

Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale

Avis du 24 février 2022 – Prospective épidémiologique et stratégie d'achat des vaccins multivalents et spécifiques à Omicron

Le COSV a été saisi le 29 janvier 2022 par la DGS au sujet de l'intégration future de vaccins spécifiques à Omicron et de vaccins multivalents dans le cadre de la campagne de vaccination. Le COSV a également été saisi le 18 février 2022 par la task-force vaccination au sujet des scénarios d'évolution de la campagne de vaccination contre la Covid-19. **Le présent avis entend répondre de manière conjointe à ces deux questions, et vise à émettre des recommandations en ce qui concerne les stratégies de vaccination et d'achats de vaccins en fonction de différents scénarios de prospective épidémiologique. Les recommandations privilégient les stratégies vaccinales les plus adaptées afin de garantir une protection efficace et durable dans le temps, et de minimiser les risques d'échappement ou d'évolution virale majeure.**

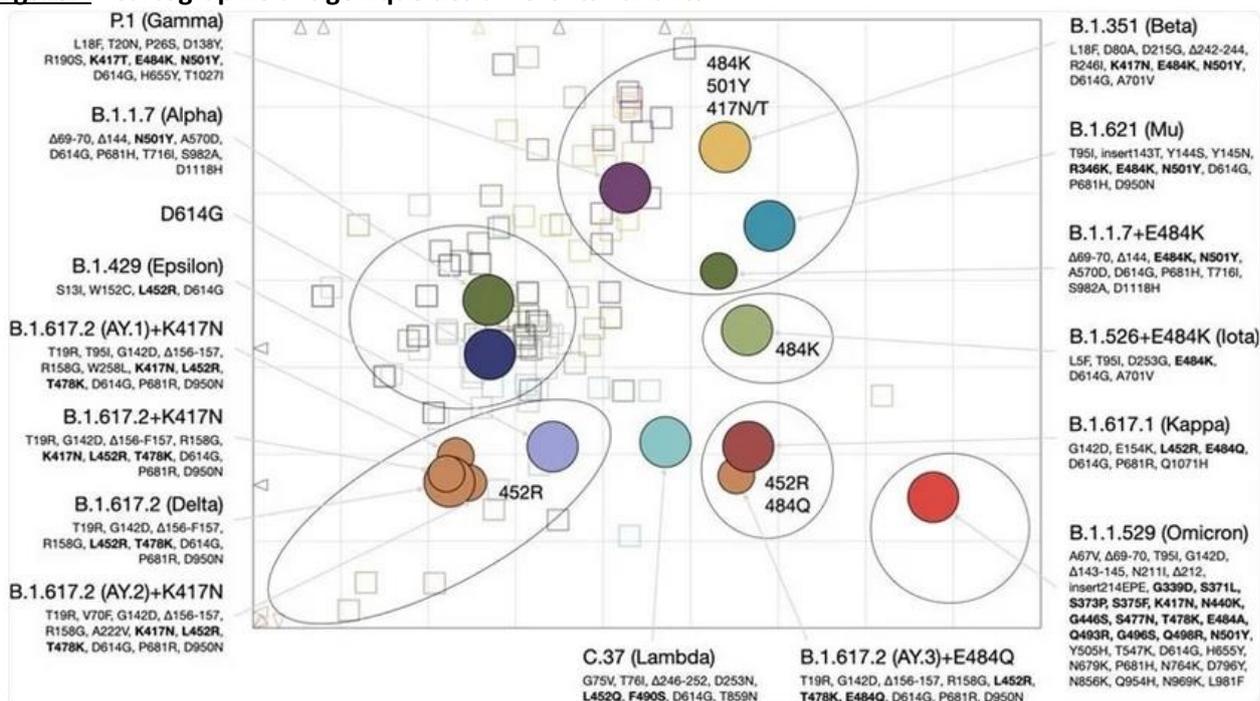
I. Prospective épidémiologique

L'histoire de la pandémie de Covid-19 a débuté par une vague épidémique mondiale au premier semestre 2020 dominée par un variant du virus de Wuhan caractérisé par une mutation sur le site D614G associée à une plus grande transmissibilité du virus¹. Puis sont apparus des variants dont certains ont été labellisés "préoccupants" ("variants of concern" ou VOC en anglais) du fait de leur plus grande contagiosité, capacité d'échappement immunitaire, ou sévérité, dont notamment les variants Alpha (Royaume-Uni), Beta (Afrique du Sud), Gamma (Brésil), Delta (Inde), et Omicron (Afrique du Sud²). Les variants peuvent être regroupés en clusters qui se distinguent par leur antigénicité (voir cartographie antigénique ci-dessous).

