

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/362154526>

Adaptation des vaccins COVID-19 pour l'automne 2022

Preprint · July 2022

CITATIONS

0

READS

672

1 author:



[Helene Banoun](#)

French Institute of Health and Medical Research

55 PUBLICATIONS 605 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Immunology and theory of evolution [View project](#)

Adaptation des vaccins COVID-19 pour l'automne 2022

On nous fait miroiter depuis 2 ans la souplesse des vaccins ARNm qui permet une adaptation rapide aux nouveaux variants circulants.

Il est question finalement de cette adaptation pour l'automne 2022 alors que le virus mute depuis qu'il a émergé.

Pourquoi est-ce si tardif et que peut-on en attendre ?

Que nous apprend l'histoire des vaccins à ce sujet avec l'adaptation annuelle du vaccin grippal ?

L'EMA et la FDA viennent de décider pourquoi et comment seront adaptés les vaccins aux nouveaux variants, les deux agences ont la même position.

<https://www.fda.gov/media/159597/download>

FDA June 30, 2022 Fall 2022 COVID-19 Vaccine Strain Composition Selection Recommendation

<https://www.ema.europa.eu/en/news/global-regulators-agree-key-principles-adapting-vaccines-tackle-virus-variants> 1er juillet 2022

EMA

Global regulators agree on key principles on adapting vaccines to tackle virus variants

Efficacité des vaccins actuels contre les variants selon la FDA

Avant la réunion du 28 juin 2022 la FDA a publié un document

(<https://www.fda.gov/media/159452/download>

FDA Briefing Document Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting June 28, 2022)

reconnaissant que les nouveaux variants circulants échappent aux anticorps induits par le vaccin

« prototype » correspondant à la souche de Wuhan de 2019, mais « les vaccins actuellement disponibles ont conservé un certain niveau d'efficacité contre toutes les variantes du SRAS-CoV-2 épidémiologiquement importantes qui sont apparues à ce jour, avec une efficacité plus élevée contre les conséquences plus graves (hospitalisation et décès) que contre la maladie symptomatique légère. »

La FDA reconnaît cependant l'efficacité décroissante au fil du temps de la primovaccination et des rappels contre la maladie grave, l'hospitalisation associées à Omicron et une efficacité moindre chez les personnes immunodéprimées.

La FDA reconnaît même implicitement que les vaccins actuels n'empêchent pas les formes graves de Covid-19 puisque la décision de changement de souche pour le vaccin n'intervient que s'il est prouvé que le vaccin actuel n'est pas suffisamment efficace contre les formes graves.

page 9 du rapport du 30 juin : Dans quelles conditions la FDA recommandera l'adaptation des vaccins :

« Le 6 avril, le VRBPAC a noté que, pour prendre une décision de changement de souche, il doit être prouvé que la composition actuelle des souches vaccinales n'est pas suffisamment efficace contre les maladies graves causées par les variantes en circulation. »

: « *The committee noted that any strain change decision should be data-driven, and that there should be evidence that the current vaccine strain composition is not adequately effective against severe disease caused by circulating variants coupled with compelling evidence that a proposed modified vaccine composition will provide improved vaccine effectiveness.* »

Ceci est confirmé par une étude israélienne (Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman LS, Ash N, Alroy-Preis S, Huppert A, Milo R. Protection and Waning of Natural and Hybrid Immunity to SARS-CoV-2. N Engl J Med. 2022 Jun 9;386(23):2201-2212. doi: 10.1056/NEJMoa2118946. Epub 2022 May 25. PMID: 35613036; PMCID: PMC9165562)

Sur des données non ajustées et pour les plus de 60 ans n'ayant pas été infectés (et donc pas protégés par l'infection naturelle avant la 2^e ou la 3^e dose), le risque est 18 fois plus élevé de faire une Covid sévère après la 3^e dose par rapport aux personnes protégées par l'infection naturelle et 118 fois plus élevé avec seulement 2 doses, toujours par rapport aux non vaccinés protégés par

l'infection naturelle. Ces données seraient à ajuster selon l'état de santé comparé des vaccinés et des non vaccinés, mais la différence est quand même très notable.

