

Dans l'actualité - 16 février 2022

- [Les précédents textes](#)

Vaccin covid-19 NVX-CoV2373 (Nuvaxovid®) chez les adultes : efficacité démontrée durant au moins 3 mois, sans preuve clinique vis-à-vis du variant Omicron

Le *tozinaméran* (Comirnaty®) et l'*élasoméran* (Spikevax®), des vaccins covid-19 à ARN messager, réduisent la fréquence des formes graves de la maladie covid-19 chez les adultes dans les mois qui suivent la vaccination, au moins vis-à-vis de la souche originale du Sars-CoV-2 et des principaux variants en circulation en 2020-2021 (Alpha, Delta et Omicron) (1à5). Leurs effets indésirables dans les jours suivant la vaccination sont communs à ceux de la plupart des vaccins (6). Des réactions d'hypersensibilité parfois graves, des troubles du rythme cardiaque, des hypertensions artérielles et de très rares myocardites, surtout chez des hommes jeunes, ont aussi été rapportés après l'administration de ces vaccins (lire [ici](#), [ici](#), [ici](#), [ici](#))(6).

Fin décembre 2021, dans l'Union européenne, le *vaccin NVX-CoV2373* (Nuvaxovid®, de la firme Novavax) a été autorisé en prévention de la maladie covid-19 chez les adultes, avec un schéma vaccinal initial de deux injections intramusculaires, espacées de 3 semaines (7). Chaque dose injectée contient 5 microg de protéine S (Spike pour "spicule" en anglais) recombinante du virus Sars-CoV-2 et 50 microg d'un adjuvant appelé Matrix-M. L'objectif avec ce vaccin est d'induire une réponse immunitaire contre la protéine S, comme avec le *tozinaméran* ou l'*élasoméran* (7). Le *vaccin NVX-CoV2373* est le premier vaccin autorisé dans l'Union européenne qui contient l'adjuvant Matrix-M (8).

Début 2022, quelle est l'efficacité clinique du *vaccin NVX-CoV2373* chez les adultes ? Avec quels effets indésirables ? Voici les principaux points de repère rassemblés par notre veille documentaire.

Une protéine S recombinante fabriquée à partir de cultures cellulaires. Des associations de protéines recombinantes avec un adjuvant sont utilisées dans des vaccins depuis les années 1980, par exemple dans certains vaccins contre le virus de l'hépatite B ou contre des papillomavirus humains (9,10).

Le *vaccin NVX-CoV2373* est fabriqué à partir de cultures de cellules d'insectes infectées par un virus génétiquement modifié, avec insertion dans son génome du gène de la protéine S du Sars-CoV-2 (8,11). La structure de cette protéine S est très voisine de celle de la protéine S de la première souche du Sars-CoV-2 isolée fin 2019. La protéine S recombinante produite par les cellules modifiées est ensuite extraite et associée avec l'adjuvant Matrix-M, à base de saponine (glucoside extrait de certains végétaux). Cet adjuvant vise à augmenter l'immunogénicité du vaccin (8,11).

Deux essais principaux chez au total environ 45 000 participants non immunodéprimés. L'évaluation clinique du *vaccin NVX-CoV2373* chez les adultes repose principalement sur deux essais randomisés, versus placebo, avec deux injections espacées de 3 semaines. Une immunodépression était un critère de non-inclusion (12,13).

Selon le protocole, les participants et les investigateurs évaluant l'efficacité et les effets indésirables ne devaient pas savoir quel était le produit injecté (7,8,12,13). Cependant, les personnes responsables de la réception des vaccins, de la préparation des doses ou de l'injection avaient connaissance de cette information, d'où une divulgation possible à certains participants ou investigateurs (8). Par ailleurs, après la commercialisation d'autres vaccins covid-19, des participants ont demandé à connaître la nature du produit injecté, tôt au cours de l'essai. Dans le plus grand essai, chez environ 30 000 participants, ils ont été plus nombreux à faire cette demande dans le groupe placebo (23 % versus 15 %), ce déséquilibre entre les groupes semblant être lié à l'absence d'effets indésirables ressentis (8,13). Dans l'autre essai, environ 1 participant sur 3 a eu connaissance de la nature du produit injecté, sans différence entre les deux groupes (8). Ces failles dans la procédure d'aveugle fragilisent les résultats de ces essais.