¹ Korber, B. et al, *Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the Covid-19 Virus*, preprint. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043

² Callaway E., *Beyond Omicron: what's next for Covid-s viral evolution*, Nature (Dec. 2021). doi:10.1038/d41586-021-03619-8

Figure 1 : Cartographie antigénique des différents variants³



Chaque émergence de variant préoccupant s'est accompagnée d'une vague épidémique mettant en tension les systèmes hospitaliers, et nécessitant la mise en place de mesures de contrôle de la circulation du virus. L'arrivée de vaccins efficaces contre le SARS-CoV-2 début 2021, et les infections naturelles à l'occasion des vagues épidémiques, ont permis aux populations de se constituer progressivement une immunité. Le contournement de cette immunité populationnelle est une condition d'émergence des variants préoccupants les plus récemment apparus en population humaine. Ces derniers ont de fait infecté des personnes immunisées, mais sont moins à même d'entraîner des formes graves de la Covid-19 chez ces personnes bénéficiant déjà d'une protection immunitaire⁴.

Les mécanismes d'émergence des variants du SARS-CoV-2 sont multiples, et peuvent impliquer la circulation du virus chez l'homme ou chez l'animal.

- Chez l'homme, on peut citer les mutations survenant sur un variant circulant notamment en phase d'expansion épidémique, favorisées par un processus de sélection naturelle des mutants ayant acquis un avantage compétitif par rapport aux autres souches en circulation⁵. Ce phénomène a été bien documenté avec les variants ayant beaucoup circulé en population humaine, notamment les variants Alpha et Delta. Il pourrait, sans certitude, être à l'origine du sous-variant BA.2 (21L) issu du variant d'origine 21M d'Omicron. Des recombinaisons entre variants peuvent également se produire en cas de co-infection d'un même individu par deux variants différents; elles sont très difficiles à documenter et ont été de fait décrites en très petit nombre (exemple de recombinaison des variants

³ Wilks, S. H. et al (2022). *Mapping SARS-CoV-2 antigenic relationships and serological responses*. Cold Spring Harbor Laboratory. <https://doi.org/10.1101/2022.01.28.477987>

⁴ Bhattacharyya R.P., Hanage W.P., *Challenges in Inferring Intrinsic Severity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant*, NEJM, (Feb.2022). doi: 10.1056/NEJMp2119682

⁵ Yewdell, J. W.. *Antigenic drift: Understanding COVID-19*. In Immunity, Vol. 54, Issue 12, pp. 2681–2687.(2021). <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.11.016>

Alpha et Epsilon chez un patient à New York⁶). Enfin, des cas d'infection chronique de plusieurs mois par le SARS-CoV-2 chez des personnes souffrant d'un déficit immunitaire profond ont été rapportés à plusieurs reprises. Ils ont donné naissance à des virus ayant accumulé un nombre de mutations très élevé comparés aux virus d'origine⁷. Des chercheurs sud-Africains ont d'ailleurs publié des cas d'infection chronique par le SARS-CoV-2 chez des patients atteints d'infection par le VIH avec traitement antirétroviral mal adapté et ayant abouti à des virus contenant des mutations proches de celles retrouvées chez les variants Beta et Omicron⁸. Le ralentissement de la circulation virale en phase d'épidémie par des mesures de contrôle, par la vaccination anti-SARS-CoV-2 du plus grand nombre, par l'accès au traitement prophylactique ou curatif du SARS-CoV-2 des personnes atteintes de déficits immunitaires sévères, ou par le traitement de leur immunosuppression quand il est possible, sont des facteurs qui pourront diminuer le risque d'émergence, mais ne pourront vraisemblablement pas l'éliminer.

- A partir de l'animal, le risque d'émergence pourrait être lié à la réintroduction chez l'homme du virus d'origine ou une forme apparentée à partir d'un réservoir animal, à l'infection d'une espèce animale par le SARS-CoV-2, suivie du retour chez l'homme du virus (exemples décrits avec le vison⁹ et le hamster¹⁰, dans un contexte où de très nombreuses espèces animales sont maintenant connues comme susceptibles à l'infection par le SARS-CoV-2). Une recombinaison du SARS-CoV-2 avec un coronavirus animal (évoquée dans les scénarios d'un document de prospective du gouvernement anglais à l'été 2021¹¹) est une autre possibilité.

Ces mécanismes d'émergence étant toujours opérationnels, il faut s'attendre à l'apparition continue de nouveaux variants du SARS-CoV-2 en population humaine. Pour que l'un d'entre eux devienne épidémique, il lui faudra être doté d'une capacité d'échappement immunitaire et d'une contagiosité élevée, le rendant compétitif par rapport aux autres variants circulants. Les complications cliniques caractéristiques de la sévérité du variant ne se manifestent que plusieurs jours après le début des symptômes et donc après la période de contagion. De ce fait, la sévérité intrinsèque d'un nouveau variant n'a pas de raison de faire partie des caractéristiques qui déterminent son potentiel épidémique. Il faut donc s'attendre à ce que les prochains variants émergents puissent être associés ou non à des formes cliniques sévères. Pour le variant Omicron, ce sont probablement ses propriétés biologiques particulières (deux voies d'entrée dans la cellule, tropisme pour les voies aériennes supérieures) qui expliquent sa contagiosité élevée et sa relative bénignité. Mais cette moindre sévérité du variant Omicron n'est pas un caractère évolutif inéluctable.