Table 1

Demographic and Clinical Characteristics of the Study Cohorts.²

Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman LS, Ash N, Alroy-Preis S, Huppert A, Milo R. Protection and Waning of Natural and Hybrid Immunity to SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2022 Jun 9;386(23):2201-2212. doi: 10.1056/NEJMoa2118946. Epub 2022 May 25. PMID: 35613036; PMCID: PMC9165562

Cohort	Sex		Age Group			Population Sector		
	Female	Male	16-39 yr	40-59 yr	≥60 yr	General Jewish	Arab	Ultra-Orthodox Jewish
Recovered, unvaccinated cohort[‡]								
Person-days at risk — %	53.1	46.9	66.7	25.0	8.3	50.7	28.4	20.9
SARS-CoV-2 infections/100,000 person-days at risk — no.	2370	2021	3361	915	115	2522	1463	406
Cases of severe Covid-19/100,000 person-days at risk — no.	9	16	6	10	9	12	4	9
Three-dose cohort[‡]								
Person-days at risk — %	51.0	49.0	16.4	30.1	53.4	89.2	4.1	6.7
SARS-CoV-2 infections/100,000 person-days at risk — no.	2835	3010	1156	2042	2647	4957	417	471
Cases of severe Covid-19/100,000 person-days at risk — no.	70	108	1	13	164	155	12	11
Two-dose cohort[‡]								
Person-days at risk — %	51.2	48.8	56.7	30.7	12.6	74.1	5.6	20.3
SARS-CoV-2 infections/100,000 person-days at risk — no.	77,475	63,003	84,471	42,825	13,182	111,174	12,328	16,976
Cases of severe Covid-19/100,000 person-days at risk — no.	579	793	44	264	1064	1071	74	227
Recovered, one-dose cohort[¶]								
Person-days at risk — %	51.7	48.3	57.2	29.1	13.8	54.4	22.1	23.6
SARS-CoV-2 infections/100,000 person-days at risk — no.	441	381	543	209	70	539	170	113
Cases of severe Covid-19/100,000 person-days at risk — no.	8	5	1	5	7	8	2	3
One-dose, recovered cohort[¶]								
Person-days at risk — %	52.2	47.8	52.6	33.1	14.3	60.8	15.3	23.9
SARS-CoV-2 infections/100,000 person-days at risk — no.	117	112	156	62	11	168	38	23
Cases of severe Covid-19/100,000 person-days at risk — no.	1	0	0	0	1	1	0	0

Mortalité

Dans le compte rendu de la réunion du Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting Report du CEPI et FDA du 6 avril 2022, https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2022/04/SPEAC_VRBPAAC-meeting-report_Apr062022.pdf, il est noté page 13 que l'efficacité de la 4^e dose contre la mortalité est de 55% d'après les données israéliennes sur les cas notifiés plus de 12 jours après l'injection et dans les 21 jours après confirmation de l'infection. Donc l'efficacité réelle est moindre puisque, comme toujours, sont exclus les décès observés dans les 12 jours suivant l'injection, de plus les décès survenant plus de 21 jours après le premier test PCR positif sont aussi exclus.

Adaptation du vaccin aux nouveaux variants

La FDA constate que seul Omicron circule et que les souches antérieures ne circulent plus.

La FDA recommande aux fabricants de vaccins de développer un vaccin COVID-19 bivalent (prototype + protéine Omicron BA.4/5 S) à utiliser comme dose de rappel.

La FDA admet cependant les incertitudes sur notamment l'évolution future du virus, le manque de données sur l'efficacité clinique par rapport aux prototypes de vaccins antérieurs et les problèmes de fabrication qui pourraient survenir lors de la production d'une formulation vaccinale actualisée.

Selon un article publié en allemand (<https://www.mdr.de/wissen/corona-covid-neue-omikron-variante-anpassung-impfstoffe-100.html>) l'adaptation avec BA4/5 semble poser problème aux spécialistes de

l'évolution du virus : l'apparition du dernier variant « Centaure » BA.2.75 qui accumule des mutations supplémentaires par rapport à BA4/5 remet en cause le choix de la FDA. Les fabricants avaient commencé à tester l'adaptation avec BA.1, puis la FDA recommande BA4/5, mais le virus mute plus vite que les décisions des agences de santé qui pourraient finalement décider le laisser les fabricants adapter leurs vaccins sans aucun essai clinique pour gagner du temps. C'est peine perdue car les vaccins seront toujours en retard sur le virus.