Essai américain dans un contexte de circulation des variants

Alpha, Bêta et Gamma : diminution relative du risque de maladie covid-19 d'environ 90 % dans les premiers mois après la vaccination.

Un essai a été mené chez 29 949 adultes. Ceux-ci ont été recrutés aux États-Unis d'Amérique et au Mexique, entre décembre 2020 et février 2021, période où les variants Alpha, Bêta et Gamma faisaient partie des variants prédominants (8,13). La moitié des participants avaient 47 ans ou plus, et 13 % étaient âgés de 65 ans ou plus. 52 % des participants avaient une affection facteur de risque de forme grave de covid-19, notamment : une obésité (37 %), une maladie pulmonaire chronique (14 %), un diabète de type 2 (8 %). Selon le tirage au sort, 2 participants sur 3 recevaient le *vaccin NVX-CoV2373* et 1 participant sur 3 recevait le placebo. Après environ 3 à 4 mois, tous les participants du groupe placebo ont reçu le *vaccin NVX-CoV2373*, ce qui a mis fin à la phase versus placebo de l'essai (8,13).

L'efficacité préventive du vaccin a été mesurée en comptabilisant le nombre de patients atteints de covid-19 symptomatique confirmé biologiquement à partir du 7^e jour après la 2^e injection, quand il n'y avait pas d'écart dit majeur par rapport au protocole, soit 25 452 participants (8,13). Lors d'un suivi après la 2^e injection d'au moins 2 mois et demi pour la moitié des participants, 14 d'entre eux (0,1 %) dans le groupe vaccin ont eu la maladie covid-19 versus 63 (0,8 %) dans le groupe placebo, soit une diminution relative du risque de covid-19 de 90 %, statistiquement significative (intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 83 % à 95 %). Aucune forme grave de la maladie n'a été rapportée dans le groupe vaccin versus 5 formes graves dans le groupe placebo, dont 3 ont conduit à une hospitalisation. Toutes causes confondues, les mortalités ont été du même ordre dans les deux groupes : 5 morts pour 10 000 participants ; seule une mort a été liée à une maladie covid-19, chez une personne du groupe placebo (8,14).

L'efficacité préventive du vaccin a semblé voisine dans le sous-groupe des patients avec facteur de risque de forme grave de covid-19. Le nombre de participants âgés de 65 ans ou plus et le nombre de cas de covid-19 rapportés dans ce sous-groupe étaient trop faibles pour évaluer précisément l'efficacité du vaccin dans cette tranche d'âge (8,13).

Essai britannique dans un contexte de circulation du variant

Alpha : diminution relative du risque de maladie covid-19 d'environ 90 % aussi.

L'autre essai versus placebo a été mené chez 15 187 adultes recrutés au Royaume-Uni entre septembre et novembre 2020, au moment où le variant Alpha commençait à circuler largement (8,12). Selon le tirage au sort, la moitié des participants recevaient le *vaccin NVX-CoV2373* et l'autre moitié le placebo. La moitié des participants avaient 56 ans ou plus, et 28 % étaient âgés de 65 ans ou plus. 45 % des participants avaient au moins une affection facteur de risque de forme grave de covid-19, le plus souvent une obésité, une affection pulmonaire chronique ou un diabète (8,12).

