

Dans l'actualité - 3 octobre 2022

- [Les précédents textes](#)

Vaccins covid-19 à ARNm bivalents ciblant aussi le variant Omicron : plus d'anticorps dirigés contre ce variant, mais sans preuve de progrès clinique

Quatre vaccins à ARN messenger (ARNm) ont été élaborés à partir de la première souche isolée du virus Sars-CoV-2 et d'une souche du variant Omicron de ce virus. En septembre 2022, trois vaccins ont été autorisés dans l'Union européenne et un autre est annoncé. Ces vaccins arrivent dans un contexte de circulation quasi exclusive du variant Omicron du virus Sars-CoV-2 avec, en France, une prédominance du sous-lignage BA.5 (1).

Les données d'évaluation des vaccins covid-19 à ARNm élaborés à partir de la première souche isolée du virus ont montré une efficacité préventive vis-à-vis des formes graves de la maladie. Leur efficacité semble moindre vis-à-vis des divers sous-lignages du variant Omicron du Sars-CoV-2, devenu prépondérant en 2022 (2,3).

Quatre vaccins à ARNm ciblant Omicron, en rappel. Selon les sous-lignages du variant Omicron, ces quatre vaccins sont : *tozinaméran* + *riltozinaméran* (Comirnaty Original/Omicron BA.1°) et *tozinaméran* + *famtozinaméran* (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5°) des firmes Pfizer et BioNTech ; *élasoméran* + *imélasoméran* (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1°) et *élasoméran* + *davésoméran* (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5°) de la firme Moderna (4). Pour faciliter la lecture du texte qui suit, ces vaccins dits bivalents sont nommés : vaccins bivalents Omicron en précisant, si nécessaire, BA.1 ou BA.4-5.

Dans l'Union européenne, le vaccin bivalent Omicron BA.1 et le vaccin bivalent Omicron BA.4-5 des firmes Pfizer et BioNTech et le vaccin bivalent Omicron BA.1 de la firme Moderna ont été autorisés « *chez les personnes âgées de 12 ans et plus qui ont déjà reçu au moins un schéma de primovaccination contre la covid-19* ». Le vaccin bivalent Omicron BA.4-5 de la firme Moderna a été autorisé aux États-Unis d'Amérique. Au 27 septembre 2022, il ne l'est pas encore dans l'Union européenne (4,5).

Une dose de 0,3 ml du vaccin bivalent des firmes Pfizer et BioNTech contient deux ARNm différents codant pour la protéine S (15 microg chacun), l'un de la première souche isolée du virus Sars-CoV-2 et l'autre des sous-lignages BA.1 ou BA.4 et BA.5 de son variant Omicron. Les protéines S des sous-lignages BA.4 et BA.5 sont identiques.

Une dose de 0,5 ml du vaccin bivalent de la firme Moderna contient 25 microg d'ARNm de la première souche isolée et 25 microg d'ARNm du variant Omicron BA.1 ou BA.4-5 (4,5).

Pas d'essai comparatif conçu pour évaluer l'efficacité clinique des vaccins bivalents. En septembre 2022, les autorisations de mise sur le marché (AMM) des vaccins bivalents Omicron ne reposent sur aucun essai comparatif conçu pour évaluer l'efficacité sur des critères cliniques. Deux essais d'immunogénicité ont été réalisés avec des vaccins bivalents BA.1, et leurs résultats ont été extrapolés aux vaccins bivalents BA.4-5, dont la composition est la même, à l'exception du fragment d'ARNm du variant Omicron (4,5).

Dans ces deux essais, les participants ont d'abord reçu trois doses de vaccin à ARNm dirigé contre la première souche isolée du Sars-CoV-2 (deux doses de primovaccination et une dose de rappel). Ils ont ensuite reçu une quatrième dose de vaccin, soit avec le même vaccin (groupe témoin), soit avec un vaccin bivalent Omicron BA.1 (4,5,6).

L'essai évaluant le vaccin bivalent Omicron BA.1 de la firme Pfizer BioNTech était randomisé et a inclus 610 participants âgés de plus de 55 ans (âge médian 66 ans). L'essai évaluant le vaccin bivalent Omicron BA.1 de la firme Moderna n'était pas randomisé et a inclus 814 participants âgés de 18 ans ou plus (âge médian 60 ans) (4,5,6à8).

Quantité d'anticorps neutralisants dirigés contre le variant Omicron plus élevée 1 mois après un rappel par vaccin bivalent.

Dans les deux essais, un mois après l'administration de la quatrième dose, la quantité d'anticorps neutralisants dirigés contre le variant Omicron BA.1 a été plus élevée dans les groupes vaccin bivalent Omicron BA.1 que dans les groupes témoins (différences statistiquement significatives). Il n'y a pas eu d'évolution notable des quantités d'anticorps dirigés contre la première souche isolée du Sars-CoV-2 (4,5,6).