À ce sujet nous verrons plus loin comme, dans le cas de la grippe, l'anticipation de

l'évolution d'un virus est quasi impossible.

Concernant les problèmes de fabrication, la FDA et l'EMA ont subi de fortes pressions des gouvernements US et de la Commission Européenne en novembre 2020 pour faire approuver les vaccins Pfizer par EMA et FDA malgré problèmes d'efficacité et sécurité. Des mails déclassifiés montrent que les agences de régulation se sont inquiétées d'une « différence significative dans le % d'intégrité de l'ARNm/espèces tronquées entre les lots cliniques [des essais cliniques](~78% d'intégrité de l'ARNm) sur lesquels l'analyse provisoire a été effectuée et les lots commerciaux [distribués à la population générale] proposés (~55%) » (<https://childrenshealthdefense.org/defender/european-medicines-agency-eu-pfizer-vaccine/>). Le seuil avait été fixé à 70% d'intégrité puis subitement l'EMA et la FDA ont considéré ensuite que ce n'était plus un problème. Le 26 novembre 2020, une réunion Pfizer/EMA conclue : « nous révisons la spécification d'intégrité de l'ARN pour la substance médicamenteuse à =60%, la libération du produit médicamenteux à =55%, et la durée de conservation du produit médicamenteux à =50%." Il était aussi écrit dans le compte rendu de cette réunion "En outre, la possibilité de protéines traduites autres que la protéine de pointe prévue (S1,S2), résultant d'espèces d'ARNm tronquées et/ou modifiées, doit être abordée et les données pertinentes de caractérisation des protéines pour les espèces prédominantes doivent être fournies, si elles sont disponibles." À ce jour, aucune nouvelle donnée n'a été fournie par les fabricants et ces préoccupations ont disparu des documents officiels.

Les fabricants ont forcé la main à la FDA puisqu'ils ont publié leurs essais sur les vaccins adaptés à Omicron BA.1 avant la décision de cette dernière prévue le 28 juin!

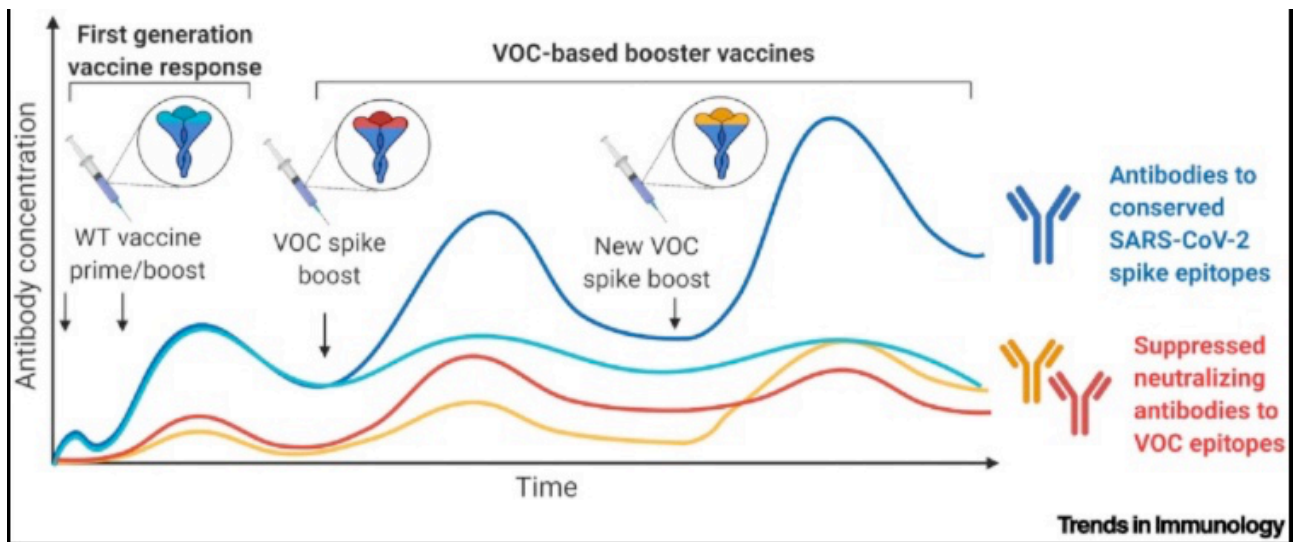
Le 8 juin 2022 Moderna publie un communiqué de presse <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Moderna-Announces-Omicron-Containing-Bivalent-Booster-Candidate-mRNA-1273.214-Demonstrates-Superior-An/> pour présenter son nouveau vaccin pour l'automne 2022 : le taux d'anticorps anti-omicron procuré par son booster spécifique de Omicron (mRNA-1273.214 : mélange de mRNA-1273 de la souche de Wuhan et d'ARNm spécifique de Omicron) est 8 x supérieur à celui procuré par le vaccin contre la souche de Wuhan seul, mais le taux est mesuré 1 mois seulement après l'injection ! Il s'agit d'injecter 50 µg donc Moderna reconnaît implicitement le surdosage du vaccin initial (100 µg)

