée naturellement dès le 2^e semestre 2021, ceci a été associé avec **l'absence de rebond des formes graves malgré la survenue de l'épidémie de Delta sur ce territoire** également (ARS de Mayotte 2022).



Santé Publique France 2022 – Coronavirus chiffres clés au niveau national

Attention cependant à la **qualité des données cliniques utilisées pour réaliser des calculs de la protection vaccinale ou naturelle, de même que pour évaluer l'impact sanitaire réel** des différentes souches: l'utilisation de données d'appariement incluant toutes les "hospitalisations Covid" ou "décès Covid" sans différencier les Covid-19 causales ou incidentales, ainsi que l'absence d'ajustement sur l'antécédent d'infection conduisent mathématiquement à **sous-estimer la protection** conférée par l'immunisation. En effet, cela va conduire à rapprocher artificiellement le numérateur et le dénominateur du risque relatif (RR) utilisé dans la formule: $\text{Efficacité} = 100\% - \text{RR}$. Il faudra donc vérifier

la prise en compte de ces deux facteurs dans le monitoring des niveaux de protection dans le contexte actuel de prévalence de souches intrinsèquement moins dangereuses mais plus contagieuses (Sheikh et al. 2022; Statens Serum Institut - Danemark n.d.; Lyngse et al. 2022). Ainsi, **les hospitalisations incidentales peuvent représenter en France près de la moitié des "hospitalisations Covid"** en conventionnel et soins critiques recensées par appariement sur certaines périodes et catégories de populations (Santé publique France, n.d.).

On peut regretter que **la DREES n'ait pas pris en compte ces considérations**, bien qu'ayant également accès aux chiffres d'hospitalisation spécifiquement "pour Covid" et aux antécédents d'infection documentée, **montrant de façon erronée une chute dramatique de l'efficacité d'une primovaccination sans rappel contre l'infection grave à Omicron** ('DREES - Rapport Appariement SIVIC-SIDEP 28/01/2022', n.d.). Ceci contraste, par exemple, avec les résultats de la cohorte qatarie employant une méthodologie robuste par appariement et une révision des dossiers par des cliniciens (Altarawneh, Chemaitelly, Ayoub, et al. 2022).

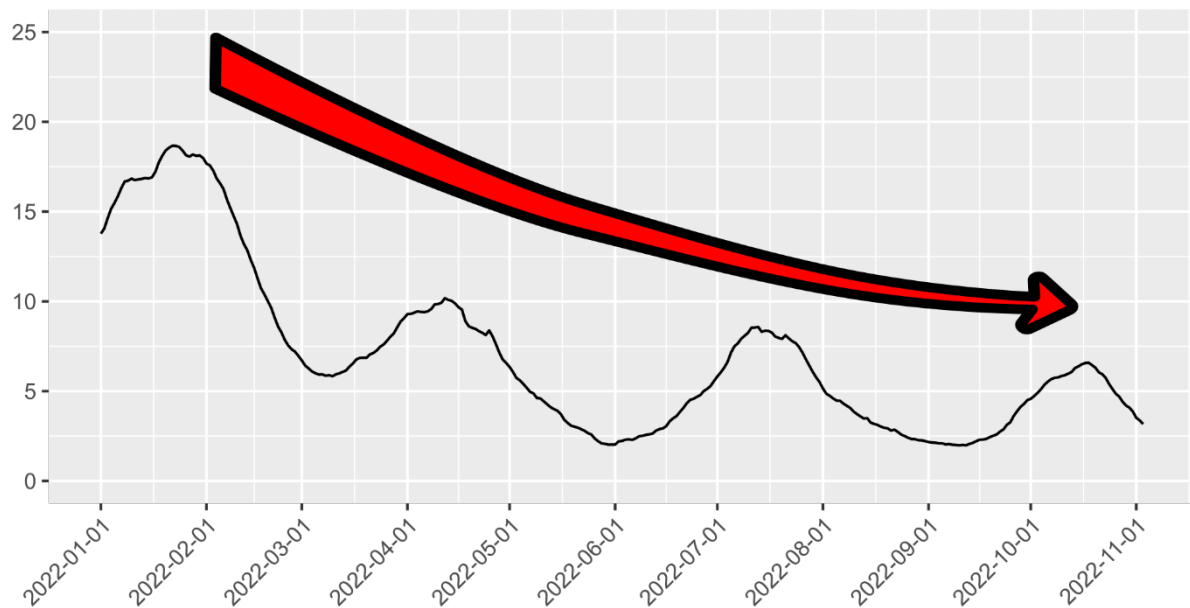
Ces résultats vont encore une fois dans le sens d'une évolution similaire de celle des autres coronavirus humains. Après une phase initiale comportant des formes graves, **une immunité naturelle durable contre les formes graves s'installe dans la population atténuant de plus en plus l'impact sanitaire des vagues épidémiques successives**, avec toutefois des réinfections bénignes fréquentes qui maintiennent un haut niveau d'immunité (Lavine, Bjornstad, and Antia 2021).

Mise à jour novembre 2022

Le retentissement hospitalier des « vagues » épidémiques successives, y compris la dernière vague de BA.5, continue de s'atténuer grâce à l'immunité naturelle forte et durable qui s'est constituée dans la population générale ainsi que la moindre dangerosité des souches dérivées d'Omicron, contredisant systématiquement les discours alarmistes sur l'échappement immunitaire basés sur des données in vitro de faible niveau de preuve. Ceci est bien visible sur le graphique suivant montrant l'évolution à la baisse au cours de l'année 2022 du pic de chaque vague hospitalisations liées à Omicron et ses sous-variants. **Ces constats sont d'ailleurs partagés par le Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires (COVARs), qui succède au conseil scientifique, dans son avis du 20 octobre 2022 (COVARs 2022).**

Nouvelles hospitalisations POUR Covid en 2022

Taux pour 100 000 hab. sur 7 jours glissants



Source données : Data.gouv.fr - Données hospitalières relatives à l'épidémie de COVID-19

Nous notons que **la HAS s'appuie dans son avis du 21 juillet sur les chiffres de la semaine 26 qui ne distinguent pas hospitalisations pour ou avec Covid (HAS 2022) :**

« Le nombre de nouvelles hospitalisations continue d'augmenter (8 063 ; +19 % par rapport à la semaine précédente) [...] »

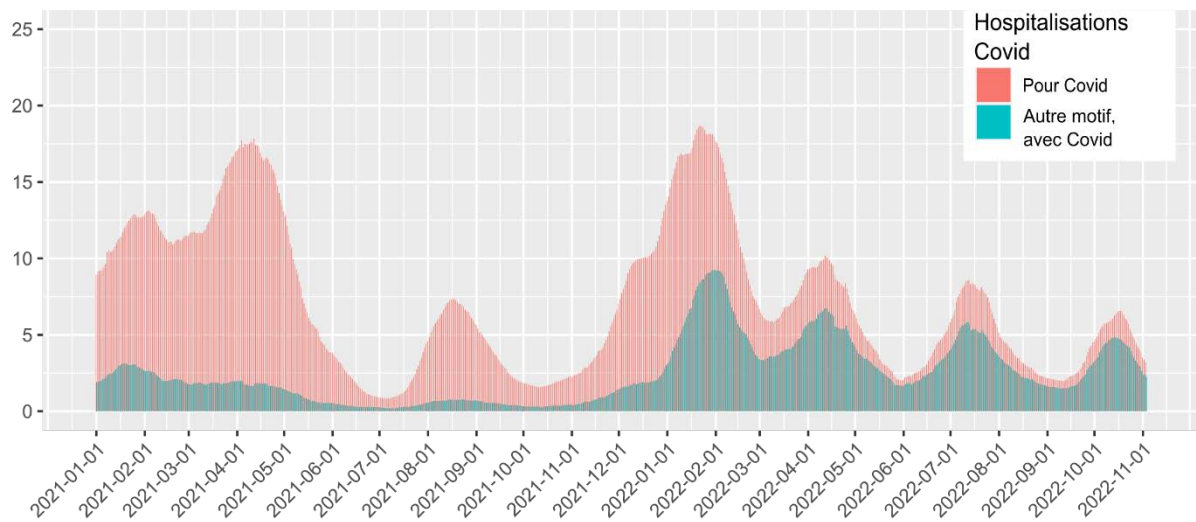
De façon regrettable les points épidémiologiques de **Santé Publique France ont cessé depuis cette même date de distinguer le nombre de nouvelles hospitalisations pour Covid et pour autre motif avec test positif**. Par exemple, en semaine 25, 39 % de ces nouvelles hospitalisations Covid étaient en fait des patients testés positifs au SARS-CoV-2 mais hospitalisés pour un autre motif. **Le COVARS tombe également dans cette ornière** dans son avis du 20 octobre 2022 (COVARS 2022):