L'efficacité préventive du vaccin a été mesurée de la même manière que dans l'essai américain (8,12). Après un suivi médian de 3 mois après la 2^e dose, parmi les 14 039 participants pour lesquels il n'y avait pas d'écart dit majeur par rapport au protocole, 10 participants (0,1 %) ont eu une maladie covid-19 symptomatique dans le groupe vaccin, versus 96 (1,4 %) dans le groupe placebo, soit une diminution relative du risque de covid-19 de 90 %, statistiquement significative (IC95 : 80 % à 95 %). Aucune forme grave de la maladie n'a été rapportée dans le groupe vaccin versus 4 formes graves dans le groupe placebo, dont une a conduit à une hospitalisation. Toutes causes confondues, deux participants du groupe vaccin sont morts (dont une mort en lien avec une maladie covid-19 débutée 7 jours après la vaccination), versus un mort dans le groupe placebo, en lien avec une maladie covid-19 (8,12,14).

L'efficacité a semblé du même ordre de grandeur d'une part dans le sous-groupe des 3 910 participants âgés de 65 ans ou plus, et d'autre part dans celui des 6 260 participants atteints d'une affection facteur de risque de forme grave de covid-19.

Essai sud-africain : moindre efficacité et moindre immunogénicité contre le variant Bêta. Un essai randomisé, versus placebo, a été réalisé entre août et novembre 2020 en Afrique du Sud, chez 4 419 adultes non vaccinés (8,11,14). La moitié des participants étaient âgés de moins de 28 ans et 30 % avaient déjà des anticorps dirigés contre le Sars-CoV-2. Lors du suivi après la 2^e injection, d'au moins 105 jours pour la moitié des participants, 63 participants (3,2 %) ont eu un covid-19 symptomatique dans le groupe vaccin versus 123 (6,4 %) dans le groupe placebo, soit une diminution relative du risque de 50 % (IC95 : 32 % à 62 %). Cet essai n'a pas été conçu pour évaluer l'efficacité préventive vis-à-vis des formes graves de covid-19. Le variant identifié était le variant Bêta dans plus de 90 % des cas. Dans cet essai, l'immunogénicité du vaccin a été moindre que celle rapportée dans l'essai britannique (8,11,14).

Anticorps sériques inhibant la liaison du virus après une dose de rappel, y compris contre les variants Delta et Omicron. Un essai randomisé a évalué la capacité neutralisante du sérum vis-à-vis de différents variants du Sars-CoV-2 après une dose de rappel du vaccin NVX-CoV2373 versus placebo, chez 210 participants qui avaient reçu 6 mois auparavant deux doses de ce vaccin (15). Ses résultats ont été rendus publics avant relecture par des pairs. La moitié des participants étaient âgés de 57 ans ou plus. Environ 1 mois après cette dose de rappel, la quantité d'anticorps avait nettement augmenté, y compris les anticorps inhibant la liaison du Sars-CoV-2, notamment vis-à-vis des variants Delta et Omicron (15).

Une autre étude a montré qu'une dose de rappel avec le vaccin NVX-CoV2373 chez des personnes qui avaient déjà reçu deux doses de *tozinaméran* ou de vaccin covid-19 *ChAdOx1-S* (Vaxzevria®) est immunogène contre divers variants, mais cette étude a été menée avant l'émergence du variant Omicron (14).

Douleurs au site d'injection, maux de tête, douleurs musculaires et articulaires, fatigues. Il est prévisible que le vaccin NVX-CoV2373 expose aux effets indésirables communs à la plupart des vaccins, notamment des réactions locales et systémiques dans les jours qui suivent l'injection. Après l'administration de certains vaccins, de rares cas de maladies auto-immunes, en particulier de syndromes de Guillain-Barré, ont été rapportés (4). Les personnes que l'on savait atteintes d'une maladie auto-immune n'ont pas été incluses dans les deux principaux essais du vaccin NVX-CoV2373, à l'exception de celles atteintes d'une maladie auto-immune endocrinienne stabilisée (12,13).