En l'absence d'émergence de nouveaux variants, le SARS-CoV-2 bénéficie maintenant d'un réservoir humain suffisamment large pour une circulation endémique en population humaine. L'intensité de cette circulation endémique dépendra de la qualité, de la spécificité et de la durée de l'immunité populationnelle. Cette circulation pourrait au cours des prochaines années persister à un niveau

⁶ Wertheim, J. O. et al. *Capturing intrahost recombination of SARS-CoV-2 during superinfection with Alpha and Epsilon variants in New York City*. Cold Spring Harbor Laboratory. (2022) doi: 10.1101/2022.01.18.22269300

⁷ Choi, B., et al, *Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host*. In New England Journal of Medicine Vol. 383, Issue 23, pp. 2291–2293 (2020). Massachusetts Medical Society. Doi: 10.1056/nejmc2031364

⁸ Cele, S et al, *SARS-CoV-2 prolonged infection during advanced HIV disease evolves extensive immune escape*. In Cell Host & Microbe, Vol. 30, Issue 2, pp. 154-162.e5 (2022). Doi: 10.1016/j.chom.2022.01.005

⁹ Munnink, O. B. B., et al, *Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans*. In Science, Vol. 371, Issue 6525, pp. 172–177 (2021). American Association for the Advancement of Science (AAAS). <https://doi.org/10.1126/science.abe5901>

¹⁰ Yen, H.-L et al, *Transmission of SARS-CoV-2 (Variant Delta) from Pet Hamsters to Humans and Onward Human Propagation of the Adapted Strain: A Case Study*. In SSRN Electronic Journal. (2022) <https://doi.org/10.2139/ssrn.4017393>

¹¹https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/100756/6/S1335_Long_term_evolution_of_SARS-CoV-2.pdf

relativement élevé. Elle pourra s'accompagner de poussées épidémiques saisonnières en période automno-hivernale, comme pour d'autres virus respiratoires, avec circulation alternée entre les hémisphères nord et sud. Il est très difficile de dire aujourd'hui quel variant sera dominant parmi les variants existants, cette dominance étant en partie déterminée par l'historique de circulation des variants au sein de chaque population et leur contagiosité respective.

En revanche, le renforcement progressif de l'immunité populationnelle à la faveur de doses de rappel vaccinal et d'infections naturelles, lors des vagues épidémiques, permet d'espérer une protection croissante contre les formes graves de la Covid-19. Ces expositions à l'infection et/ou aux vaccins amplifient transitoirement les taux d'anticorps, notamment neutralisants, renforçant la protection des muqueuses respiratoires contre l'infection en diminuant donc le risque de transmission. Cependant, outre l'effet du rappel¹², la bonne conservation, même chez les sujets âgés, d'une protection contre les formes sévères de l'infection semble refléter la persistance à long terme des cellules mémoire B productrices d'anticorps neutralisants, et de cellules mémoire T susceptibles de se différencier en cellules effectrices de la destruction des cellules infectées¹³. La conservation de la majorité des épitopes cibles des cellules T malgré les nombreuses mutations associées aux nouveaux variants, y compris Omicron, sous-tend la persistance de cette immunité¹⁴. Il semble que trois expositions aux antigènes du SARS-CoV2 induites par le vaccin seul ou associé à une infection suffisent à induire cette immunité relativement stable, ce d'autant que la mémoire immunitaire persiste indépendamment des rappels¹⁵. Ces données sont de ce point de vue relativement rassurantes quant à la constitution d'une immunité protectrice à long-terme contre les formes graves de la Covid-19.

Un scénario plausible à terme est celui d'une circulation endémo-épidémique du SARS-CoV-2 avec pour l'essentiel des formes mineures de la maladie et parfois des formes sévères chez les personnes les plus fragiles. Cette évolution rejoindrait celle qui a vraisemblablement prévalu à l'adaptation des quatre coronavirus humains saisonniers aujourd'hui responsables de rhumes et d'angines chaque année en période automno-hivernale. Pour certains d'entre eux (OC43 et 229E), des mutations associées à un échappement immunitaire partiel sont responsables de poussées épidémiques¹⁶. Un tel phénomène pourrait nécessiter pour le SARS-CoV-2 des adaptations successives des vaccins si les manifestations cliniques du SARS-CoV-2 devaient conserver un niveau de sévérité plus élevé que celui des autres coronavirus. La place et le devenir des manifestations cliniques tardives post infection aiguë par le SARS-CoV-2, type Covid-long, non observées avec les autres coronavirus humains, reste l'objet de recherches.

