Présidente : Dr Thérèse STAUB

Service National des Maladies Infectieuses

Vice-présidente : Dr Isabel de la FUENTE GARCIA

Expert permanent en infectiologie pédiatrique

Société luxembourgeoise de pédiatrie

Secrétaire : Dr Silvana MASI

Direction de la Santé,

Division de la Médecine scolaire et de la santé des enfants et adolescents

Membres :

Dr Jean FABER

Société Luxembourgeoise de Pneumologie

Dr Carine FEDERSPIEL

Société Médicale Luxembourgeoise de Géro-nto-Gériatrie

Thibault FERRANDON

Fédération Luxembourgeoise des Laboratoires d'Analyses Médicales

Dr Véronique HEYMANS

Association des Médecins-Dentistes

Dr Yaiza RIVERO

Direction de la Santé, Médecin-Chef de pôle de Médecine Préventive et Santé des Populations

Dr Monique PERRIN

Laboratoire National de Santé

Dr Jean-Claude SCHMIT

Direction de la Santé, Directeur

Dr Jean-Paul SCHWARTZ

Cercle des Médecins Généralistes

Dr Nguyen TRUNG NGUYEN

Laboratoire National de Santé

Dr Anne VERGISON

Direction de la santé
Division de l'Inspection sanitaire

Marcin WISNIEWSKI

Direction de la Santé,
Division de la Pharmacie et des médicaments

Expert permanent :

Dr Vic ARENDT

Service national des maladies infectieuses

Recommandation du CSMI concernant la primovaccination avec les vaccins bivalents contre la COVID-19

Le CSMI recommande, dans le contexte actuel de circulation des variants Omicron BA.4-5, l'utilisation des vaccins bivalents Wuhan/Omicron BA.4-5

- Pour les personnes non vaccinées, en primovaccination (à partir de 12 ans)
- Pour les personnes précédemment vaccinées en primovaccination par les vaccins monovalents originaux, et n'ayant pas encore bénéficié de dose de rappel.

Les vaccins bivalents Wuhan/BA.4-5 actuellement disponibles sont les suivants :

Comirnaty adulte BA.4-5 (à partir de 12 ans)

Comirnaty 5-11 ans BA.4-5

Spikevax adulte BA.4-5 (à partir de 30 ans)

Les délais entre les différentes doses, ainsi que les indications pour des doses de rappels (doses additionnelles selon la vulnérabilité aux infections sévères par SARS CoV-2) restent inchangés.

Introduction

Depuis le 26 septembre 2022, le CSMI recommande les rappels de vaccination contre la Covid-19 avec des nouveaux vaccins à ARN messager (ARNm) bivalents. Il existe actuellement au Luxembourg la possibilité de réaliser les rappels par les vaccins bivalents de nouvelle génération Comirnaty adulte Wuhan/BA.1, Comirnaty adulte et pédiatrique 5-11 ans Wuhan/BA.4-5, Spikevax adulte Wuhan /BA.1 et Spikevax adulte Wuhan/BA.4-5.

Le développement et l'utilisation de vaccins à ARNm contre la protéine spike originale du SRAS-CoV-2 (Wuhan) se sont révélés très efficaces contre les infections symptomatiques et graves.

Depuis la déclaration de l'urgence de santé publique COVID-19 au début de 2020, le virus SRAS-CoV-2 a continuellement évolué, donnant lieu à une série d'émergence de variants dits préoccupants. Actuellement, les virus circulant dans le monde sont de la lignée Omicron, avec plusieurs sous-variants reconnus. Les vaccins à ARNm approuvés par l'UE (Comirnaty et Spikevax) ont été adaptés pour fournir des vaccins bivalents contenant deux ARNm : l'un codant pour la protéine spike originale du SRAS-CoV-2 de Wuhan incluse dans les vaccins monovalents (Comirnaty et Spikevax) et un autre codant pour la protéine de pointe BA.1 ou BA.4-5 de la sous-lignée Omicron.