« Par comparaison, il y a eu 27 hospitalisations pour 100,000 habitants la semaine du pic de la première vague Omicron en France. »

On observe sur le graphique ci-dessous que ces hospitalisations pour autre motif avec test positif représentent une proportion de plus en plus conséquente des « hospitalisations Covid », ainsi le pic de la première vague Omicron culmine en fait à 18 hospitalisation/100 000 hab. A tel point que **citer ces chiffres sans distinction n'a plus de sens pour évaluer le retentissement réel de l'épidémie**.

"Hospitalisations Covid" : POUR Covid vs AUTRE MOTIF AVEC test positif 2021-2022

Taux pour 100 000 hab. sur 7 jours glissants



Source données : Data.gouv.fr - Données hospitalières relatives à l'épidémie de COVID-19

V. La balance bénéfice-risque individuelle d'une vaccination systématique contre la Covid-19 des soignants et assimilés est à réévaluer

Comme repris plus haut, la HAS fondait aussi son précédent avis sur le constat que « **La vaccination des professionnels de santé vise à les protéger contre les formes graves de Covid-19 [...]** » avec « [...] un vaccin efficace et dont la balance bénéfices-risques est largement en faveur du vaccin » (HAS 2021).

Les facteurs de risques de Covid-19 grave sont bien identifiés dans l'écrasante majorité des cas et restent constants au fil des vagues épidémiques ('ATIH - Analyse de l'activité Hospitalière 2020 COVID-19', n.d.). Pourtant une large proportion des personnels soumis à l'obligation vaccinale ne fait pas état de tels facteurs de risque, et jouit de ce fait d'un **bénéfice individuel réduit voir non significatif** de cette vaccination. Qui plus est, une large proportion recoupant souvent la précédente, est aussi efficacement et durablement protégée par l'**immunité acquise naturellement**. En effet la prévalence chez les soignants est encore supérieure à celle constatée en population générale (INSERM 2021; Brousseau et al. 2022). En dehors de la protection contre les formes graves respiratoires de Covid-19, le bénéfice des vaccins actuels sur d'autre complications de l'infection à SARS-CoV-2 ("Covid longue", etc.) reste d'ordre spéculatif avec parfois même une physiopathologie commune entre effets indésirables des vaccins et complications de la Covid-19.

Par ailleurs, une partie des personnels soumis à l'obligation vaccinale (notamment administratifs) n'est pas dans une situation d'exposition supérieure à la population générale de par son activité professionnelle.

La connaissance du profil de sécurité des vaccins Covid actuellement administrés en France fait également état d'évolutions. Ceci n'est pas surprenant compte-tenu de la nouveauté des plateformes vaccinales utilisées et du circuit d'évaluation accéléré ayant mené à leur approbation. Ces données doivent également conduire à la réévaluation de la balance bénéfice-risque individuelle, surtout dans

les catégories à faible risque de Covid-19 grave. A court et moyen termes, des **signaux de sécurité inattendus** (thrombocytopénies thrombotiques, myocardites, péricardites, troubles menstruels, paralysies faciales, etc.) ont émergés via la pharmacovigilance française et internationale, certains étant confirmés et d'autre restant à investiguer. Il faut noter que certains **des évènements indésirables émergents touchent des catégories à faible risque** de Covid-19 grave (ANSM 2022). Il faut noter également que **les individus déjà immunisés naturellement**, et donc protégés, présentent par contre une réactogénicité et un **risque d'évènement indésirable grave supérieurs** (Mathioudakis et al. 2021). De façon frappante, des analyses récentes des registres de pharmacovigilance internationaux montrent que les vaccins Covid ont un **profil de sécurité clairement moins favorable que d'autres vaccinations courantes, notamment la vaccination saisonnière contre la grippe** qui concerne un public soignant similaire bien que ne faisant pas l'objet d'obligation (Public Sénat 2022). On constate par exemple **un risque relatif d'évènement indésirable grave rapporté au nombre de vaccinations fortement en défaveur des vaccins Covid** (Montano 2022). Il est à déplorer que des analyses de morbi-mortalité toutes causes (et non seulement focalisées sur la Covid-19), stratifiées par âge et statut de comorbidité, ne soient pas disponibles pour monitorer plus finement la balance bénéfice-risque individuelle à court et moyen termes en dépit de la connaissance encore imparfaite de la sécurité de ces vaccins. Les données nécessaires sont pourtant collectées dans les registres français (SNDS) ('-TRIBUNE : "Le Sénat a-t-il peur de connaître les conséquences de la vaccination massive de la population ?" n.d.).

La sécurité et donc la balance bénéfice-risque à plus long terme sont également source d'inconnues, des connaissances acquises récemment incitent à d'avantage de prudence dans les indications de tout ou partie de ces vaccins. Rappelons qu'à ce jour des études précliniques de **génétoxicité et carcinogénicité** n'ont pas été exigées des industriels, notamment pour les plateformes vaccinales à base d'acides nucléiques. Pourtant des publications académiques récentes rendent ces risques désormais plus plausibles. Concernant les plateformes à ARN: rétrotranscription de l'ARNm vaccinal *in vitro*, rétrotranscription et l'intégration génomique de portions de l'ARN viral codant la Spike *in vitro*, demi-vie prolongée de l'ARNm vaccinal *in vivo* (Zhang 2021; Aldén et al. 2022; Röltgen et al. 2022). Par ailleurs les interrogations existantes sur la génotoxicité et carcinogénicité des vecteurs adénoviraux persistent (Food and Drug Administration (FDA) Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee (CTGTAC) Meeting #70, n.d.). La biodistribution, la pharmacocinétique et la pathogénicité des protéines Spikes vaccinales et virales sont également mieux connues, elles montrent une circulation systémique prolongée sous différentes formes, expliquant certains effets indésirables constatés cliniquement et **rendant plausible une toxicité cumulative** (Bansal et al. 2021; Röltgen et al. 2022; Patterson et al. 2021; Patterson 2022). Les phénomènes d'*immune imprinting* et de production d'anticorps facilitants (cf. supra I. et III.) suite à l'immunisation par des versions antérieures de la Spike ont une signification clinique encore incertaine. Il faut cependant envisager, surtout chez les personnes actuellement non à risque, **l'éventualité d'un impact individuel et collectif négatif, sur l'acquisition ultérieure d'une immunité protectrice** naturelle ou vaccinale en cas d'émergence de variants plus virulents.