¹² Muuecksch F. et al, Increased Potency and Breadth of SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies after a third mRNA Vaccine Dose, pre-print

¹³ - Sokal, A., et al, *mRNA vaccination of naive and COVID-19-recovered individuals elicits potent memory B cells that recognize SARS-CoV-2 variants*. In *Immunity*, Vol. 54, Issue 12, pp. 2893-2907.e5 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.09.011>

-Goel, R. R et al. *mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern*. In *Science*, Vol. 374, Issue 6572 (2021). American Association for the Advancement of Science (AAAS). <https://doi.org/10.1126/science.abm0829>

-Kaplonek P et al, *mRNA-1273 vaccine-induced antibodies maintain FC effector function across SARS-CoV-2 variants of concern*. *Immunity* (2022). Accessible [ici](#)

¹⁴ - Keeton, R., Tincho, M.B., Ngomti, A. et al. *T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron*. *Nature* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04460-3>

- Liu, J., Liu, Y., Xia, H. et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. *Nature* 596, 273–275 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03693-y>

¹⁵ Wratil PR et al. *Nat.Med.* 22

¹⁶ Kistler, K. E., & Bedford, T. *Evidence for adaptive evolution in the receptor-binding domain of seasonal coronaviruses OC43 and 229e*. In *eLife*, Vol. 10. eLife Sciences Publications, Ltd. (2021) <https://doi.org/10.7554/elife.64509>

A une échéance plus courte, nous pouvons envisager les trois scénarios suivants :

- **Scénario 1 : Baisse progressive du nombre de cas liés au variant Omicron**, ralentie par l'émergence du variant BA.2, sans pour autant qu'une reprise épidémique forte du fait de l'immunité croisée avec BA.1 ne survienne. **C'est le scénario que nous observons actuellement.**
- **Scénario 2 : Emergence d'un variant X doté d'une capacité d'échappement et d'une contagiosité suffisantes pour être responsable d'une nouvelle vague épidémique.** Cette émergence "réussie" pourrait survenir à tout moment, avec une probabilité plus élevée à distance des vagues épidémiques récentes du fait de la baisse progressive de l'immunité populationnelle liée aux taux d'anticorps neutralisants. Cette émergence pourrait avoir lieu n'importe où dans le monde, avec une probabilité plus élevée dans les lieux à risque: multiplication importante du virus, réservoir zoonotique, population immunodéprimée de grande taille. Ce scénario a un niveau de probabilité relativement élevé.
- **Scénario 3 : Reprise saisonnière de la circulation d'un variant existant ou apparenté.** Cette reprise épidémique à l'automne ou à l'hiver est attendue du fait de la baisse de l'immunité populationnelle avec le temps et de la plus grande transmissibilité des coronavirus en saison froide. Il n'est pas possible d'affirmer si un ou plusieurs variants (co-)circuleront, et quels variants seront concernés par cette reprise épidémique, la co-circulation dépendant de la contagiosité relative des variants et de la protection immunitaire croisée existant entre les variants.

II. Vaccins ciblés contre Omicron et vaccins multivalents actuellement en cours de développement

A. Essais cliniques en cours

Vaccins dirigés contre Omicron :

-Pfizer : 2 études cliniques planifiées :

-Administration d'un vaccin variant Omicron en rappel (3eme et 4eme dose) ou en primo-vaccination comparée à l'administration du vaccin original (adultes entre 18 et 55 ans)

-Administration d'une 4^{ème} injection du vaccin original ou du vaccin variant Omicron à doses plus élevées (60mcg vs 30mcg) chez les individus à haut risque de maladie grave

Calendrier réglementaire pour le vaccin variant Omicron :

-Soumission des premiers résultats cliniques entre mars et avril 2022, et des données cliniques supplémentaires entre mai et juin 2022

-Autorisation attendue entre 2 et 4 semaines après la soumission ; premières distributions de vaccin variant possible dans les 30 jours qui suivent l'autorisation.

-Moderna : Développement d'un vaccin spécifique à Omicron, mRNA-1273.529.

Vaccins multivalents :

-**Pfizer** : Essai clinique en cours : administration d'une 4^{ème} dose d'un vaccin bivalent Omicron / souche ancestral chez des individus à haut risque de maladie grave

-**Moderna**: Essai clinique en cours : vaccin multivalent souche ancestrale/Omicron.

-**Sanofi** : développement de nouvelles formulations de vaccins, monovalentes ou bivalentes, contenant le prototype D614 et/ou le variant beta (B.1.351).

Vaccins dirigés contre Beta :

-**Moderna** : Moderna a initié en février l'évaluation d'un vaccin à ARNm modifié (mRNA-1273.351) destiné à répliquer le profil de la protéine Spike du variant bêta¹⁷.