Dans l'essai évaluant le vaccin Moderna, la quantité d'anticorps dirigés contre les variants BA.4 et BA.5 a été plus élevée dans le groupe vaccin bivalent Omicron BA.1 que dans le groupe témoin. Cet essai apporte aussi quelques données cliniques, mais aucune analyse statistique n'était prévue au protocole pour ces données. Après un suivi médian d'environ 50 jours, à partir du quinzième jour après l'administration de la quatrième dose, environ 2,5 % des participants des deux groupes ont eu une infection par le Sars-CoV-2, le plus souvent asymptomatique. Ces infections n'ont pas nécessité de consultation en urgence, ni d'hospitalisation (6,8).

Effets indésirables : ceux des premiers vaccins à ARNm. Le profil prévisible d'effets indésirables des vaccins bivalents BA.1 et BA.4-5 est celui du *tozinaméran* et de l'*élasoméran*, notamment : réactions locales, syndromes pseudogrippaux, réactions d'hypersensibilité, myocardites et péricardites (lire [ICI](#))(9).

Aucun effet indésirable non connu de ces vaccins n'a été rapporté à partir des deux essais présentés ci-dessus (4,5,6).

Toujours des flacons multidoses, sources d'erreurs. Les vaccins bivalents autorisés sont présentés en flacons multidoses, identiques à ceux des premiers vaccins à ARNm commercialisés (4,5). Seul l'étiquetage change selon les valences contenues dans les flacons. Ces présentations se ressemblent et exposent à des erreurs.

En pratique. Il est plausible que l'augmentation à très court terme des quantités d'anticorps dirigés contre les variants BA.1 et BA.4-5 soit associée à une diminution du risque de formes graves de covid-19. Mais les données cliniques sont quasiment inexistantes et ne permettent pas de savoir si ces vaccins bivalents apportent ou non un progrès pour prévenir les formes graves de covid-19 par rapport aux vaccins initialement commercialisés.

Comme le recommande la Haute autorité de santé (HAS) française, lors de la campagne de rappel en automne 2022, il semble logique de proposer en priorité un vaccin bivalent qui cible le sous-lignage du variant Omicron qui prédomine, c'est-à-dire en France BA.4-5, ou à défaut BA.1, quels que soient les vaccins utilisés précédemment (10). Mais, si les stocks de ces vaccins s'avèrent insuffisants, pour les personnes à risque de formes graves, la priorité semble de faire une dose de rappel, sans attendre qu'un vaccin ciblant un variant Omicron soit disponible.

Sources :

- 1-** Santé publique France "InfoCovidFrance. Données au 14 septembre 2022". Site www.santepubliquefrance.fr consulté le 19 septembre 2022 : 7 pages.
 - 2-** Prescrire Rédaction "[Tozinaméran \(Comirnaty®\), vaccin 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 (version numérique complète : 13 pages).
 - 3-** Prescrire Rédaction "[Deuxième rappel vaccinal. Chez les personnes à risque de formes graves de covid-19](#)" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (468) : 769-771.
 - 4-** Commission européenne "RCP-Comirnaty" + "RCP-Spikevax" 16 septembre 2022.
 - 5-** US FDA "Fact Sheet-Moderna covid-19 vaccine, bivalent (Original and omicron BA.4/BA.5). Booster dose for 18 years of age and older" + "Fact Sheet-Pfizer-BioNTech covid-19 vaccine, bivalent (Original and omicron BA.4/BA.5). Booster dose for 12 years of age and older. Do not dilute" 31 août 2022.
 - 6-** Chalkias S et coll. "A bivalent Omicron-containing booster vaccine against covid-19" *N Engl J Med* 16 septembre 2022 : 12 pages + supplementary appendix : 34 pages.
 - 7-** HAS "Rapport d'évaluation. Stratégie de vaccination contre la covid-19. Place des vaccins Comirnaty bivalents Original/Omicron BA.1 et Original/Omicron BA.4-5" 19 septembre 2022 : 96 pages.
 - 8-** HAS "Rapport d'évaluation. Stratégie de vaccination contre la covid-19. Place du vaccin Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1" 19 septembre 2022 : 68 pages.
 - 9-** Prescrire Rédaction "[Vaccins covid-19 à ARN messenger autorisés dans l'Union européenne : un bilan des effets indésirables](#)" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (467) : 664-673.
 - 10-** HAS "Recommandation. Stratégie vaccinale de rappel contre la covid-19" 19 septembre 2022 : 10 pages.
-