Enfin, la vaccination Covid a montré, notamment du fait de la réactogénicité (qui est considérable même après les "boosters"), un **impact négatif sur l'absentéisme des personnels de soins** qui doit être pris en compte dans le contexte actuel de pénurie de personnel en France (Munro et al. 2021; Niekrens et al. 2022).

Certes, d'autres vaccinations sont obligatoires pour les personnels exposés: ces **vaccinations se justifient avant tout par la protection individuelle des agents contre des maladies graves** (diphtérie, tétanos, poliomyélite, hépatite B, anciennement la tuberculose) ('Quelles sont les vaccinations obligatoires pour les personnels de santé ?' n.d.). **La gravité de ces maladies, autrement plus grande, ne fait pas l'objet de disparités interindividuelles et inter-variants** telles que celles qui sont constatées avec la Covid-19. Ces vaccinations obligatoires reposent sur des plateformes vaccinales classiques, dont les **données de sécurité et d'efficacité disponibles sont bien plus matures et stables**. Elles sont **connues et librement choisies avant le choix de l'exercice** comme des conditions préalables. Elles ne sont pas appliquées dans un cadre objectivement stressant et parfois brutal (chantage à l'emploi, angoisse des soignantes jeunes vis à vis de leur fertilité, ...). Les données de pharmacovigilance sont rassurantes pour ces vaccinations classiques avec des décennies de recul. Elles sont effectuées si nécessaire à l'embauche où à échéance selon le calendrier vaccinal, par des médecins du travail qui **peuvent les contre-indiquer individuellement au cas par cas** en fonction des antécédents médicaux du soignant (allergie ou immunité acquise par maladie). En aucun cas les personnels immunisés naturellement contre l'hépatite B par exemple ne seront vaccinés ou revaccinés. **La vaccination anti grippe** pour le personnel soignant par exemple, celle qui se rapproche le plus de la situation épidémique saisonnière du covid, est **recommandée** pour le personnel de soin **mais non obligatoire**. Les personnels non vaccinés pour des raisons de santé par les vaccinations classiques en milieu de soin, ne sont jamais suspendus. La médecine du travail n'est pas une médecine de contrôle, une médecine de sélection. Elle vise exclusivement à prévenir les atteintes à la santé physique et psychique du fait du travail. **Toute discrimination à l'emploi sur l'état de santé exercée par un médecin du travail est un délit selon le code pénal.**

Mise à jour novembre 2022

Dans son avis du 21 juillet 2022 la HAS argue que « *la survenue d'effets indésirables graves après vaccination contre la Covid-19 est extrêmement faible* » et que « *le profil des effets indésirables rapportés après l'administration du rappel [troisième dose] est similaire à celui des effets indésirables rapportés lors de la primo-vaccination* » (HAS 2022).

Ce **jugement d'ordre général ne peut aucunement se substituer à la nécessaire évaluation de la balance bénéfice-risque au niveau individuel**. Des effets indésirables, même jugés comme peu fréquents, peuvent annuler le bénéfice attendu chez des personnes chez lesquelles les événements de Covid grave surviennent encore plus rarement (Krug, Stevenson, and Høeg 2022). Par exemple, les **myocardites et péricardites post-vaccinales touchent spécifiquement une catégorie d'âge jeune** fortement représentée parmi les soignants et à faible risque de Covid grave, notamment les jeunes étudiants en santé, ce risque est aussi conséquent après une 3^e dose et concerne également les femmes (Patone et al. 2022). La première **étude prospective de dosage de la troponinémie** dans une large cohorte de soignants rapportée récemment révèle une **fréquence conséquente de dommage myocardique infraclinique** dans une population globalement jeune et peu comorbide après une dose de rappel de vaccin ARNm (Mueller 2022). Une nouvelle étude observationnelle confirme une **fréquence supérieure d'effets secondaires graves des vaccins Covid chez les personnes précédemment infectées** (Tompkins et al. 2022). **Des perturbations menstruelles** font aussi partie des effets secondaires des vaccins Covid plus communs **récemment confirmés** malgré des signaux d'alerte

précoces, ils soulignent également **l'insuffisance du recueil passif des évènements indésirables par la pharmacovigilance** (Edelman et al. 2022; K. M. N. Lee et al. 2022). Leurs **implications physiologiques à long terme aux niveaux hormonal et reproducteur**, en particulier chez les **jeunes soignantes en âge de procréer ou en cours de grossesse**, ne sont pour l'instant **pas connues**.

La HAS se félicite que le **profil de sécurité de la 3^e dose soit similaire à la primo-vaccination** alors que cela signifie au contraire que de façon étonnante **la réactogénicité et les risques d'effets secondaires d'une dose isolée**, pourtant à distance d'un schéma 2 doses rapprochées, **restent importants et se cumulent avec les précédentes doses**. Rappelons que pour satisfaire à l'obligation vaccinale les soignants doivent avoir reçu également au moins une dose de rappel.

Ainsi le risque d'effets indésirables grave se retrouve maximisé malgré un bénéfice minimum chez de nombreuses personnes concernées par l'obligation vaccinale.

Enfin, aucun cas de Covid-19 fatal n'est à déplorer chez les professionnels en établissements de santé depuis la dernière saisine concernant l'obligation vaccinale comme le rapporte Santé Publique France au 6 octobre 2022 (Santé Publique France 2022) :

« Au total, 19 décès liés à l'infection à SARS-CoV-2 ont été enregistrés depuis le 1er mars 2020, survenus chez 5 médecins, 5 aides-soignants, 1 infirmier, 2 professionnels de santé classés « autres » et 6 professionnels non soignants. Parmi les décès déclarés, aucun n'est survenu depuis mi-décembre 2020. »

VI. Autres observations.

La balance bénéfice-risque au niveau collectif de l'obligation vaccinale des soignants doit également tenir compte des paramètres suivant dans le contexte de pénurie durable de soignants, notamment en milieu hospitalier mais également en ville:

A l'effectif des soignants officiellement suspendus s'ajoute également un nombre considérable d'absences ayant officieusement la même cause : arrêts maladies prolongés, mises en disponibilité de la fonction publique, départs et reconversions extra-médicales, ...

S'ajoutent également des absences, provoquées par les précédentes, au sein de soignants satisfaisant à l'obligation vaccinale mais ne supportant pas les conditions de travail dégradées en effectifs réduits (cercle vicieux) ou la discrimination subie par leurs collègues. Certains souffrent également d'évènements indésirables graves survenus après la vaccination covid nécessitant un arrêt de travail.

Indépendamment des effectifs globaux, la suspension d'un seul médecin généraliste ou une infirmière libérale dans des zones stratégiques de désertification médicale ont un retentissement disproportionné sur tout un bassin de population, ils résultent mécaniquement en engorgement des services d'urgences. Ces situations ne sont pas non plus comptées dans les estimations fournies par la Fédération Hospitalière de France, qui ont pourtant été reprises pour minimiser l'impact sanitaire des suspensions.

L'obligation vaccinale est également de nature à aggraver les difficultés durables de recrutement, de personnel paramédical en particulier, les candidats potentiels se trouvant découragés par cette obligation.

De nombreux personnels ayant pour l'instant satisfait à l'obligation vaccinale, pour beaucoup à contrecœur, expriment une lassitude croissante et sont réticents à des rappels vaccinaux de nombre indéfinis, constatant sur le terrain l'incapacité de cette mesure à juguler drastiquement les contaminations. Une attitude qui reflète celle de la population générale. Cette obligation vaccinale injustifiée met ainsi en péril la concorde entre les institutions, les soignants et la population (Ward et al. 2022).