Dans les deux principaux essais cliniques, des réactions locales durant les 7 jours suivant l'injection de la 1^{re} dose ont été rapportées par environ 60 % des participants dans les groupes vaccin, versus environ 20 % dans

les groupes placebo. Après la 2^e dose, des réactions locales ont concerné environ 80 % des participants dans les groupes vaccin, versus environ 20 % dans les groupes placebo (8). Ces réactions fréquentes ont dû contribuer à ce que les participants devinent que le vaccin leur avait été injecté, ce qui fragilise le recueil des effets indésirables. Les réactions locales les plus fréquentes ont été des "sensibilités" et des douleurs au site d'injection, le plus souvent d'intensité légère à modérée et durant quelques jours. Des réactions d'intensité sévère ont été rapportées par 1 % des participants après la 1^{re} dose de vaccin, et par 5 % après la 2^e dose (8). Dans l'essai ayant évalué la dose de rappel, 7 jours après ce rappel, 82,5 % des participants ont rapporté au moins une réaction locale, et 13 % une réaction locale d'intensité sévère (15).

Dans les deux principaux essais cliniques, des événements indésirables systémiques durant les 7 jours suivant la première dose ont été rapportés par environ 48 % des participants dans les groupes vaccin versus environ 40 % dans les groupes placebo (8). Après la 2^e dose, des réactions systémiques ont été rapportées par environ 65 % des participants dans les groupes vaccin versus environ 35 % dans les groupes placebo. Les événements indésirables le plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête, fatigues, douleurs musculaires et articulaires, nausées et vomissements, avec une durée inférieure à un jour pour la moitié des participants concernés (7,8). Des événements indésirables d'intensité sévère ont été rapportés par environ 2 % des participants après la 1^{re} dose de vaccin, et 10 % après la 2^e dose (8). Dans l'essai ayant évalué la dose de rappel, 76,5 % des participants ont rapporté au moins une réaction systémique dans les 7 jours suivant ce rappel, et 15 % ont rapportés une réaction systémique d'intensité sévère (15).

L'adjuvant Matrix-M est étudié depuis les années 2010 afin d'amplifier la réaction immunitaire dans des vaccins qui sont encore en cours de développement début 2022, avec des résultats disponibles concernant environ 4 200 participants à divers essais cliniques. Comme cela est prévisible du fait de son action, il semble impliqué dans la survenue de réactions locales ou systémiques. Aucun autre effet indésirable n'a été repéré, mais les inconnues concernant cet adjuvant sont encore nombreuses (8,14,16).

Effets indésirables rares : incertitudes liées à une évaluation à court terme chez environ 27 000 personnes ayant reçu le vaccin.

Outre les réactions locales et systémiques rapportées ci-dessus, d'autres événements indésirables ont été rapportés jusqu'à 28 jours après la 2^e dose : chez 16 % des participants du groupe *vaccin NVX-CoV2373* versus 15 % dans l'essai américain ; chez 25 % des participants du groupe vaccin versus 20,5 % dans l'essai réalisé au Royaume-Uni (12,13). Les événements indésirables un peu plus fréquemment rapportés dans les groupes vaccin ont été notamment des troubles cutanés (éruptions, prurits), oculaires (dont diplopies, sécheresses oculaires, photophobies), auto-immuns ; des dysménorrhées dans l'essai américain ; et des léthargies dans l'essai réalisé au Royaume-Uni (8,14).

Dans les deux principaux essais, avec environ 27 000 participants ayant reçu au moins une dose de vaccin, les fréquences d'événements indésirables graves ont été semblables dans les groupes vaccin et placebo, rapportés chez moins de 1 % des patients (12,13). Ces essais n'étaient pas conçus pour rechercher des effets indésirables rares du *vaccin NVX-CoV2373* (12,13). Six événements indésirables graves ont été imputés au *vaccin NVX-CoV2373* par les investigateurs, notamment une myocardite, un angioedème, une neuropathie périphérique (8,14). Deux autres cas de myocardites ont été rapportés, avec un délai de survenue rendant un rôle du vaccin plausible (8). Les autres troubles graves avec quelques cas supplémentaires dans les groupes vaccin par rapport aux groupes placebo ont été : des hypertension artérielles, des fibrillations auriculaires, des accidents vasculaires cérébraux et des cholécystites aiguës. Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée (8). Le recul d'utilisation est

moindre avec ce vaccin qu'avec les autres vaccins covid-19 utilisés à grande échelle depuis janvier 2021.