Moderna prétend également avoir testé ce vaccin sur des participants séronégatifs (n'ayant officiellement jamais rencontré le SARS-CoV- 2) : où existe-t-il encore des humains n'ayant jamais rencontré le virus étant donné que le virus circule depuis presque 3 ans dans le monde entier et aussi chez les animaux sauvages? D'après les chiffres officiels britanniques, plus de 80% des enfants non vaccinés ont des anticorps anti-Covid

(<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronaviruscovid19latestinsights/antibodies>)

Moderna a lancé en 2021 des essais avec des mélanges d'ARNm spécifiques des variants beta et delta avec la vaccin contre la souche de Wuhan mais ils n'ont pas été commercialisés et pourtant un rappel avec un ARNm spécifique du variant Beta provoquait 3 fois moins d'effets indésirables que le vaccin courant. Il n'a pas été utilisé car il a montré une forte empreinte immunitaire (ou "péché antigénique originel") laissée par le vaccin originel - la réaction immunitaire était fortement biaisée en faveur de la souche ancestrale : plus on vaccine avec la souche originelle, plus on renforce cette empreinte immunitaire comme l'a suggéré une publication qui prévoyait l'impact potentiel des rappels répétés du vaccin contre le SRAS-CoV-2 sur les réponses en anticorps : Les anticorps dirigés contre les antigènes communs à tous les variants sont stimulés préférentiellement au détriment des anticorps dirigés contre le nouveau variant. Cette hypothèse a été vérifiée dans ces essais Moderna.

Wheatley AK, Fox A, Tan HX, Juno JA, Davenport MP, Subbarao K, Kent SJ. Immune imprinting and SARS-CoV-2 vaccine design. Trends Immunol. 2021 Nov;42(11):956-959. doi: 10.1016/j.it.2021.09.001. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34580004; PMCID: PMC8440232.



Remarque sur l'inadaptation des méthodes utilisées pour mesurer les corrélats de protection

Au comité de discussion de la FDA du 6 avril 2022 (<https://youtu.be/x8rq247E80I>), les experts ont tous reconnu qu'on ne connaît pas le corrélat de protection (le taux d'anticorps protecteurs)

D'après un article du 14 février 2022 dans Nature (<https://www.nature.com/articles/d41586-022-00003-y>, Omicron-targeted vaccines do no better than original jabs in early tests), les expériences sur les animaux montrent que les boosters adaptés aux nouveaux variants n'offrent que des avantages minimes par rapport aux vaccins ciblant la souche de Wuhan.