Mise à jour novembre 2022

La défection d'un seul médecin ou paramédical entraîne actuellement la fermeture de secteurs d'hospitalisation en raison des tensions omniprésentes sur le personnel. De même pour **les soignants libéraux dont dépendent tout un bassin de population** dans des zones de désertification médicale, avec une patientèle estimée à 1900 patients pour un médecin généraliste (L'assurance-maladie 2022; 'Un village privé de son médecin car il refuse l'obligation vaccinale' 2021).

La réduction du compte de soignants suspendus depuis la mise en place de l'obligation ne signifie pas nécessairement que ces personnes ont cédé au chantage de l'obligation vaccinale. Dans une partie des cas cela vient du fait qu'**elles ont dû mettre fin à leur contrat et exercent une autre activité pour subsister en attendant la fin de l'obligation**. D'autres sont **réintégrées temporairement suite à une infection à SARS-CoV-2**. Certains **soignants libéraux ont préféré prendre leur retraite** plutôt que de subir l'obligation vaccinale.

L'obligation vaccinale Covid **décourage des candidats potentiels au recrutement et de futurs étudiants en filières de santé** (EMLU 2022). C'est un frein à **l'attractivité pour les soignants étrangers** qui représentent en France une ressource importante dans un contexte où la **France est l'un des 3 derniers pays d'Europe** où l'obligation vaccinale reste en vigueur (cf. Annexe Obligation vaccinale en Europe).

Enfin, **le ministre de la santé ainsi que d'autres parties prenantes déclarent publiquement que les soignants en postes ainsi que les usagers du système de soins seraient opposés à la réintégration** de leurs collègues suspendus **sans fournir aucune étude quantitative crédible** étayant ces allégations. **Au contraire, une large consultation sur le maintien de l'obligation vaccinale menée en mars 2022 au Royaume-Uni**, pays ayant une démographie comparable à celle de la France, **montre que seulement 1 soignant sur 6 était favorable à l'obligation vaccinale** des professionnels de santé. Tandis qu'à l'échelle de la cohorte entière de 90 000 personnes interrogées, dont plus de la moitié d'**usagers du système de soins, 87% étaient « fortement en faveur que l'obligation vaccinale soit révoquée »** (www.gov.uk 2022).

Conclusion

L'ensemble de ces éléments plaident désormais pour l'abandon des mesures d'obligation vaccinale des soignants au profit d'une vaccination volontaire de ceux faisant état de facteurs de risque et qui nécessitent une protection individuelle vis à vis de la Covid-19 grave.

Par ailleurs **ceci n'est pas incompatible avec la mise en place de mesures préventives** de contrôle et d'assainissement de l'air (capteur de CO₂, purificateurs d'air, etc.) qui tardent à être mises en place dans les établissements de santé alors que les connaissances actuelles sur les modes de transmission du SARS-CoV-2, mais aussi la menace plausible d'émergence d'autres pathogènes respiratoires, en font un investissement critique et durable en santé publique.

Nous espérons que la HAS sera sensible à cette somme d'arguments et pourra réviser sa position à l'aune des connaissances les plus récemment acquises sur la pandémie de SARS-CoV-2 ainsi que les bénéfices et les risques des vaccins Covid.

Références

- Acharya, Charlotte B., John Schrom, Anthea M. Mitchell, David A. Coil, Carina Marquez, Susana Rojas, Chung Yu Wang, et al. 2021. 'No Significant Difference in Viral Load Between Vaccinated and Unvaccinated, Asymptomatic and Symptomatic Groups Infected with SARS-CoV-2 Delta Variant'. Preprint. Infectious Diseases (except HIV/AIDS). <https://doi.org/10.1101/2021.09.28.21264262>.
- Aldén, Markus, Francisko Olofsson Falla, Daowei Yang, Mohammad Barghouth, Cheng Luan, Magnus Rasmussen, and Yang De Marinis. 2022. 'Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line'. *Current Issues in Molecular Biology* 44 (3): 1115–26. <https://doi.org/10.3390/cimb44030073>.
- Altarawneh, Heba N., Hiam Chemaitelly, Houssein H. Ayoub, Patrick Tang, Mohammad R. Hasan, Hadi M. Yassine, Hebah A. Al-Khatib, et al. 2022. 'Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections'. *New England Journal of Medicine* 387 (1): 21–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203965>.
- Altarawneh, Heba N., Hiam Chemaitelly, Mohammad R. Hasan, Houssein H. Ayoub, Suelen Qassim, Sawsan AlMukdad, Peter Coyle, et al. 2022. 'Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection'. *New England Journal of Medicine*, February. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2200133>.
- Andrews, Nick, Elise Tessier, Julia Stowe, Charlotte Gower, Freja Kirsebom, Ruth Simmons, Eileen Gallagher, et al. 2022. 'Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines'. *New England Journal of Medicine* 386 (4): 340–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115481>.
- ANSM. 2022. 'Suivi Des Cas d'effets Indésirables Des Vaccins COVID-19 Données Du 24/05/2022 Au 16/06/2022'. <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/06/30/20220623-vaccins-covid-19-fiche-de-synthese-ansm-2.pdf>.
- ARS de Mayotte. 2022. 'Enquête de Séroprévalence à Sars-Cov-2 à Mayotte'.
- 'ATIH - Analyse de l'activité Hospitalière 2020 COVID-19'. n.d. https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/4144/aah_2020_analyse_covid.pdf.
- Azzi, Lorenzo, Daniela Dalla Gasperina, Giovanni Veronesi, Mariam Shallak, Giuseppe Ietto, Domenico Iovino, Andreina Baj, et al. 2022. 'Mucosal Immune Response in BNT162b2 COVID-19 Vaccine Recipients'. *EBioMedicine* 75 (January). <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103788>.
- Bansal, Sandhya, Sudhir Perincheri, Timothy Fleming, Christin Poulson, Brian Tiffany, Ross M. Bremner, and Thalachallour Mohanakumar. 2021. 'Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) Vaccination Prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines'. *The Journal of Immunology* 207 (10): 2405–10. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637>.
- Barda, Noam, Noa Dagan, Cyrille Cohen, Miguel A. Hernán, Marc Lipsitch, Isaac S. Kohane, Ben Y. Reis, and Ran D. Balicer. 2021. 'Effectiveness of a Third Dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine for Preventing Severe Outcomes in Israel: An Observational Study'. *The Lancet* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2).
- BioNTech. 2022. 'Pfizer and BioNTech Receive Positive CHMP Opinion for Omicron BA.1-Adapted Bivalent COVID-19 Vaccine Booster in European Union | BioNTech'. 1 September 2022. <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/pfizer-and-biontech-receive-positive-chmp-opinion-omicron-ba1/>.
- Boucau, Julie, Caitlin Marino, James Regan, Rockib Uddin, Manish C. Choudhary, James P. Flynn, Geoffrey Chen, et al. 2022. 'Duration of Shedding of Culturable Virus in SARS-CoV-2 Omicron (BA.1) Infection'. *New England Journal of Medicine* 0 (0): null. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2202092>.
- Brousseau, Nicholas, Laurianne Morin, Manale Ouakki, Patrice Savard, Caroline Quach, Yves Longtin, Matthew P. Cheng, et al. 2022. 'Séroprévalence Du SRAS-CoV-2 Chez Les Travailleurs de La

