

NOUVELLE SUBSTANCE



vaccin covid-19 inactivé avec adjuvants (VACCIN CONTRE LA COVID-19 VALNEVA®) chez les adultes avant l'âge de 50 ans

N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU

Pas de comparaison à un vaccin à ARN messager, et un essai chez environ 3 000 adultes qui n'a pas montré d'avantage clinique versus vaccin covid-19 ChAdOx1-S (un vaccin à vecteur viral).

Vaccin contre la covid-19 Valneva® - vaccin covid-19 inactivé avec adjuvants suspension pour injection intramusculaire

• **33 unités** d'antigène du virus Sars-CoV-2 inactivé (souche Wuhan hCoV-19/Italie/INMI1-isl/2020) + adjuvants (0,5 mg d'aluminium + 1 mg de cytosine-phospho-guanine 1018) par dose vaccinale de 0,5 ml (10 doses par flacon ; 10 flacons par boîte)

Valneva

■ **vaccin covid-19 ; virus inactivé avec adjuvants**

■ **Indication** : « immunisation active afin de prévenir la covid-19 (...) chez les personnes âgées de 18 à 50 ans ». [AMM européenne centralisée]

■ **Posologie** : une dose par voie intramusculaire (de préférence dans le muscle deltoïde), à répéter 28 jours plus tard.

■ **Conditions de conservation** : au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Après la première ouverture, le flacon se conserve jusqu'à 6 heures à 25 °C ou jusqu'à 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, avec au maximum 2,5 heures à une température comprise entre 15 °C et 25 °C.

■ **Conditions d'accès en France au 27 octobre 2022** :

Non commercialisé. Selon les informations fournies par la firme fin 2022, la commercialisation de ce vaccin n'est pas prévue en France.

Début 2023, en France, les vaccins à ARN messager (ARNm) disponibles ont une efficacité avérée pour réduire les formes graves de la maladie covid-19 chez les adultes, au moins face aux variants en circulation jusqu'à l'été 2022, au prix d'effets indésirables acceptables. Les vaccins à vecteur viral (dont le vaccin covid-19 ChAdOx1-S) exposent à des thromboses rares mais graves. L'évaluation clinique des vaccins de type protéine Spike + 1 adjuvant est moins fournie, notamment contre le variant Omicron (14).

Mi-2022, un vaccin covid-19 inactivé avec adjuvants a été autorisé dans l'Union européenne. Il contient le virus Sars-CoV-2 entier inactivé, c'est-à-dire que le virus n'a pas la capacité de se multiplier dans les cellules hôtes. Ce vaccin contient deux adjuvants pour augmenter la réponse immunitaire : de l'hydroxyde d'aluminium et de la cytosine-phospho-guanine (CpG) 1018. La CpG 1018 est présente dans un vaccin contre le virus de l'hépatite B autorisé depuis 2021 dans l'Union européenne, mais qui n'est pas commercialisé en France (5). Les CpG sont des petits fragments d'ADN obtenus par synthèse,

semblables à de l'ADN bactérien, qui se fixent sur des récepteurs présents à la surface de certaines cellules immunitaires, ce qui vise à entraîner une réaction inflammatoire et stimuler l'immunité (6).

L'évaluation du vaccin covid-19 inactivé avec adjuvants repose surtout sur un essai d'immunogénicité, randomisé, en double aveugle versus le vaccin covid-19 ChAdOx1-S (à vecteur viral), mené en 2021 chez 2 975 adultes âgés de 30 à 55 ans. Après un suivi d'au moins 4 semaines après la seconde dose vaccinale (en moyenne 5 mois), environ 7 % des patients de chaque groupe ont eu une infection par le Sars-CoV-2, le plus souvent une forme légère à modérée de covid-19 (5). L'analyse d'immunogénicité a porté sur 990 participants séronégatifs pour le Sars-CoV-2 lors de la randomisation. Deux semaines après la 2^e dose, la quantité moyenne d'anticorps neutralisants contre le Sars-CoV-2 a été plus élevée dans le groupe vaccin covid-19 inactivé avec adjuvants que dans le groupe vaccin covid-19 ChAdOx1-S (différence statistiquement significative). Dans chaque groupe, environ 98 % des participants ont développé des anticorps (séroconversion). Chez les adultes âgés de 18 à 29 ans, on dispose seulement d'une étude d'immunogénicité non comparative chez 1 042 participants, suggérant une réaction immune avec le vaccin (5).

Dans l'essai comparatif décrit ci-dessus, comme prévisible avec un vaccin, le vaccin covid-19 inactivé avec adjuvants a surtout entraîné : des réactions locales au site d'injection (rapportées chez 73 % des patients versus 91 % dans le groupe vaccin covid-19 ChAdOx1-S), dont surtout des douleurs, indurations, gonflements, rougeurs ; et des réactions systémiques (70 % versus 91 %), telles que fatigues, céphalées, douleurs musculaires (5). Aucune myocardite ni péricardite n'a été rapportée, contrairement à ce qui a été observé avec les vaccins à ARNm, mais le recul est encore faible. Deux cas de thrombose veineuse superficielle possiblement en lien avec le vaccin covid-19 inactivé avec adjuvants ont été rapportés (5,7). Selon le rapport public d'évaluation de l'Agence européenne du médicament (EMA), l'adjuvant CpG 1018 expose potentiellement à des effets indésirables d'ordre immunologique, sans signal identifié fin 2022. Les effets indésirables liés à son association avec l'hydroxyde d'aluminium ne sont pas connus (5).

Des études menées chez des animaux n'ont pas mis en évidence d'effet toxique du vaccin covid-19 inactivé avec adjuvants sur l'embryon ni le fœtus. Il n'y a pas de données chez des femmes enceintes (5).