Grossesse : très peu de données. Des études menées chez des animaux n'ont pas mis en évidence d'effet toxique du *vaccin NVX-CoV2373* sur l'embryon ou le fœtus (7). Il y a peu de données chez des femmes enceintes. Dans les essais cliniques, 95 grossesses ont été rapportées chez des femmes ayant reçu le *vaccin NVX-CoV2373*. La majorité de ces grossesses étaient soit en cours soit avec un devenir inconnu au moment de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du vaccin. Aucune mort fœtale, ni d'enfant mort-né, n'a été rapportée (8).

Peut-être une efficacité réduite en cas de vaccination conjointe avec un vaccin grippal. Dans un essai, 431 participants (âge médian 40 ans) ont reçu un vaccin grippal lors de la première injection du *vaccin NVX-CoV2373*. Chez ces participants, une diminution de 30 % de la quantité d'anticorps anti-protéine S a été observée par rapport à ceux qui avaient reçu uniquement une dose de *vaccin NVX-CoV2373*. Les conséquences cliniques de cette diminution ne sont pas connues (7,8,12). Le *vaccin NVX-CoV2373* n'a pas semblé influencer la quantité d'anticorps synthétisés, dirigés contre les virus de la grippe (8).

Une réaction systémique a été rapportée chez 60 % des participants qui ont reçu les deux vaccins, versus chez 47 % de ceux qui ont reçu un seul des deux vaccins, avec notamment un surcroît de fatigue, de douleurs musculaires et de fièvre (14).

Une conservation sans congélation. Début 2022, chaque flacon contient 10 doses vaccinales de 0,5 ml (7). Les flacons du *vaccin NVX-CoV2373* sont à conserver à une température comprise entre 2 et 8 °C. Ils peuvent être conservés pendant 12 heures à une température ambiante, ne dépassant pas 25 °C. Une fois entamé, le contenu du flacon est à utiliser dans les 6 heures, à condition de le maintenir à une température inférieure à 25 °C. La solution vaccinale ne requiert pas de dilution (7).

Comme pour les autres vaccins covid-19 disponibles dans l'Union européenne début 2022, la présentation en flacon multidoses expose à des contaminations et à des erreurs d'administration (injection d'un volume inférieur ou supérieur à celui préconisé). Elle complique parfois l'organisation des soins pour grouper la vaccination de plusieurs personnes en quelques heures une fois un flacon entamé. Des seringues préremplies, prêtes à l'emploi, seraient les bienvenues pour pallier ces difficultés et pour sécuriser les soins.

En pratique : début 2022, une efficacité à court terme en prévention de la maladie covid-19 symptomatique, mais de nombreuses inconnues. La conception du *vaccin NVX-CoV2373* repose sur un principe éprouvé : l'injection d'une protéine antigénique accompagnée d'un adjuvant visant à amplifier la réaction immunitaire contre cette protéine. Dans les mois suivant la vaccination, selon les essais disponibles début 2022, ce vaccin diminue d'environ 90 % le risque de maladie covid-19 symptomatique, et les résultats semblant indiquer aussi un moindre risque de forme grave. L'évaluation clinique n'a pas été effectuée pendant la circulation du variant Omicron du Sars-CoV-2, devenu prédominant en Europe début 2022. On dispose seulement de tests non cliniques montrant qu'après vaccination par *vaccin NVX-CoV2373*, le sérum a une capacité neutralisante sur le virus semblable quels que soient les variants, y compris Omicron. Dans les essais, les effets indésirables du *vaccin NVX-CoV2373* ont surtout été des réactions locales et systémiques. De nombreuses inconnues persistent, notamment : son efficacité précise en prévention des formes graves de la maladie, la durée de la protection conférée, l'efficacité clinique contre les variants Omicron ou Delta, d'éventuels effets indésirables rares mais graves ou à long terme. En somme, début 2022, les questions en suspens concernant le *vaccin NVX-CoV2373* sont semblables à celles qui se posaient début 2021 après l'évaluation initiale du *tozinaméran* et de