-**Astra Zeneca** : Essai clinique¹⁸ destiné à tester l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin AZD2816 chez des adultes déjà vaccinés et non vaccinés a été lancé en juin dernier. Ce vaccin a été conçu en utilisant la même plateforme de vecteur adénoviral que le vaccin déjà sur le marché avec 10 modifications de la protéine Spike fondées sur le variant bêta, dont beaucoup sont également observées dans d'autres variants préoccupants.

-**Sanofi** : développement de nouvelles formulations de vaccins, monovalentes ou bivalentes, contenant entre-autres le prototype D614 et/ou le variant beta (B.1.351).

B. Données d'efficacité et discussion sur l'apport de tels vaccins

Vaccins multivalents

Si à ce jour il n'existe pas de données d'efficacité des vaccins multivalents en primo-vaccination, il n'y a toutefois pas d'argument scientifiquement fondé permettant de penser que les caractéristiques de tels vaccins n'induisent pas des réponses immunitaires au moins équivalentes à celles des vaccins monovalents. De tels vaccins seraient susceptibles d'induire une couverture antigénique plus large et permettraient de protéger au mieux contre les formes graves. A noter néanmoins que les vaccins multivalents comportent le risque d'effets de dilution sur la réponse immune contre un variant donné (et non sur la réponse immune commune), mais que cet effet pourrait être prévenu par un dosage augmenté, à condition que la réactogénicité reste tolérable.

¹⁷ Safety and Immunogenicity Study of a SARS-CoV-2 (COVID-19) Variant Vaccine (mRNA-1273.351) in Naïve and Previously Vaccinated Adults - ClinicalTrials.gov (accessible [ici](#))

¹⁸ Phase II/III Study of AZD2816, for the Prevention of COVID-19 in Adults - ClinicalTrials.gov (accessible [ici](#))

Vaccins monovalents dirigés contre Omicron

Il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée sur l'efficacité clinique des vaccins ciblés contre Omicron en primo-vaccination. En ce qui concerne le rappel, plusieurs études en modèle animal montrent l'absence de supériorité d'un rappel avec un vaccin adapté à Omicron par rapport au vaccin ancestral¹⁹. Une étude conduite chez le macaque a notamment montré qu'un rappel mRNA-Omicron suite à une primo-vaccination mRNA-1273 n'induit pas un effet supérieur à celui induit par un rappel mRNA-1273, aussi bien en termes de titres d'anticorps neutralisants que de protection, *et ce y compris à l'égard du variant Omicron*²⁰.

De plus, l'utilisation d'un vaccin dirigé contre Omicron pourrait avoir l'inconvénient de limiter le spectre de la réponse immune. A l'inverse, l'expérience d'utilisation des vaccins ciblés contre la souche ancestrale du virus a montré que ces vaccins induisent un bon niveau de protection contre les formes graves contre toutes les souches du virus. Ainsi, dans la situation actuelle où l'on estime qu'au moins 40 à 50% de la population vaccinée au préalable avec un vaccin fondé sur la souche ancestrale aura été infectée par le variant Omicron, **un vaccin dirigé contre ce même variant n'apparaît pas être la meilleure option pour élargir le spectre de protection**²¹.

III. Recommandations

A. Stratégie de primo-vaccination

Quelle que soit l'évolution épidémique à venir, la stratégie de primo-vaccination, tant en ce qui concerne les personnes éligibles non-encore vaccinées que les futures populations éligibles à la vaccination (enfants de moins de 5 ans²²), pourrait être la suivante :

1) Utilisation d'un vaccin ARN (ou protéique) multivalent dont le système antigénique couvre le plus largement possible les futurs variants préoccupants potentiels. Compte-tenu des essais en cours, le vaccin multivalent disponible sera probablement à base des souches ancestrale et Omicron. Si un tel vaccin n'est pas disponible, ou n'a pas montré d'efficacité suffisante au terme des essais en cours, il conviendra de favoriser l'utilisation de vaccins à base de la souche ancestrale, qui offrent une protection contre l'ensemble des variants.

¹⁹ -Ying, B et al. (2022). *Boosting with Omicron-matched or historical mRNA vaccines increases neutralizing antibody responses and protection against B.1.1.529 infection in mice*. Cold Spring Harbor Laboratory. <https://doi.org/10.1101/2022.02.07.479419>

-Lee, I.-J et al (2022). *Omicron-specific mRNA vaccine induced potent neutralizing antibody against Omicron but not other SARS-CoV-2 variants*. Cold Spring Harbor Laboratory. <https://doi.org/10.1101/2022.01.31.478406>

-Hawman, D. W et al. (2022). *Replicating RNA platform enables rapid response to the SARS-CoV-2 Omicron variant and elicits enhanced protection in naïve hamsters compared to ancestral vaccine*. Cold Spring Harbor Laboratory. <https://doi.org/10.1101/2022.01.31.478520>