- Santé de 10 Hôpitaux Du Québec, Au Canada: Étude Transversale'. *CMAJ* 194 (9): E350–60. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202783-f>.
- Brown, Catherine M. 2021. 'Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings — Barnstable County, Massachusetts, July 2021'. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 70. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7031e2>.
- Buchan, Sarah A., Hannah Chung, Kevin A. Brown, Peter C. Austin, Deshayne B. Fell, Jonathan B. Gubbay, Sharifa Nasreen, Kevin L. Schwartz, Maria E. Sundaram, Mina Tadrous, Kumanan Wilson, Sarah E. Wilson, Jeffrey C. Kwong, et al. 2022a. 'Effectiveness of COVID-19 Vaccines against Omicron or Delta Infection'. <https://doi.org/10.1101/2021.12.30.21268565>.
- . 2022b. 'Effectiveness of COVID-19 Vaccines against Omicron or Delta Infection'. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2021.12.30.21268565>.
- . 2022. 'Estimated Effectiveness of COVID-19 Vaccines Against Omicron or Delta Symptomatic Infection and Severe Outcomes'. *JAMA Network Open* 5 (9): e2232760. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.32760>.
- Cao, Yunlong, Ayijiang Yisimayi, Fanchong Jian, Weiliang Song, Tianhe Xiao, Lei Wang, Shuo Du, et al. 2022. 'BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 Escape Antibodies Elicited by Omicron Infection'. *Nature*, June, 1–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04980-y>.
- Chemaitelly, Hiam, and Laith J Abu-Raddad. 2022. 'Waning Effectiveness of COVID-19 Vaccines'. *The Lancet* 399 (10327): 771–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00277-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00277-X).
- Chemaitelly, Hiam, Houssein H. Ayoub, Sawsan AlMukdad, Peter Coyle, Patrick Tang, Hadi M. Yassine, Hebah A. Al-Khatib, et al. 2022. 'Protection from Previous Natural Infection Compared with mRNA Vaccination against SARS-CoV-2 Infection and Severe COVID-19 in Qatar: A Retrospective Cohort Study'. *The Lancet Microbe* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00287-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00287-7).
- Chemaitelly, Hiam, Houssein H. Ayoub, Patrick Tang, Peter Coyle, Hadi M. Yassine, Asmaa A. Al Thani, Hebah A. Al-Khatib, et al. 2022. 'COVID-19 Primary Series and Booster Vaccination and Immune Imprinting'. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2022.10.31.22281756>.
- Chemaitelly, Hiam, Nico Nagelkerke, Houssein H. Ayoub, Peter Coyle, Patrick Tang, Hadi M. Yassine, Hebah A. Al-Khatib, et al. 2022. 'Duration of Immune Protection of SARS-CoV-2 Natural Infection against Reinfection in Qatar'. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2022.07.06.22277306>.
- Collier, Ai-ris Y., Jessica Miller, Nicole P. Hachmann, Katherine McMahan, Jinyan Liu, Esther Apraku Bondzie, Lydia Gallup, et al. 2022. 'Immunogenicity of the BA.5 Bivalent mRNA Vaccine Boosters'. Preprint. Immunology. <https://doi.org/10.1101/2022.10.24.513619>.
- COVARs. 2022. 'Avis Du 20 Octobre 2022 Du Comité de Veille et d'Anticipation Des Risques Sanitaires (COVARs)'. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communiquede-presse/le-variant-omicron-concerne-actuellement-la-majorite-des-deces-hospitaliers>.
- Davies, Mary-Ann, Erna Morden, Petro Rosseau, Juanita Arendse, Jany-Lee Bam, Linda Boloko, Keith Cloete, et al. 2022. 'Outcomes of Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection during Resurgence Driven by Omicron Lineages BA.4 and BA.5 Compared with Previous Waves in the Western Cape Province, South Africa'. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2022.06.28.22276983>.
- Dejnirattisai, Wanwisa, Robert H. Shaw, Piyada Supasa, Chang Liu, Arabella SV Stuart, Andrew J. Pollard, Xinxue Liu, et al. 2021. 'Reduced Neutralisation of SARS-COV-2 Omicron-B.1.1.529 Variant by Post-Immunisation Serum'. <https://doi.org/10.1101/2021.12.10.21267534>.
- 'DREES - Rapport Appariement SIVIC-SIDEP 28/01/2022'. n.d. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communiquede-presse/le-variant-omicron-concerne-actuellement-la-majorite-des-deces-hospitaliers>.
- Edelman, Alison, Emily R. Boniface, Eleonora Benhar, Leo Han, Kristen A. Matteson, Carlotta Favaro, Jack T. Pearson, and Blair G. Darney. 2022. 'Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S. Cohort'. *Obstetrics & Gynecology*,

- January, 10.1097/AOG.0000000000004695.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004695>.
- EMA. 2022. 'First Adapted COVID-19 Booster Vaccines Recommended for Approval in the EU'. Text. European Medicines Agency. 1 September 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>.
- EMLU. 2022. 'Obligation vaccinale : le refus d'une médecine sans conscience d'une étudiante - Étudiants Militants Libres & Unis'. 30 June 2022. <https://emlu.org/2022/06/30/obligation-vaccinale-le-refus-dune-medecine-sans-conscience-dune-etudiante/>.
- Erman, Michael. 2022. 'FDA Will Not Require Clinical Trial Data to Authorize Redesigned COVID Boosters -Official'. *Reuters*, 30 June 2022, sec. Government.
<https://www.reuters.com/legal/government/fda-will-not-require-clinical-trial-data-authorize-redesigned-covid-boosters-2022-06-30/>.
- Eyre, David W., Donald Taylor, Mark Purver, David Chapman, Tom Fowler, Koen B. Pouwels, A. Sarah Walker, and Tim E.A. Peto. 2022. 'Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants'. *New England Journal of Medicine* 386 (8): 744–56.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116597>.
- Follmann, Dean, Holly E. Janes, Olive D. Buhule, Honghong Zhou, Bethany Girard, Kristen Marks, Karen Kotloff, et al. 2022. 'Anti-Nucleocapsid Antibodies Following SARS-CoV-2 Infection in the Blinded Phase of the mRNA-1273 Covid-19 Vaccine Efficacy Clinical Trial'. medRxiv.
<https://doi.org/10.1101/2022.04.18.22271936>.
- Food and Drug Administration (FDA) Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee (CTGTAC) Meeting #70. n.d. 'Toxicity Risks of Adeno-Associated Virus (AAV) Vectors for Gene Therapy (GT)'. <https://www.fda.gov/media/151599/download>.
- Fröberg, Janeri, and Dimitri A. Diavatopoulos. 2021. 'Mucosal Immunity to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection'. *Current Opinion in Infectious Diseases* 34 (3): 181–86.
<https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000724>.
- Furlan, Roberto. 2021. 'A Tolerizing mRNA Vaccine against Autoimmunity?' *Molecular Therapy* 29 (3): 896–97. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.02.003>.
- Gallais, Floriane, Aurélie Velay, Charlotte Nazon, Marie-Josée Wendling, Marialuisa Partisani, Jean Sibilia, Sophie Candon, and Samira Fafi-Kremer. 2021. 'Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Associated with Cellular Immune Response without Seroconversion, France'. *Emerging Infectious Diseases* 27 (1): 113–21. <https://doi.org/10.3201/eid2701.203611>.
- Garziano, Micaela, Olga Utyro, Mariacristina Polisenio, Teresa Antonia Santantonio, Irma Saulle, Sergio Strizzi, Sergio Lo Caputo, Mario Clerici, Andrea Introini, and Mara Biasin. 2022. 'Natural SARS-CoV-2 Infection Affects Neutralizing Activity in Saliva of Vaccinees'. *Frontiers in Immunology* 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.820250>.
- Gazit, Sivan, Roei Shlezinger, Galit Perez, Roni Lotan, Asaf Peretz, Amir Ben-Tov, Dani Cohen, Khitam Muhsen, Gabriel Chodick, and Tal Patalon. 2021. 'Comparing SARS-CoV-2 Natural Immunity to Vaccine-Induced Immunity: Reinfections versus Breakthrough Infections'.
<https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262415>.
- Griffith, Gareth J., Tim T. Morris, Matthew J. Tudball, Annie Herbert, Giulia Mancano, Lindsey Pike, Gemma C. Sharp, et al. 2020. 'Collider Bias Undermines Our Understanding of COVID-19 Disease Risk and Severity'. *Nature Communications* 11 (1): 5749.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19478-2>.
- Hachmann, Nicole P., Jessica Miller, Ai-ris Y. Collier, John D. Ventura, Jingyou Yu, Marjorie Rowe, Esther A. Bondzie, et al. 2022. 'Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5'. *New England Journal of Medicine* 0 (0).
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2206576>.
- HAS. 2021. 'Avis N° 2021.0052/AC/SEESP Du 15 Juillet 2021 Du Collège de La Haute Autorité de Santé Relatif Au Projet de Loi Relatif à l'adaptation de Nos Outils de Gestion de La Crise Sanitaire'.
<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021->