l'élasoméran. Début 2022, quand les vaccins à ARN messager *tozinaméran* et *élasoméran* peuvent être administrés, ceux-ci semblent à préférer du fait du plus long recul sur leur utilisation. Quand ce n'est pas le cas, le vaccin NVX-CoV2373 paraît être une option raisonnable.

©Prescrire

Sources :

- 1- Prescrire Rédaction "[Tozinaméran \(Comirnaty®\) et covid-19 chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans](#)" *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (455) : 648-649.
- 2- Prescrire Rédaction "[Élasoméran \(Spikevax®\) et covid-19 chez les adolescents](#)" *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (457) : 806-807.
- 3- Prescrire Rédaction "[Dans l'actualité - Variant Omicron du Sars-CoV-2 : début 2022, moins de formes graves qu'avec le variant Delta mais une efficacité vaccinale plus faible](#)" 4 janvier 2022.
- 4- Prescrire Rédaction "[Tozinaméran \(Comirnaty®\), vaccine covid-19 ARNm-1273 \(Covid-19 vaccine Moderna®\) et pandémie de covid-19. Forte réduction du risque de maladie covid-19, sans signal préoccupant d'effet indésirable](#)" *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (450) : 245-247 (version numérique complète : 13 pages).
- 5- Prescrire Rédaction "[Dans l'actualité - Variant Delta du Sars-CoV-2 : dans quelle mesure les vaccins covid-19 sont-ils efficaces ?](#)" 1er juillet 2021.
- 6- Prescrire Rédaction "[Pour mieux soigner : enrichir et mettre à jour ses choix thérapeutiques. Le tri 2021](#)" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (459) : 29-56.
- 7- Commission européenne "[RCP-Nuvaxovid®](#)" 12 janvier 2022 : 14 pages.
- 8- EMA – CHMP "[Public assessment report for Nuvaxovid, EMEA/H/C/005808/0000](#)" 4 janvier 2022 : 168 pages.
- 9- Prescrire Rédaction "[Vaccin GenHevac B Pasteur®](#)" *Rev Prescrire* 1989 ; **9** (86) : 241.
- 10- Prescrire Rédaction "[Vaccin papillomavirus 6,11,16,18 \(Gardasil®\). Cancer du col de l'utérus : un espoir à confirmer](#)" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 89-93.
- 11- Shinde V et coll. "[Efficacy of NVX-CoV2373 covid-19 vaccine against the B.1.351 variant](#)" *N Eng J Med* 2021 ; en ligne : 11 pages + supplementary appendix : 49 pages.
- 12- Heath PT et coll. "[Safety and efficacy of NVX-CoV2373 covid-19 vaccine](#)" *N Eng J Med* 2021 ; en ligne : 12 pages + protocole : 362 pages.
- 13- Dunkle LM et coll. "[Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico](#)" *N Eng J Med* 2021 ; en ligne : 13 pages + supplementary appendix : 60 pages + protocole : 402 pages.
- 14- HAS "[Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin Nuvaxovid](#)" 6 janvier 2022 : 100 pages.
- 15- Mallory R et coll. "[Immunogenicity and safety following a homologous booster dose of a Sars-CoV-2 recombinant spike protein vaccine \(NVX-CoV2373\) : a phase 2 randomized placebo-controlled trial](#)" 25 décembre 2021. Site www.medrxiv.org consulté le 4 janvier 2022 : 22 pages.
- 16- Venkatraman N et coll. "[Safety and immunogenicity of heterologous prime-boost immunization with viral-vectored malaria vaccines adjuvanted with Matrix-MTM](#)" *Vaccine* 2017 ; **35** (45) : 6208-6217.