²⁰ Gagne et al, *mRNA-1273 or mRNA-Omicron boost in vaccinated macaques elicits comparable B cell expansion, neutralizing antibodies and protection against Omicron*, pre-print

²¹ Comité Scientifique Vaccins Covid-19, 28 janvier 2022

²² En fonction de la validation de vaccins ad hoc pour cette classe d'âge

2) Il conviendra pour les personnes n'ayant pas débuté leur schéma de primo-vaccination de réaliser un TROD avant la première injection. En effet, le nombre de personnes non-vaccinées ayant contracté une infection par le SARS-CoV-2 étant de plus en plus élevé, il est souhaitable de réduire le nombre de doses de primo-vaccination nécessaires.

3) Enfin, il convient d'encourager dès à présent les études expérimentales permettant de mesurer l'efficacité et la tolérance des vaccins multivalents en primo-vaccination.

B. Stratégie de rappel

La stratégie de rappel vaccinal à adopter consistera avant tout en une 'sécurisation' des schémas de vaccination afin de prévenir les formes graves, dans un contexte où une vaste majorité des français aura déjà été partiellement immunisée par la vaccination et/ou du fait d'infections naturelles²³. En cas de survenue d'un nouveau variant (cf infra), la stratégie de rappel aurait aussi pour objectif de freiner sa diffusion.

Il convient de noter que la stratégie présentée ci-dessous ne concerne pas les personnes sévèrement immunodéprimées, pour lesquelles le COSV a prévu de proposer une stratégie adaptée dans une note à venir (en complément de la note du 19 novembre 2021 relative à la protection des personnes sévèrement immunodéprimées).

La stratégie de rappel vaccinal à adopter sera dépendante de la survenue de l'un des 3 scénarios épidémiologiques susmentionnés :

🌀 Scénario 1 : Baisse progressive du nombre de cas liés au variant Omicron sans reprise épidémique

1) A court-terme, certaines mesures de contrôle de la circulation du virus pourront être progressivement relâchées, et la campagne vaccinale pourrait se limiter au seul rappel actuellement recommandé après la primo-vaccination²⁴. A noter qu'une réflexion est en cours en ce qui concerne la mise en place d'une seconde dose de rappel vaccinal pour les populations les plus fragiles et qu'une telle recommandation pourrait survenir avant la mise à disposition de nouvelles préparations vaccinales.

2) Pour l'automne 2022, par prudence **et dans un but de prévention de formes graves en cas de reprise épidémique évolutive**, le COSV estime qu'il sera nécessaire de recommander un rappel additionnel pour les personnes fragiles (personnes âgées de plus de 65 ans, personnes avec comorbidités) et les professionnels de santé. Ce rappel devrait également être accessible aux personnes non fragiles qui le souhaitent. Ce rappel additionnel pourrait constituer soit une 4^{ème} dose, soit une 5^{ème} dose, en fonction de la possible mise en place d'une seconde dose de rappel pour les plus de 80 ans, que le COSV a recommandée le 18 février 2022.²⁵

²³ Bien que cette protection va s'amenuiser avec le temps

²⁴ A l'exception des sujets profondément immunodéprimés, pour qui le COSV a d'ores-et-déjà recommandé l'injection d'un deuxième rappel vaccinal dans son avis du 6 janvier 2022.

²⁵ Le COSV a préconisé la mise en place d'une seconde dose de rappel pour les plus de 80 ans et les résidents d'EHPAD dans son addendum du 18 février 2022 à l'avis du 19 janvier 2022. Dans cette hypothèse, le rappel proposé à l'automne surviendrait 6 mois après cette quatrième dose, ce qui n'est pas de nature à poser de problème de tolérance.

3) Pour ce rappel additionnel, le COSV recommande si possible l'utilisation d'un vaccin ARN (ou protéique) multivalent. Si un tel vaccin n'est pas disponible ou n'a pas montré d'efficacité ou de tolérance suffisantes d'ici là, il conviendra de favoriser l'utilisation de vaccin ARN (ou protéique) à base de la souche ancestrale.

4) Par ailleurs, la campagne de rappel vaccinal à effectuer à l'automne devra être combinée avec la campagne de vaccination antigrippe.

🌀 Scénario 2 : L'émergence d'un variant X doté d'une capacité d'échappement et d'une contagiosité suffisantes pour être responsable d'une nouvelle vague épidémique

1) Ce scénario nécessitera sans doute le renforcement des mesures de contrôle de la circulation du virus, et/ou une nouvelle campagne vaccinale, selon le degré d'échappement vaccinal, de contagiosité et de sévérité de ce nouveau variant. La campagne vaccinale pourrait consister en une recommandation de rappel additionnel pour toute la population éligible à la vaccination, dans la mesure où le nouveau variant pourrait être pathogène y compris chez les plus jeunes²⁶. Ce scénario impliquerait la réouverture de centres de vaccination. **Ce rappel aurait un double objectif : celui de limiter les formes graves et hospitalisations, mais également de limiter la diffusion du nouveau variant.** Si l'émergence du nouveau variant intervient après l'automne, ce rappel pourrait constituer une extension à toute la population de la recommandation de rappel applicable aux personnes fragiles du scénario 1.