- 07/avis_n2021.0052_ac_seesp_du_15_juillet_2021_du_college__has_projet_de_loi_relatif_a_ladaptation_de_nos_outils_de_gestion_de_.pdf.
- . 2022. 'Avis n°2022.0044/AC/SESPEV du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'obligation de vaccination contre la Covid-19 des professionnels des secteurs sanitaire et médico-social', July, 3.
- He, Xi, Eric H. Y. Lau, Peng Wu, Xilong Deng, Jian Wang, Xinxin Hao, Yiu Chung Lau, et al. 2020. 'Temporal Dynamics in Viral Shedding and Transmissibility of COVID-19'. *Nature Medicine* 26 (5): 672–75. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.
- Hozé, Nathanaël, Juliette Paireau, Nathanaël Lapidus, Cécile Tran Kiem, Henrik Salje, Gianluca Severi, Mathilde Touvier, et al. 2021. 'Monitoring the Proportion of the Population Infected by SARS-CoV-2 Using Age-Stratified Hospitalisation and Serological Data: A Modelling Study'. *The Lancet Public Health* 6 (6): e408–15. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00064-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00064-5).
- INSERM. 2021. 'EpiCov : 4 % de la population a développé des anticorps contre le SARS entre mai et novembre 2020'. Salle de presse | Inserm. 30 July 2021. <https://presse.inserm.fr/epicov-4-de-la-population-a-developpe-des-anticorps-contre-le-sars-entre-mai-et-novembre-2020/43582/>.
- Jung, Min Kyung, Seong Dong Jeong, Ji Yun Noh, Dong-Uk Kim, Sungmin Jung, Joon Young Song, Hye Won Jeong, Su-Hyung Park, and Eui-Cheol Shin. 2022. 'BNT162b2-Induced Memory T Cells Respond to the Omicron Variant with Preserved Polyfunctionality'. *Nature Microbiology* 7 (6): 909–17. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01123-x>.
- Keeton, Roanne, Marius B. Tincho, Amkele Ngomti, Richard Baguma, Ntombi Benede, Akiko Suzuki, Khadija Khan, et al. 2022. 'T Cell Responses to SARS-CoV-2 Spike Cross-Recognize Omicron'. *Nature* 603 (7901): 488–92. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04460-3>.
- Khoury, David S., Deborah Cromer, Arnold Reynaldi, Timothy E. Schlub, Adam K. Wheatley, Jennifer A. Juno, Kanta Subbarao, Stephen J. Kent, James A. Triccas, and Miles P. Davenport. 2021. 'Neutralizing Antibody Levels Are Highly Predictive of Immune Protection from Symptomatic SARS-CoV-2 Infection'. *Nature Medicine* 27 (7): 1205–11. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>.
- Krienke, Christina, Laura Kolb, Elif Diken, Michael Streuber, Sarah Kirchhoff, Thomas Bukur, Özlem Akilli-Öztürk, et al. 2021. 'A Noninflammatory mRNA Vaccine for Treatment of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis'. *Science* 371 (6525): 145–53. <https://doi.org/10.1126/science.aay3638>.
- Krug, Allison, Josh Stevenson, and Tracy Beth Høeg. 2022. 'BNT162b2 Vaccine-Associated Myo/Pericarditis in Adolescents: A Stratified Risk-Benefit Analysis'. *European Journal of Clinical Investigation* 52 (5): e13759. <https://doi.org/10.1111/eci.13759>.
- L'assurance-maladie. 2022. 'Patientèle'. 27 January 2022. <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/par-theme/professionnels-de-sante-liberaux/patientele-professionnels-sante-liberaux>.
- Lavine, Jennie S., Ottar N. Bjørnstad, and Rustom Antia. 2021. 'Immunological Characteristics Govern the Transition of COVID-19 to Endemicity'. *Science*, February. <https://doi.org/10.1126/science.abe6522>.
- Lee, Katharine M. N., Eleanor J. Junkins, Chongliang Luo, Urooba A. Fatima, Maria L. Cox, and Kathryn B. H. Clancy. 2022. 'Investigating Trends in Those Who Experience Menstrual Bleeding Changes after SARS-CoV-2 Vaccination'. *Science Advances* 8 (28): eabm7201. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm7201>.
- Lee, Wen Shi, Adam K. Wheatley, Stephen J. Kent, and Brandon J. DeKosky. 2020. 'Antibody-Dependent Enhancement and SARS-CoV-2 Vaccines and Therapies'. *Nature Microbiology* 5 (10): 1185–91. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5>.
- Lewnard, Joseph A., Vennis X. Hong, Manish M. Patel, Rebecca Kahn, Marc Lipsitch, and Sara Y. Tartof. 2022. 'Clinical Outcomes Associated with Omicron (B.1.1.529) Variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 Subvariant Infection in Southern California'. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2022.01.11.22269045>.