Le vaccin bivalent Wuhan/Omicron BA.4-5 Pfizer-BioNTech a récemment été approuvé par l'EMA pour les doses de rappel chez les enfants et les adultes, et le vaccin bivalent Wuhan/Omicron BA.4-5 Moderna pour les rappels chez les adultes et les adolescents. Ces vaccins ont été autorisés sur la base des essais sur l'homme de vaccins incorporant l'ARNm codant pour la protéine spike du variant antérieur BA.1 de l'Omicron, sur base de données provenant de rappels sur l'animal avec les vaccins contenant l'ARNm codant pour la protéine spike BA.4-5 et des données cliniques limitées sur le profil de la sécurité du vaccin Wuhan/Omicron BA.4-5 de Pfizer-BioNTech.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de données cliniques permettant de justifier l'utilisation des vaccins bivalents à ARNm comme primovaccination, en partie due à la rareté des personnes séronégatives, sans confirmation par sérologie d'une infection naturelle antérieure et sans antécédents de vaccination. Cependant, l'utilisation des vaccins bivalents Wuhan/Omicron à ARNm comme primovaccination pour les personnes non vaccinées semble indispensable dans le contexte actuel avec une circulation de nouveaux variants Omicron.

Résumé des données

- **Données précliniques :**

Des études de modélisation de vaccination ont été réalisées chez les souris pour étudier les réponses immunitaires induites par les vaccins bivalents COVID-19 en tant que primovaccination.

Dans le cadre d'une série de primovaccination à deux doses chez la souris, les deux vaccins bivalents Wuhan/BA.1 et Wuhan/BA.4-5 ont induit des réponses en anticorps neutralisants contre les variantes d'Omicron plus importantes que le vaccin original Spikevax adulte. Lorsqu'ils ont été administrés à des souris en tant que rappel 7 mois après la série de primovaccination avec le Spikevax adulte original, les vaccins bivalents ont induit des réponses immunitaires par liaison d'anticorps hautement neutralisants. Les rappels avec les vaccins bivalent Spikevax Wuhan/BA.1 et Spikevax Wuhan/BA.4-5 ont induit des réponses spécifiques contre les variants BA.1 et de BA.4-5, respectivement, mais également contre le variant original Wuhan.¹

La vaccination de souris naïves n'ayant jamais été en contact avec le SRAS-CoV-2 avec le vaccin bivalent à ARNm de Pfizer/BioNTech, contenant l'ARNm de la protéine spike original Wuhan et du variant Omicron BA.4/5, a induit une réponse immunitaire avec des anticorps neutralisants contre les sous-variants d'Omicron BA.1, BA.2, BA.2.12.1 et BA.4-5 ainsi que d'autres variants antérieurs dits préoccupants (Wuhan, Alpha et Delta)².

Par extrapolation, ces données précliniques donnent des éléments indiquant une efficacité et un bénéfice pour une primovaccination par des vaccins bivalents de nouvelle génération pour les sujets n'ayant pas été vaccinés ou sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 et pourraient donc induire des réponses immunitaires larges dans le contexte actuel.

- **Données cliniques**

Aucune étude clinique chez l'humain n'est encore disponible à l'heure actuelle pour la primovaccination avec les nouveaux vaccins bivalents à ARNm.

Les vaccins bivalents actuellement disponibles contiennent la moitié de la dose initiale de l'ARNm de la protéine spike de la souche original Wuhan.

Les études cliniques pour la détermination de la dose pour le Comirnaty original et le Spikevax original n'ont pas montré de différences en termes d'immunogénicité lors de comparaison des différents dosages (10, 20 et 30 microgrammes pour le Comirnaty original et 50 vs 100 microgrammes pour le Spikevax original)³⁴.

On peut par conséquent s'attendre à ce que la primovaccination avec le vaccin bivalent induise des réponses immunitaires similaires aux variants, comme celles suite à une immunisation par vaccins monovalents contenant la souche originale.

Selon des données cliniques préliminaires en Afrique du Sud, les sujets non vaccinés ayant eu une infection documentée par le variant Omicron BA.4/5 montrent une réponse immunitaire plus étendue avec des anticorps neutralisants contre les différents variants, c'est-à-dire contre D614G, Beta, Delta, BA.1, BA.2 et BA.4) par rapport à l'infection par l'Omicron BA.1, comme le montre un test de neutralisation utilisant un pseudovirus (modification de l'enveloppe d'un autre virus « pseudovirus » en y remplaçant une glycoprotéine de membrane par la protéine spike S ; permet d'étudier l'effet des anticorps pour neutraliser la capacité des virus à entrer dans les cellules et ainsi de prévenir l'infection)⁵.