2) Dans un tel cas de figure, le rappel vaccinal serait obligatoire pour les professionnels de santé. L'intégration de ce rappel dans le passe vaccinal²⁷ pourrait également être envisagée, en fonction du taux de couverture vaccinale en rappel au moment de l'émergence du variant.

3) Pour ce rappel additionnel, le COSV recommande l'utilisation d'un vaccin ARNm (ou protéique) multivalent. Si un tel vaccin n'est pas disponible au moment de la survenue du nouveau variant, il conviendra de favoriser l'utilisation de vaccin à base de la souche ancestrale ou adaptée aux futurs variants préoccupants d'échappement immunitaire.

🌀 Scénario 3 : Une reprise saisonnière de la circulation d'un variant existant ou apparenté

1) Dans un tel scénario, un rappel additionnel serait recommandé soit pour les populations fragiles (personnes de plus de 65 ans, personnes avec comorbidités) et les professionnels de santé, soit en population générale, en fonction de la sévérité de l'infection du variant en cause. Si l'indication de rappel additionnel concerne la population générale, il pourrait être obligatoire en ce qui concerne les professionnels de santé. Les autres mesures de contrôle de la circulation du virus dépendront de l'impact attendu de cette poussée épidémique sur le système hospitalier.

²⁶ La pathogénicité dépend des caractéristiques intrinsèques du virus et de la réponse immune

²⁷ Dans l'hypothèse probable où le passe vaccinal aurait été supprimé au préalable, cela entraînerait la réintroduction du passe vaccinal

2) Le COSV recommande l'utilisation d'un vaccin multivalent. Si un tel vaccin n'est pas disponible ou n'a pas montré d'efficacité suffisante, il conviendra de favoriser l'utilisation de vaccins à base de la souche ancestrale. Pour ce scénario comme pour les précédents, il n'apparaît pas indiqué de réaliser le rappel avec un vaccin variant Omicron.

3) Dans l'hypothèse où le variant en cause serait antigéniquement apparenté Beta, ce qui est un scénario plausible, il conviendrait si possible d'effectuer ce rappel vaccinal additionnel avec un vaccin dirigé contre le variant Beta. De tels vaccins ont été développés et pourraient par ailleurs induire une bonne protection contre les autres variants, dans la mesure où des études ont démontré qu'une primo-infection par le variant Beta induit un spectre de réponse large²⁸. A défaut, compte-tenu de l'efficacité connue des vaccins fondés sur la souche ancestrale, de tels vaccins pourront être utilisés.

4) Ce rappel pourrait être injecté tous les 12 mois à l'automne, ce qui permettrait d'induire une immunité contre les formes graves pendant la période hivernale de circulation du virus. Un rappel plus fréquent ne semble pas indiqué, dans la mesure où l'hypothèse d'un maintien de l'immunité collective sur plusieurs mois est vraisemblable.

5) Pour les populations âgées et fragiles, ce rappel additionnel devrait être couplé avec la vaccination antigrippale.

6) Il conviendra de favoriser l'accessibilité de ce rappel aux populations âgées et fragiles en le rendant accessible aux professionnels de santé dispensant des soins primaires (médecins, pharmaciens...)

²⁸ Reincke, S. M. et al (2021). *SARS-CoV-2 Beta variant infection elicits potent lineage-specific and cross-reactive antibodies*. Science. Vol 375 – 782. <https://doi.org/10.1101/2021.09.30.462420>

Tableau : Résumé des recommandations relatives aux rappel vaccinal en fonction des scénarios épidémiologiques

	Scénario 1 : anticipation d'une reprise épidémique	Scénario 2 : émergence d'un nouveau variant	Scénario 3 : reprise saisonnière d'un variant existant ou apparenté
Cible du rappel vaccinal	-Population fragiles (personnes de plus de 65 ans, personnes avec comorbidités) et professionnels de santé. -Mise à disposition pour les personnes non-fragiles volontaires.	Population générale	Personnes fragiles (personnes de plus de 65 ans, personnes avec comorbidités) ou population générale, en fonction de la sévérité de l'infection
Objectif du rappel	<u>Prévention</u> des formes graves des personnes fragiles en cas de reprise épidémique ultérieure	-Renforcement de la protection contre les formes graves -Atténuation de la circulation du nouveau variant	Renforcement de la protection contre les formes graves dans un but de préservation du système hospitalier
Vaccin à utiliser	-Vaccin multivalent -Si non disponible, vaccin dirigé contre la souche ancestrale	-Vaccin multivalent -Si non disponible, vaccin dirigé contre la souche ancestrale	-Vaccin multivalent. Si non disponible, vaccin dirigé contre la souche ancestrale. -Dans le cas ou réémergence d'un variant apparenté à beta, vaccin dirigé contre beta.
Obligation vaccinale pour les professionnels de santé/ du secteur médico-social	Non	Oui	En fonction de l'impact attendu de la poussée épidémique sur le système hospitalier. Obligation si la recommandation de rappel concerne la population générale.
Inclusion dans le passe vaccinal²⁹	Non	A envisager (en fonction du taux de couverture vaccinale)	A envisager si la recommandation de rappel concerne la population générale