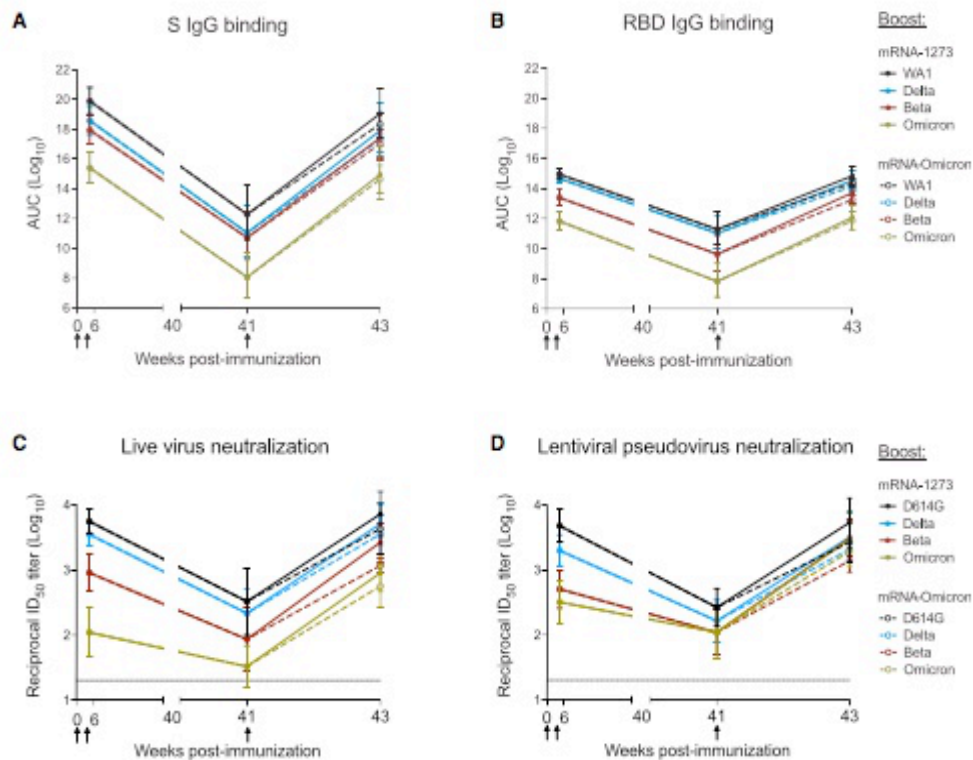
Une publication de Moderna démontre l'inadaptation des méthodes utilisées pour mesurer les corrélats de protection : chez des singes macaques le rappel avec un ARNm spécifique de Omicron montre exactement le même degré de protection que le rappel avec le vaccin possédant l'ARNm de la souche originelle.

C'est donc que ce type d'essai n'est pas adapté puisque chez les humains le vaccin fabriqué à partir de la souche de Wuhan ne protège quasiment pas contre omicron.

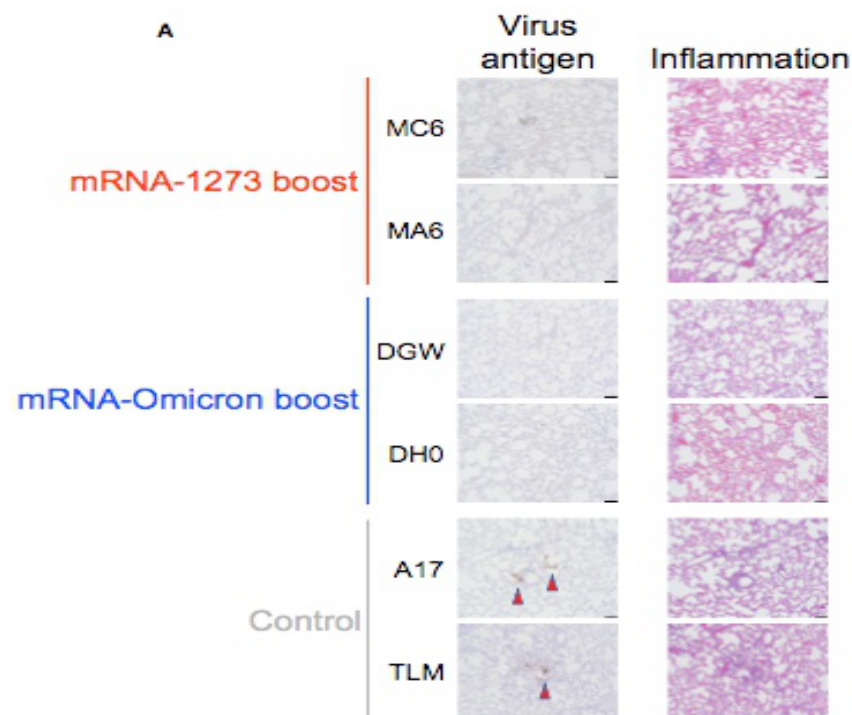
Les taux d'anticorps neutralisants et la capacité à neutraliser les pseudovirus de tous types (Wuhan et variants) sont comparables après les rappels avec le vaccin Wuhan et avec le vaccin adapté omicron ; les singes boostés avec l'un ou l'autre vaccin ont la même réponse anticorps