- Liu, Chang, Helen M. Ginn, Wanwisa Dejnirattisai, Piyada Supasa, Beibei Wang, Aekkachai Tuekprakhon, Rungtiwa Nutalai, et al. 2021. 'Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by Vaccine and Convalescent Serum'. *Cell* 184 (16): 4220-4236.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.020>.
- Liu, Yafei, Noriko Arase, Jun-ichi Kishikawa, Mika Hirose, Songling Li, Asa Tada, Sumiko Matsuoka, et al. 2021. 'The SARS-CoV-2 Delta Variant Is Poised to Acquire Complete Resistance to Wild-Type Spike Vaccines'. <https://doi.org/10.1101/2021.08.22.457114>.
- Lyngse, Frederik Plesner, Carsten Thure Kirkeby, Matthew Denwood, Lasse Engbo Christiansen, Kåre Mølbak, Camilla Holten Møller, Robert Leo Skov, et al. 2022. 'Transmission of SARS-CoV-2 Omicron VOC Subvariants BA.1 and BA.2: Evidence from Danish Households'. Preprint. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. <https://doi.org/10.1101/2022.01.28.22270044>.
- Marks, Michael, Pere Millat-Martinez, Dan Ouchi, Chrissy H. Roberts, Andrea Alemany, Marc Corbacho-Monné, Maria Ubals, et al. 2021. 'Transmission of COVID-19 in 282 Clusters in Catalonia, Spain: A Cohort Study'. *The Lancet. Infectious Diseases* 21 (5): 629–36. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30985-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30985-3).
- Mathioudakis, Alexander G., Murad Ghrew, Andrew Ustianowski, Shazaad Ahmad, Ray Borrow, Lida Pieretta Papavasileiou, Dimitrios Petrakis, and Nawar Diar Bakerly. 2021. 'Self-Reported Real-World Safety and Reactogenicity of COVID-19 Vaccines: A Vaccine Recipient Survey'. *Life (Basel, Switzerland)* 11 (3): 249. <https://doi.org/10.3390/life11030249>.
- Mizrahi, Barak, Roni Lotan, Nir Kalkstein, Asaf Peretz, Galit Perez, Amir Ben-Tov, Gabriel Chodick, Sivan Gazit, and Tal Patalon. 2021. 'Correlation of SARS-CoV-2-Breakthrough Infections to Time-from-Vaccine'. *Nature Communications* 12 (1): 6379. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26672-3>.
- Montano, Diego. 2022. 'Frequency and Associations of Adverse Reactions of COVID-19 Vaccines Reported to Pharmacovigilance Systems in the European Union and the United States'. *Frontiers in Public Health* 9. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2021.756633>.
- Mueller. 2022. 'Incidence Non Négligeable Des Myocardites Après 3ème Dose de Vaccin à ARN Messenger Anti-COVID 19'. <https://www.cardio-online.fr/>. 24 October 2022. <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/ESC-2022/Incidence-non-negligeable-myocardites-apres-3-dose-vaccin-ARN-messenger-anti-COVID-19>.
- Munro, Alasdair P. S., Leila Janani, Victoria Cornelius, Parvinder K. Aley, Gavin Babbage, David Baxter, Marcin Bula, et al. 2021. 'Safety and Immunogenicity of Seven COVID-19 Vaccines as a Third Dose (Booster) Following Two Doses of ChAdOx1 NCoV-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): A Blinded, Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 2 Trial'. *The Lancet* 398 (10318): 2258–76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3).
- Naaber, Paul, Liina Tserel, Kadri Kangro, Epp Sepp, Virge Jürjenson, Ainika Adamson, Liis Haljasmägi, et al. 2021. 'Dynamics of Antibody Response to BNT162b2 Vaccine after Six Months: A Longitudinal Prospective Study'. *The Lancet Regional Health - Europe* 10 (November): 100208. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100208>.
- Nattino, Giovanni, Sara Castiglioni, Danilo Cereda, Petra Giulia Della Valle, Laura Pellegrinelli, Guido Bertolini, and Elena Pariani. 2022. 'Association Between SARS-CoV-2 Viral Load in Wastewater and Reported Cases, Hospitalizations, and Vaccinations in Milan, March 2020 to November 2021'. *JAMA* 327 (19): 1922–24. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4908>.
- Niekrens, Valentin, Jan Esse, Jürgen Held, Carina Sophia Knobloch, Philipp Steininger, Bernd Kunz, Christof Seggewies, and Christian Bogdan. 2022. 'Homologous COVID-19 BNT162b2 mRNA Vaccination at a German Tertiary Care University Hospital: A Survey-Based Analysis of Reactogenicity, Safety, and Inability to Work among Healthcare Workers'. *Vaccines* 10 (5): 650. <https://doi.org/10.3390/vaccines10050650>.
- Nordström, Peter, Marcel Ballin, and Anna Nordström. 2022. 'Risk of Infection, Hospitalisation, and Death up to 9 Months after a Second Dose of COVID-19 Vaccine: A Retrospective, Total

- Population Cohort Study in Sweden'. *The Lancet* 399 (10327): 814–23.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00089-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00089-7).
- Patone, Martina, Xue W. Mei, Lahiru Handunnetthi, Sharon Dixon, Francesco Zaccardi, Manu Shankar-Hari, Peter Watkinson, et al. 2022. 'Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex'. *Circulation* 146 (10): 743–54.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059970>.
- Patterson. 2022. 'SARS-CoV-2 S1 Protein Persistence in SARS-CoV-2 Negative Post-Vaccination Individuals with Long COVID/ PASC-Like Symptoms'. 12 July 2022.
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1844677/v1>.
- Patterson, Bruce K., Edgar B. Francisco, Ram Yogendra, Emily Long, Amruta Pise, Hallison Rodrigues, Eric Hall, et al. 2021. 'Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) Up to 15 Months Post-Infection'.
<https://doi.org/10.1101/2021.06.25.449905>.
- Pfeil, Jennifer, Mario Simonetti, Uta Lauer, Bianca von Thülen, Pawel Durek, Christina Poulsen, Justyna Pawlowska, et al. 2021. 'Prevention of EAE by Tolerogenic Vaccination with PEGylated Antigenic Peptides'. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 12 (January): 20406223211037830. <https://doi.org/10.1177/20406223211037830>.
- 'Pfizer and BioNTech Announce Omicron-Adapted COVID-19 Vaccine Candidates Demonstrate High Immune Response Against Omicron | Pfizer'. n.d. Accessed 17 July 2022.
<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-omicron-adapted-covid-19>.
- Pilz, Stefan, Verena Theiler-Schwetz, Christian Trummer, Robert Krause, and John P.A. Ioannidis. 2022. 'SARS-CoV-2 Reinfections: Overview of Efficacy and Duration of Natural and Hybrid Immunity'. *Environmental Research* 209 (June): 112911.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112911>.
- Planas, Delphine, David Veyer, Artem Baidaliuk, Isabelle Staropoli, Florence Guivel-Benhassine, Maaran Michael Rajah, Cyril Planchais, et al. 2021. 'Reduced Sensitivity of Infectious SARS-CoV-2 Variant B.1.617.2 to Monoclonal Antibodies and Sera from Convalescent and Vaccinated Individuals'. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.05.26.445838>.
- Polack, Fernando P., Stephen J. Thomas, Nicholas Kitchin, Judith Absalon, Alejandra Gurtman, Stephen Lockhart, John L. Perez, et al. 2020. 'Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine'. *New England Journal of Medicine*, December.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
- Public Sénat, dir. 2022. *Les Effets Indésirables Des Vaccins Contre Le Covid-19 : Auditions Au Sénat*.
<https://www.youtube.com/watch?v=YBI7Xzq2tTI>.
- 'Quelles sont les vaccinations obligatoires pour les personnels de santé ?' n.d. Accessed 18 July 2022.
<https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F2366>.
- Reynolds, Catherine J., Corinna Pade, Joseph M. Gibbons, Ashley D. Otter, Kai-Min Lin, Diana Muñoz Sandoval, Franziska P. Pieper, et al. 2022. 'Immune Boosting by B.1.1.529 (Omicron) Depends on Previous SARS-CoV-2 Exposure'. *Science* 377 (6603): eabq1841.
<https://doi.org/10.1126/science.abq1841>.
- Riemersma, Kasen K., Luis A. Haddock, Nancy A. Wilson, Nicholas Minor, Jens Eickhoff, Brittany E. Grogan, Amanda Kita-Yarbro, et al. 2022. 'Shedding of Infectious SARS-CoV-2 Despite Vaccination'. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.07.31.21261387>.
- Röltgen, Katharina, Sandra C. A. Nielsen, Oscar Silva, Sheren F. Younes, Maxim Zaslavsky, Cristina Costales, Fan Yang, et al. 2022. 'Immune Imprinting, Breadth of Variant Recognition, and Germinal Center Response in Human SARS-CoV-2 Infection and Vaccination'. *Cell* 185 (6): 1025-1040.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.018>.
- Sainton, Jérôme. 2022. 'De l'efficacité de La Vaccination Anti-Covid et de Quelques Biais ...'
<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.36470.27205>.
- Santé publique France. 2022. 'Signalements d'infections à SARS-CoV-2 Nosocomiales, Mars 2020-Juin 2022'.