²⁹ Dans l'hypothèse probable ou le passe vaccinal aurait été supprimé au préalable, cela impliquerait sa réintroduction

C. Indicateurs justifiant le déclenchement d'une nouvelle dose de rappel

Qu'il s'agisse du scénario d'émergence d'un nouveau variant ou de celui de reprise saisonnière d'un variant existant ou apparenté, le COSV propose d'orienter la stratégie de rappel à mettre en place à partir d'une série de données :

- 1) **Surveillance épidémiologique nationale et mondiale mesurant la cinétique du taux d'incidence et du taux d'hospitalisation**, notamment chez les personnes ayant reçu un rappel vaccinal, et par classe d'âge.
- 2) **La sévérité du variant en cause pourra être estimée à partir d'études populationnelles (cohortes ou cas-témoin) portant sur le risque d'hospitalisation par cas déclaré et sur l'efficacité vaccinale contre l'hospitalisation.** Selon le lieu et la chronologie d'apparition ou de reprise de la circulation du variant, ces études pourront être réalisées à l'étranger (ex: Afrique du Sud, Israël, Royaume-Uni, Qatar, Etats-Unis, Canada...) ou en France (ex: Epiphare ou Santé Publique France). Il est difficile d'anticiper dans ce contexte quel serait l'ampleur du gain d'efficacité vaccinale apporté par une 4ème dose contre les formes graves.
- 3) **L'estimation de l'efficacité vaccinale contre l'infection devra également s'appuyer sur des études de neutralisation des variants à partir du sérum de personnes vaccinées.** Ces données contribueront à l'analyse du risque de transmission, dans la mesure où la circulation virale dépend non seulement de la contagiosité du virus mais également de l'immunité résiduelle de la population, qui peut exercer un effet freinateur. Toutefois, à ce stade, le COSV estime qu'il n'est pas possible d'établir un corrélat de protection avec les titres d'anticorps neutralisants.

L'ensemble de ces données permettront d'estimer la charge hospitalière liée à une circulation très active du virus à partir de modèles mathématiques prenant en compte la transmissibilité (nombre de reproduction ou temps de doublement), l'efficacité vaccinale contre l'infection, et la sévérité (risque d'hospitalisation) associées au variant circulant. De tels modèles permettent d'élaborer des projections qui estiment le nombre d'infections et d'hospitalisations attendues selon différents scénarios de diminution des contacts en population. Il faudra également prendre en compte le risque d'épidémie de grippe sévère après deux années d'interruption, qui pourrait contribuer à la surcharge hospitalière.

Il importe de maintenir une veille active qui permette d'anticiper au mieux une situation nouvelle.

D. Stratégie d'achats de vaccins

La stratégie d'achat de vaccins suivante est proposée par le COSV :

- **Il conviendra de privilégier l'achat de vaccins multivalents qui auront prouvé leur efficacité clinique et leur tolérance** dans des quantités permettant l'injection d'un rappel additionnel à l'ensemble de la population française âgée de plus de 12 ans.
- **Il conviendra de disposer d'une quantité suffisante de vaccins ARNm ou protéiques³⁰ fondés sur la souche ancestrale du virus** permettant d'effectuer un second rappel à toute la population au cas où un vaccin multivalent ne serait pas mis à disposition.
- Par mesure de prudence, **il conviendra également d'envisager, si disponible, l'achat d'un vaccin dirigé contre le variant Beta (monovalent ou polyvalent)**, en quantité permettant la vaccination des personnes les plus fragiles et des professionnels de santé.
- **Il n'apparaît pas indiqué d'acheter un vaccin fondé sur le variant Omicron pour les raisons susmentionnées.**
- **Il conviendra enfin de disposer de vaccins adaptés aux enfants de 5 à 11 ans.** Eventuellement, et selon les résultats d'efficacité et de sécurité, il pourrait être nécessaire de disposer de doses de vaccin permettant de couvrir également la population âgée de 6 mois à 5 ans.

³⁰ A condition que ces vaccins aient prouvé être suffisamment efficaces en rappel