



## **Newsletter spéciale vaccins « variant-spécifiques »**

Les données disponibles indiquent que les vaccins contre le Covid-19 actuellement autorisés, basés sur la souche ancestrale Wuhan (« vaccins prototypes »), continuent d'offrir un niveau élevé de protection contre le Covid-19 sévère pour tous les variants du virus, y compris Omicron, à condition que la primovaccination soit complétée par une dose de rappel. Cependant, cette protection est significativement réduite par rapport aux variants qui circulaient auparavant, et particulièrement réduite parmi les personnes âgées et les immunodéprimés.

Plusieurs équipes ont fait l'expérience décevante de vaccins monovalents ciblant un variant. Dans un modèle animal pour Moderna par exemple, des macaques ont reçu 2 doses du vaccin standard, puis 41 semaines plus tard, un groupe d'entre eux a reçu un rappel du même vaccin, tandis qu'un autre a reçu un rappel du vaccin Omicron ([Cell 2022](#)). Des tests portant sur les niveaux d'anticorps neutralisants, l'expansion des lymphocytes B et la réponse à une inoculation du virus Omicron ont montré qu'il n'y avait aucune différence entre les deux traitements (ayant bien permis de monter les titres d'anticorps et de protéger les animaux contre l'infection pulmonaire). La non supériorité du vaccin Omicron serait due au phénomène, mal élucidé mais déjà observé dans d'autres infections virales, du « péché antigénique originel » ou « empreinte immunitaire ». Le système immunitaire a été entraîné à se souvenir du 1<sup>er</sup> variant, et une dose de vaccin spécifique du nouveau variant a tendance à renforcer les souvenirs immunologiques antérieurs plutôt que susciter la production d'anticorps spécifiques du nouveau variant ([JAMA 2021](#)).

Avant l'été, les membres du Comité de composition des vaccins de l'OMS et du Comité consultatif américain sur les vaccins ([VRBPAC](#)) se sont néanmoins accordés à dire qu'un changement de composition du vaccin était nécessaire. Alors qu'un vaccin de rappel bivalent contenant Omicron BA.4/BA.5 est l'option préférée (la FDA a autorisé le 31 août les vaccins bivalents de Moderna et Pfizer ciblant ces sous-variants), une autre version bivalente des vaccins, ciblant la souche ancestrale et le sous-variant BA.1 a été approuvée le 15 août en Grande-Bretagne (vaccin de Moderna) et le 1<sup>er</sup> septembre en Europe ([EMA](#), Moderna et Pfizer) pour l'administration comme dose de rappel aux 12 ans et plus. Le Comité sur la vaccination et l'immunisation britannique a recommandé ce vaccin bivalent comme l'une des options, aux côtés des vaccins ARNm de première génération, dans le programme de rappel d'automne du pays. En France, les recommandations de la HAS sont attendues très prochainement.

Ces décisions sont basées sur les données des essais cliniques réalisés par [Moderna](#) (vaccin dosé à 25 µg/25 µg) et [Pfizer](#) (15 µg/15 µg). Administrés en 2<sup>ème</sup> dose de rappel chez des personnes jamais infectées, les vaccins bivalents souche ancestrale/BA.1 ont produit une réponse en anticorps neutralisants non inférieure, voire supérieure contre Omicron/BA.1 par rapport au vaccin prototype (taux moyens d'anticorps multipliés par 1,2 à 1,8) et n'ont pas eu d'effet négatif sur la réponse contre la souche ancestrale du virus. A titre de comparaison, dans ces études, les taux d'anticorps neutralisants après la 2<sup>ème</sup> dose de rappel étaient multipliés par 2 à 3 chez les personnes ayant un antécédent d'infection par rapport aux personnes jamais infectées. Les effets indésirables étaient comparables, généralement légers et de courte durée. Des analyses exploratoires ont montré que les vaccins bivalents généraient également une bonne (mais tout de même 5 fois plus faible) réponse immunitaire contre les sous-variants BA.4/5. Difficile de dire, même si les réactions immunitaires apparaissent meilleures, quel gain de protection contre la maladie (due au variant BA.4/5 ou aux futurs variants émergents) ces nouveaux vaccins permettront...

Les vaccins bivalents ciblant la souche ancestrale et BA.4/5 sont actuellement en cours d'examen par l'EMA, à partir des données immunologiques encore plus prometteuses obtenues chez la souris. S'ils sont autorisés, ils élargiront encore l'arsenal des vaccins disponibles. Mais le gain d'anticorps sera-t-il affecté par le phénomène d'empreinte immunitaire chez les personnes ayant reçu au préalable un vaccin bivalent ciblant BA.1 ? Aux Etats-Unis, les vaccins bivalents ciblant BA.4/5 sont d'ores et déjà autorisés et devraient être déployés très prochainement, à la place des boosters classiques.

En Europe, deux autres vaccins sont en cours d'évaluation par l'EMA : Skycovion<sup>®</sup>, de SK Chemicals GmbH et Vidprevtyn<sup>®</sup>, de Sanofi Pasteur, qui sont des vaccins basés sur la protéine ou une partie de la protéine *Spike* et un adjuvant. Point intéressant : Vidprevtyn, dans sa formulation ciblant le variant Bêta et administré en 1<sup>ère</sup> dose de rappel chez des adultes ayant reçu 2 doses de vaccin de Pfizer 3 à 7 mois auparavant, a permis une remontée du taux des anticorps neutralisants meilleure qu'avec un rappel Vidprevtyn classique ou qu'avec une 3<sup>ème</sup> dose de vaccin de Pfizer standard, quels que soient les variants testés : souche ancestrale, variants Delta, Bêta et BA.1 d'Omicron ([NEJM](#)). L'adjuvant permettant d'élargir le spectre d'antigènes reconnus par la réponse vaccinale, il se pourrait que les vaccins adjuvantés en général résistent mieux à la divergence avec le temps...