Ces données donnent à penser que les vaccins qui contiennent de l'ARNm codant pour la protéine spike des variants Omicron BA.4-5 peuvent offrir une certaine protection croisée contre les variants actuellement en circulation.

Il est encourageant de constater que les premières données probantes en situation réelle sur l'utilisation de vaccins bivalents à ARNm pour les rappels indiquent que ces vaccins confèrent une protection contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2⁶.

Les études cliniques suggèrent que le profil de réactogénicité est globalement comparable pour les vaccins à ARNm bivalent en rappel et pour les vaccins ARNm originaux utilisés en primovaccination ou comme rappels.

Recommandation du CSMI

Malgré des données disponibles limitées, il est raisonnable d'envisager une réponse immunitaire similaire voire supérieure avec les vaccins bivalents chez les personnes non vaccinées en primovaccination, qu'avec les vaccins monovalents originaux.

Le CSMI recommande dès lors, dans le contexte actuel de circulation des variants Omicron BA.4-5, l'utilisation des vaccins bivalents Wuhan/Omicron BA.4-5 (dans la mesure du stock disponible)

- pour les personnes non vaccinées, en primovaccination (à partir de 12 ans)
- pour les personnes précédemment vaccinées en primovaccination par les vaccins monovalents originaux, et n'ayant pas encore bénéficié de dose de rappel*

Les vaccins bivalents Wuhan/BA.4-5 actuellement disponibles sont les suivants :

Comirnaty adulte BA.4-5 (à partir de 12 ans)

Comirnaty 5-11 ANS BA.4-5

Spikevax adulte BA.4-5 (à partir de 30 ans)

Les délais entre les différentes doses, ainsi que les indications pour des doses de rappels (doses additionnelles selon la vulnérabilité aux infections sévères par SARS CoV-2) restent inchangés⁷⁸.

*Pour rappel, une primovaccination consiste en l'administration de 2 doses pour les personnes immunocompétentes et de 3 doses pour les personnes immunosupprimées ou dialysées.

Si les personnes ont reçu une 2e dose de rappel avec un vaccin ARNm monovalent ou bivalent Wuhan/BA.1, il n'a pas d'indication de réaliser une dose additionnelle avec un vaccin ARNm bivalent Wuhan/BA.4-5.

Cette recommandation a été préparée par le Dr Silvana Masi, et soumise à la validation des membres du CSMI par voie électronique et approuvée le 23 février 2023. Cette recommandation est susceptible d'être revue en fonction de l'acquisition de nouvelles connaissances.

Références :

¹ Scheaffer, S.M., Lee, D., Whitener, B. *et al.* Bivalent SARS-CoV-2 mRNA vaccines increase breadth of neutralization and protect against the BA.5 Omicron variant in mice. *Nat Med* **29**, 247–257 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41591-022-02092-8>

² Muik A, Lui BG, Bacher M, et al. Exposure to BA.4/5 S protein drives neutralization of Omicron BA.1, BA.2, BA.2.12.1, and BA.4/5 in vaccine-experienced humans and mice. *Sci Immunol.* 2022;7(78):eade9888. doi:10.1126/sciimmunol.ade9888

³ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Assessment report: Comirnaty (Correction dated 19 February 2021 to clarify ERA statement),

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁴ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Assessment report: COVID-19 Vaccine Moderna (Correction dated 11 March 2021 to clarify ERA statement);

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁵ Simone I. Richardson, Thopisang Motlou, Mieke A. et al. SARS-CoV-2 BA.4 infection triggers more cross-reactive neutralizing antibodies than BA.1, Preprint bioRxiv, DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.07.14.500039>

⁶ Link-Gelles R, Ciesla AA, Fleming-Dutra KE, et al. Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection — Increasing Community Access to Testing Program, United States, September–November 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:1526–1530.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7148e1>

⁷ CSMI, Délai entre primovaccination et dose de rappel et prise en compte des infections intercurrentes dans le schéma vaccinal contre la COVID-19, Mise à jour mars 2022 ;

<https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/covid-19/covid-19-annexes/CSMI-avis-delai-rappel-20220118.pdf>

⁸ CSMI, Recommandation du CSMI concernant une 2ème dose de rappel de vaccin contre la COVID-19, Mise à jour du 26 septembre 2022,

<https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/covid-19/covid-19-annexes/20220926-recommandation-4e-dose-maj-vf.pdf>