Gagne et al., 2022, Cell 185, 1556–1571 April 28, 2022 Published by Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.038>



La protection contre l'invasion virale des poumons et l'inflammation est équivalente avec les 2 types de vaccins après challenge : les macaques infectés par Omicron sont protégés par les rappels vaccinaux. Donc les essais sur les animaux ne sont pas transposables à l'homme car les vaccins (Wuhan ou adaptés) protègent les animaux de l'infection et de l'inflammation des poumons et du cerveau ; mais il faut noter que les animaux sont sacrifiés 8 jours après l'infection : les effets plus tardifs ne sont pas pris en compte.



Les essais cliniques sur les vaccins adaptés

Malgré ces résultats peu probants sur l'efficacité d'un vaccin adapté aux nouveaux variants, et après la pression des fabricants, la FDA recommande d'actualiser le vaccin en se fondant uniquement sur des études d'immunogénicité (mesure des taux d'anticorps induits).

En résumé les fabricants Pfizer et Moderna ont soumis des données préliminaires sur des vaccins adaptés avec Omicron BA.1 ; ces données suggèrent que le vaccin modifié pourrait ne pas être aussi efficace sur Omicron BA.4 et 5 que sur Omicron BA.1 qui ne circule plus. la FDA pourrait se contenter des études sur Omicron BA.1 pour autoriser les vaccins modifiés BA.4/5.

Les seules données fournies montrent que le vaccin adapté confère plus d'anticorps anti-omicron BA.1 que le vaccin prototype contre la souche Wuhan. La FDA précise que la plupart des données proviennent d'essais qui n'ont pas été validés et les données et les analyses n'ont pas encore été vérifiées de manière indépendante. Si on regarde précisément les taux d'anticorps dits « neutralisants », on note que le vaccin adapté Omicron BA.1 seul neutralise autant le pseudovirus contenant la spike de Wuhan que le vaccin prototype anti spike de Wuhan, mais les 2 neutralisent beaucoup moins Omicron que Wuhan (10 fois moins pour le vaccin prototype et 6 fois moins pour le vaccin omicron). Il n'y a pas eu d'étude sur des sujets non vaccinés, donc ces vaccins ne pourraient être utilisés qu'en rappel, les non vaccinés auraient droit au vaccin prototype contre la souche vieille de 3 ans, ce qui permettra d'écouler les stocks!

Voici la conclusion de la FDA

Pour les raisons mentionnées ci-dessus, afin d'optimiser la protection lors d'une éventuelle campagne de vaccination de rappel à l'automne 2022, la FDA recommande aux fabricants de vaccins de développer un vaccin COVID-19 bivalent (prototype + protéine Omicron BA.4/5 S) à utiliser comme dose de rappel. Plus précisément, la FDA demande aux fabricants de vaccins de mener rapidement des études cliniques dans des populations pertinentes (comprenant différents groupes d'âge et antécédents de vaccination) afin de générer des données sur la sécurité clinique et l'immunogénicité d'une composition de rappel bivalente (prototype + protéine Omicron BA.4/5 S) de ses vaccins COVID-19 autorisés. L'Agence considère que l'année en cours est une année de transition, et que les données issues des études cliniques qui seront disponibles au cours des prochains mois pourront éclairer toute recommandation future concernant la composition de la souche de la série primaire.