©Prescrire

Noms commerciaux des médicaments en France **F**, Belgique **B** et Suisse **CH**

vaccin covid-19 ChAdOx1-S – F B VAXZEVRIA° ; **CH** (—)

vaccin covid-19 inactivé avec adjuvants – F B VALNEVA° ; **CH** (—)

Recherche documentaire mise à jour le 27 octobre 2022



La firme Valneva, que nous avons interrogée, nous a fourni des informations concernant les perspectives de commercialisation de ce vaccin.

1- Prescrire Rédaction "Vaccin NVX-CoV2373 (Nuvaxovid°) et prévention du covid-19 chez les adultes. Efficacité démontrée durant au moins 3 mois, sans preuve d'efficacité clinique vis-à-vis du variant Omicron" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (462) : 250 (version numérique complète : 5 pages).

2- Prescrire Rédaction "Vaccin covid-19 Ad26.CoV2-S (Covid-19 vaccine Janssen°) à vecteur viral et covid-19. Efficacité et risques voisins de ceux du vaccin covid-19 ChAdOx1-S de la firme AstraZeneca" *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (453) : 485-488.

3- Prescrire Rédaction "Vaccins covid-19 à vecteur viral autorisés dans l'Union européenne : un bilan des effets indésirables" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (465) : 511-514.

4- EMA - CHMP "Public assessment report for covid-19 vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva. EMEA/H/C/006019/0000" 23 juin 2022 : 130 pages.

5- Commission européenne "RCP-VidPrevtyn Beta" 10 novembre 2022.

6- Agence canadienne d'inspection des aliments "Évaluation environnementale - L'utilisation d'oligodésoxynucléotides CpG comme immunostimulants et adjuvants" 16 juillet 2018 : 21 pages.

7- 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.



NOUVELLE INDICATION

upadacitinib (RINVOQ°) et eczéma atopique

N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU

Chez des adultes, l'upadacitinib (30 mg par jour) a été un peu plus souvent efficace après 16 semaines que le dupilumab dans un essai comparatif, mais avec des effets indésirables plus fréquents. La dose de 15 mg par jour n'a pas été évaluée dans un essai versus un autre immunodépresseur.

RINVOQ° - upadacitinib comprimés à libération prolongée

• **15 mg** ou **30 mg** d'upadacitinib par comprimé (28 comprimés en plaquette)

AbbVie

■ **immunodépresseur ; inhibiteur de Janus kinases**

■ **Nouvelle indication** : « *dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique* ». [AMM européenne centralisée]

■ **Posologie** : chez les adultes âgés de moins de 65 ans, 15 ou 30 mg une fois par jour ; chez les adolescents (pesant 30 kg ou plus) et chez les adultes âgés de 65 ans ou plus, 15 mg une fois par jour.

Quand l'eczéma atopique (alias dermatite atopique) reste très gênant malgré l'application soignée d'un émollient ou d'un dermocorticoïde de niveau d'activité adapté, un immunodépresseur par voie systémique est une option. La *ciclosporine* est souvent un premier choix, malgré ses limites et ses effets indésirables : insuffisances rénales, hypertension artérielle, troubles neurologiques (tremblements, ataxies, confusions, convulsions), etc. (1,2). Le *méthotrexate* est parfois utilisé dans cette situation, malgré une faible évaluation. En cas d'efficacité insuffisante ou d'effets indésirables trop gênants de la *ciclosporine*, le *dupilumab*, un immunodépresseur anti-récepteurs des interleukines 4 et 13,

administré par voie sous-cutanée, est un recours (1,2). Le *baricitinib*, un immunodépresseur inhibiteur de Janus kinases, n'a pas apporté de progrès dans cette situation clinique, tout comme l'*abrocitinib* autorisé plus récemment (lire p. 13-14) (3).

L'*upadacitinib*, un autre inhibiteur de Janus kinases déjà autorisé dans l'Union européenne à la posologie de 15 mg par jour dans certaines maladies rhumatismales auto-immunes, l'est devenu aussi dans l'eczéma atopique, à raison de 15 ou 30 mg par jour (4,5).

Cette autorisation de mise sur le marché repose surtout sur trois essais *upadacitinib* 15 mg ou 30 mg par jour versus placebo, chez au total 2 240 adultes et 344 adolescents (4). Ces essais n'étaient pas conçus pour évaluer un éventuel progrès par rapport à un autre immunodépresseur (4).

Un autre essai, en double aveugle, a comparé *upadacitinib* versus *dupilumab*, chez 692 adultes (5). 16 % avaient déjà reçu de la *ciclosporine* et 10 % du *méthotrexate*, sans précision de leurs effets chez ces patients. La posologie de l'*upadacitinib* a été de 30 mg par jour (5).

Le critère principal d'évaluation était une amélioration d'au moins 75 % d'un score évaluant l'intensité et l'étendue des lésions après 16 semaines. Une telle réduction a été observée chez 71 % des patients du groupe *upadacitinib* versus 61 % de ceux du groupe *dupilumab* ($p = 0,006$) (5).

Un événement indésirable a été rapporté chez 78 % des patients du groupe *upadacitinib* versus 67 % de ceux du groupe *dupilumab* (5). Outre des effets indésirables connus de l'*upadacitinib* (troubles musculaires ou hépatiques, anémies, neutropénies, infections), les troubles plus fréquemment rapportés dans le groupe *upadacitinib* ont été des acnés (18 % versus 3 %) et des folliculites (6 % versus 1 %) (5à7). L'*upadacitinib* expose aussi aux effets indésirables graves des inhibiteurs de Janus kinases : infections opportunistes, cancers, thromboses veineuses et artérielles, perforations digestives, etc. (7).