- Santé Publique France. 2022. 'COVID-19 POINT ÉPIDÉMIOLOGIQUE Point Épidémiologique Hebdomadaire / N°123 / Situation Au 07 Juillet 2022'. https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/450685/document_file/COVID19-PE_20220707_signetsVF.pdf.
- Santé Publique France. 2022. 'Recensement national des cas de COVID-19 chez les professionnels en établissements de santé'. 6 October 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/recensement-national-des-cas-de-covid-19-chez-les-professionnels-en-etablissements-de-sante>.
- Santé publique France. n.d. 'COVID-19 POINT ÉPIDÉMIOLOGIQUE Point Épidémiologique Hebdomadaire / N°121/ Situation Au 23 Juin 2022 / P. 1 23 Juin 2022 / N°121'.
- Sciensano. 2022. 'COVID-19 BULLETIN EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE'. https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Weekly_report_FR.pdf.
- Shah, Anoop S.V., Ciara Gribben, Jennifer Bishop, Peter Hanlon, David Caldwell, Rachael Wood, Martin Reid, et al. 2021. 'Effect of Vaccination on Transmission of SARS-CoV-2'. *The New England Journal of Medicine*, September, NEJMc2106757. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2106757>.
- Sheikh, Aziz, Steven Kerr, Mark Woolhouse, Jim McMenamin, Chris Robertson, Colin Richard Simpson, Tristan Millington, et al. 2022. 'Severity of Omicron Variant of Concern and Effectiveness of Vaccine Boosters against Symptomatic Disease in Scotland (EAVE II): A National Cohort Study with Nested Test-Negative Design'. *The Lancet Infectious Diseases* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00141-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00141-4).
- Singanayagam, Anika, Seran Hakki, Jake Dunning, Kieran J. Madon, Michael A. Crone, Aleksandra Koycheva, Nieves Derqui-Fernandez, et al. 2021. 'Community Transmission and Viral Load Kinetics of the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) Variant in Vaccinated and Unvaccinated Individuals in the UK: A Prospective, Longitudinal, Cohort Study'. *The Lancet Infectious Diseases* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00648-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00648-4).
- Staten Serum Institut Denmark. 2022. 'Covid-19 – Gennembrudsinfektioner Og Vaccineeffektivitet - Omicron'.
- Statens Serum Institut - Danemark. n.d. 'Mortality Due to COVID-19 in Denmark Is Not Increasing as Much as Are Case Numbers'. Accessed 3 March 2022. <https://en.ssi.dk/news/news/2022/mortality-due-to-covid-19-in-denmark-is-not-increasing-as-much-as-are-case-numbers>.
- Tarke, Alison, Camila H. Coelho, Zeli Zhang, Jennifer M. Dan, Esther Dawen Yu, Nils Methot, Nathaniel I. Bloom, et al. 2022. 'SARS-CoV-2 Vaccination Induces Immunological T Cell Memory Able to Cross-Recognize Variants from Alpha to Omicron'. *Cell* 185 (5): 847-859.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.015>.
- Thomas, Stephen J., Jr Edson D. Moreira, Nicholas Kitchin, Judith Absalon, Alejandra Gurtman, Stephen Lockhart, John L. Perez, et al. 2021. 'Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months'. *New England Journal of Medicine*, September. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345>.
- Tompkins, Lindsay K., James Baggs, Tanya R. Myers, Julianne M. Gee, Paige L. Marquez, Sharon B. Kennedy, David Peake, et al. 2022. 'Association Between History of SARS-CoV-2 Infection and Severe Systemic Adverse Events After mRNA COVID-19 Vaccination Among U.S. Adults'. *Vaccine*, November. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.10.073>.
- '-TRIBUNE : "Le Sénat a-t-il peur de connaître les conséquences de la vaccination massive de la population ?"' n.d. *QG - Le média libre* (blog). Accessed 18 July 2022. <https://qg.media/2022/03/21/tribune-le-senat-a-t-il-peur-de-connaître-les-conséquences-de-la-vaccination-massive-de-la-population/>.
- Trunfio, Mattia, Bianca Maria Longo, Francesca Alladio, Francesco Venuti, Francesco Cerutti, Valeria Ghisetti, Stefano Bonora, Giovanni Di Perri, and Andrea Calcagno. 2021. 'On the SARS-CoV-2 "Variolation Hypothesis": No Association Between Viral Load of Index Cases and COVID-19

- Severity of Secondary Cases'. *Frontiers in Microbiology* 12: 646679. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.646679>.
- UK Health Security Agency. 2022. 'COVID-19 Vaccine Surveillance Report: Week 27', July, 51.
- . n.d. 'COVID-19 Vaccine Surveillance Report - Week 42', 29.
- 'Un village privé de son médecin car il refuse l'obligation vaccinale'. 2021. www.20minutes.fr. 13 December 2021. <https://www.20minutes.fr/societe/3196711-20211213-coronavirus-nord-village-prive-medecin-car-refuse-ceder-obligation-vaccinale>.
- Walsh, Kieran A., Karen Jordan, Barbara Clyne, Daniela Rohde, Linda Drummond, Paula Byrne, Susan Ahern, et al. 2020. 'SARS-CoV-2 Detection, Viral Load and Infectivity over the Course of an Infection'. *The Journal of Infection* 81 (3): 357–71. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.067>.
- Wang, Qian, Anthony Bowen, Riccardo Valdez, Carmen Gherasim, Aubree Gordon, Lihong Liu, and David D. Ho. 2022. 'Antibody Responses to Omicron BA.4/BA.5 Bivalent mRNA Vaccine Booster Shot'. Preprint. Microbiology. <https://doi.org/10.1101/2022.10.22.513349>.
- Wang, Qian, Yicheng Guo, Sho Iketani, Zhiteng Li, Hiroshi Mohri, Maple Wang, Jian Yu, et al. 2022. 'SARS-CoV-2 Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants Evolved to Extend Antibody Evasion'. bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2022.05.26.493517>.
- Ward, Jeremy K., Fatima Gauna, Amandine Gagneux-Brunon, Elisabeth Botelho-Nevers, Jean-Luc Cracowski, Charles Khouri, Odile Launay, Pierre Verger, and Patrick Peretti-Watel. 2022. 'The French Health Pass Holds Lessons for Mandatory COVID-19 Vaccination'. *Nature Medicine*, January, 1–3. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01661-7>.
- Wei, Jia, Koen B. Pouwels, Nicole Stoesser, Philippa C. Matthews, Ian Diamond, Ruth Studley, Emma Rourke, et al. 2022. 'Antibody Responses and Correlates of Protection in the General Population after Two Doses of the ChAdOx1 or BNT162b2 Vaccines'. *Nature Medicine*, February, 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01721-6>.
- www.gov.uk. 2022. 'Revoking Vaccination as a Condition of Deployment across All Health and Social Care'. GOV.UK. 1 March 2022. <https://www.gov.uk/government/consultations/revoking-vaccination-as-a-condition-of-deployment-across-all-health-and-social-care>.
- Yahi, Nouara, Henri Chahinian, and Jacques Fantini. 2021. 'Infection-Enhancing Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Recognize Both the Original Wuhan/D614G Strain and Delta Variants. A Potential Risk for Mass Vaccination?' *The Journal of Infection*, August, S0163-4453(21)00392-3. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.010>.
- Zhang. 2021. 'Reverse-Transcribed SARS-CoV-2 RNA Can Integrate into the Genome of Cultured Human Cells and Can Be Expressed in Patient-Derived Tissues | PNAS'. 19 April 2021. <https://www.pnas.org/content/118/21/e2105968118>.



SYNDICAT LIBERTE SANTE - BP 25042 - 25410 DANNEMARIE

EMAIL : RELATIONHAS@PJSLS.EU

SITEWEB : www.syndicat-liberte-sante.com