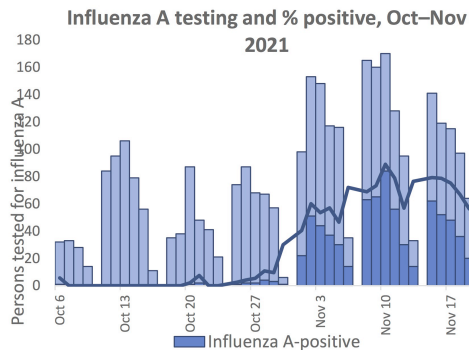
Pour anticiper ce qui va arriver on peut se référer à ce qui se passe pour l'adaptation annuelle du vaccin grippe

Concernant les vaccins grippe, l'OMS décide tous les ans des souches qui constitueront un vaccin unique mondial alors que des souches différentes circulent selon les régions du monde (ce serait trop cher pour les fabricants de fabriquer des vaccins selon les régions).

Cette sélection est un échec total : les CDC avouent une efficacité de 0% contre le clade A H3N3 sur une épidémie dans une université en 2021 et une efficacité globale de 8% sur les plus de 6 mois et 14% contre le A/H3N2 après ajustement (<https://www.fda.gov/media/156627/download>)

Une étude de cas montre 0% d'efficacité du vaccin grippe en 2021 : lors d'une épidémie de novembre 2021, il y a eu autant de pourcentage de vaccinés chez les infectés que chez les non infectés et ceci en excluant les personnes infectées vaccinées moins de 14 jours avant le test et celles non inscrites au registre officiel des vaccinés : donc le résultat est sans doute pire et l'efficacité est certainement « négative »!
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7049e1-H.pdf>

Early season evidence of low VE against H3N2 clade 3C.2a1b group 2a.2 in influenza outbreak on large university campus, October-November 2021



OBS: University Health Services does not conduct influenza A testing

- Influenza outbreaks at several universities reported when activity in U.S. was still low
- Large number of influenza positives detected by Flu A, B, RSV and SC2 multiplex assay
 - 519 [20%] flu A positive out of 2582 ill students tested at university health service
- Direct sequencing from clinical specimens at U Michigan lab (A. Luring)
 - 386 high quality WGS—all HA subclade 3C.2a1b.2a.2
- Preliminary VE: 0% (CI: -25% to 20%)

9

Parmi les 2 405 personnes qui ont reçu un test de dépistage de la grippe A entre le 6 octobre et le 12 novembre, 128 des 481 personnes (26,6 %) ayant un résultat positif au test de dépistage de la grippe et 512 des 1 924 personnes (26,6 %) ayant un résultat négatif au test de dépistage de la grippe avaient une réception documentée du vaccin contre la grippe 2021-22 ≥ 14 jours avant le test**.

Les personnes ayant une réception documentée du vaccin contre la grippe 2021-22 dans le dossier UHS ou le Michigan Care Improvement Registry et ayant été vaccinées ≥ 14 jours avant la date du test de grippe ont été considérées comme vaccinées. Les personnes sans vaccination contre la grippe 2021-22 documentée dans le dossier UHS ou le Michigan Care Improvement Registry ont été considérées comme non vaccinées. Les personnes dont la vaccination contre la grippe pour 2021-22 était documentée dans le dossier UHS ou le Michigan Care Improvement Registry et qui avaient été vaccinées < 14 jours avant la date du test de grippe ont été exclues. Au total, 2 405 personnes testées pour la grippe A entre le 6 octobre et le 12 novembre ont été considérées comme vaccinées ou non vaccinées, après l'exclusion des personnes vaccinées < 14 jours avant la date du test de grippe. Les données relatives à la vaccination sont sujettes à un décalage ; par conséquent, une date limite plus précoce a été utilisée pour la déclaration du statut vaccinal par rapport à celle des cas de grippe A confirmés.

Interim vaccine effectiveness against influenza A and A/H3N2 among patients aged 6 months and older, US Flu VE, 2021–22

	Influenza positive	Influenza negative	Vaccine Effectiveness			
			Unadjusted		Adjusted ¹	
Influenza A	N vaccinated /Total (%)	N vaccinated /Total (%)	VE %	95% CI	VE %	95% CI
Ages ≥6 mos	60/147 41	1253/2611 48	25	(-5 to 47)	8	(-31 to 36)
A/H3N2 ²						
Ages ≥6 mos	44/119 37	1110/2373 47	33	(2 to 54)	14	(-28 to 43)

¹ Multivariable logistic regression models adjusted for site, age, and month of onset.

² Excludes influenza test-negatives enrolled at one site from which subtype results were not available.

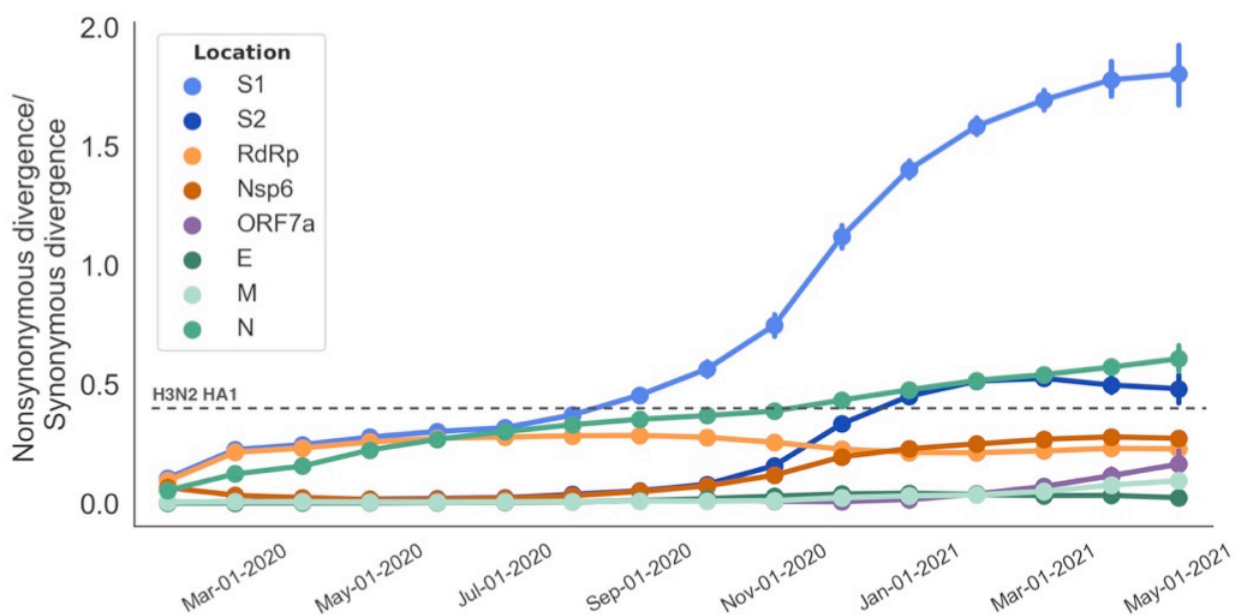
13

De plus, le SARS-coV-2 évolue beaucoup plus vite que le virus de la grippe selon Trevor Bedford (<https://www.fda.gov/media/157471/download>) Continuing SARS-CoV-2 evolution under population immune pressure : présentation du 6 avril 2022 pour la FDA

La sous-unité S1 de la protéine spike évolue beaucoup plus vite que les protéines des virus de la grippe : 18,5 x 10 puissance -3 substitutions d'acides-amino par an comparé à 7,5 pour le virus grippal A/H3N2, 4,4 pour le virus A/H1N1 et 1,5 pour la souche B/Vic)

« Le SARS2 est très mauvais candidat pour un vaccin » a affirmé Trevor Bedford !
t-il affirmé

Rapid adaptive evolution focused on S1 subunit of spike protein



(<https://www.fda.gov/media/157471/download>) Kistler et al. 2022. Cell Host Microbe.

Conclusion

Les scientifiques de la FDA et les fabricants savent que l'adaptation ne fonctionnera pas, mais on l'autorise quand même, exactement comme pour les vaccins pour les bébés et jeunes enfants de 6 mois à 5 ans. Notons qu'aucune donnée de sécurité n'est fournie, on peut s'en inquiéter au vu des données montrant la facilitation et l'aggravation de l'infection par le vaccin prototype avec les variants actuels.

Une étude récente montre que chez les infectés par omicron, les vaccinés boostés sont contagieux plus longtemps que les non vaccinés convalescents

Duration of Shedding of Culturable Virus in SARS-CoV-2 Omicron (BA.1) Infection

<https://doi.org/10.1056/NEJMc2202092>

