

# RAPPELS COVID-19 : POURQUOI EN AVONS-NOUS BESOIN ?

[www.medscape.org/livewebcast/covid19-bivalent-booster-french](http://www.medscape.org/livewebcast/covid19-bivalent-booster-french)

**Dr Sarah Jarvis, MA (Cantab), BM BCh (Oxon), DRCOG, FRCGP, MBE** : Bonjour ou bonsoir à tous. Je suis le Dr Sarah Jarvis, et je suis aujourd'hui avec vous pour participer à notre présentation intitulée « Rappels COVID-19 : pourquoi en avons-nous besoin ? » Ne vous inquiétez pas, nous avons ici un médecin qui sera plus à même de vous donner les vrais détails. C'est un véritable plaisir pour moi d'être rejointe par un homme que l'on peut qualifier de légende.

Dans ce programme, nous allons discuter des variants du SRAS-CoV-2 et de l'efficacité du vaccin au fil du temps. On a l'impression que nous n'avons fêté le développement du premier vaccin en un temps record que tout récemment. Nous devons à présent réfléchir sérieusement à la diminution de l'immunité et à ce que cela signifie pour les programmes futurs. Nous n'avons bien évidemment pas eu qu'un seul variant. Nous avons maintenant plus d'un vaccin, et nous allons parler de ce qui justifie l'utilisation de vaccins bivalents. Nous allons également examiner comment ces souches, celles des vaccins de rappel, seront sélectionnées. Voici un expert par excellence : le Professeur Peter Openshaw, professeur d'immunologie expérimentale et ex-président de la Royal Society of Immunology... Pardon, je me trompe.

**Dr Peter Openshaw, CBE FMedSci** : De la British Society.

**Dr Jarvis** : Oui, de la British Society, bien qu'il s'agisse aussi d'une société royale... sera là pour vous expliquer les détails. Peut-être à la fin pourrions-nous aborder, très brièvement, cette question qui nous préoccupe tous, à savoir : où allons-nous ? À quoi ressemble l'avenir des vaccins ?

Commençons par le début. Vous voyez ici ce qui pourrait être une image de notre nouveau monde dans une image monochrome. Sur la gauche, c'est gris foncé, peut-être très terne maintenant. Si l'on considère tous les nouveaux variants, celui-ci est le variant original. Il est apparu en novembre ou en décembre 2019, et en mars 2020, il s'est propagé à travers le monde.

Quand la première vague est passée et que nous nous sommes dits, ouf, le pire est derrière nous, le variant Alpha est arrivé. Il est parti du Royaume-Uni et s'est propagé très rapidement, car il était beaucoup plus transmissible. Quand le printemps est arrivé, nous avons pensé que la situation allait peut-être un peu s'améliorer, nous avons reçu la visite du spectre menaçant du variant Delta, non seulement plus contagieux, mais aussi plus grave. Et depuis, il y a eu Omicron, et encore bien d'autres variants du même type. Il a bien évidemment fallu que la pandémie soit déclarée, avec le variant original, pour que la recherche d'un vaccin devienne vraiment une priorité mondiale. C'est ici que je laisse la parole à mon collègue pour vous parler de cette recherche.

**Dr Openshaw** : Merci beaucoup, Sarah. Au vu de l'évolution de ces variants et des progrès scientifiques extraordinaires que nous avons connus, notamment en termes de vaccins, je pense que le parcours que nous avons connu avec la COVID est le plus extraordinaire de tous. Pour commencer, je voulais faire un point très simple sur les deux domaines importants en termes de

défense contre l'infection des muqueuses. L'un est le système immunitaire des muqueuses, que vous pouvez voir à droite de ce graphique. Et à gauche, vous pouvez voir l'immunité systémique, que le vaccin induit.

Quand le vaccin est injecté dans votre muscle deltoïde, le système immunitaire ne sait pas qu'il est important de déclencher une réponse quelconque, sauf dans le muscle deltoïde. Il n'y a pas là d'informations spécifiques à l'emplacement. Le système immunitaire génère alors un flot d'anticorps qui circulent dans le sang et qui excellent à prévenir les complications les plus graves de l'infection, mais s'avèrent moins efficaces pour protéger contre l'infection superficielle de la muqueuse.

Donc, pour induire une immunité des muqueuses, nous avons besoin soit d'une provocation via la muqueuse ou de quelque chose, peut-être d'une instruction, qui pourrait être incorporée à cette injection et qui dirigerait le système immunitaire vers la muqueuse. C'est important, car comme nous le savons sans doute tous, les vaccins excellent à prévenir une maladie très grave, mais beaucoup moins à prévenir les infections superficielles. Et c'est vraiment le message qu'il faut retenir de cette diapositive.

Examinons certaines des données empiriques en termes de diminution de l'efficacité du vaccin contre la lignée Omicron. Nous avons ces nouveaux variants qui sont apparus, nous ne savons pas comment, peut-être chez quelqu'un d'immunodéprimé, et qui proviennent de variants assez anciens, qui n'existaient pas depuis environ un an.

Voyons d'abord l'efficacité du vaccin par rapport à la deuxième dose. Du côté gauche de cette représentation, on peut voir qu'au fur et à mesure que le temps passe, le degré de protection contre les variants Omicron BA.1 et BA.2 diminue jusqu'à environ 40 % à 7/8 mois. Regardons la protection contre les variants BA.4 et BA.5 avec 2 doses : on peut voir qu'elle diminue également, et vous pouvez voir une durée plus longue parce qu'il existe depuis plus longtemps.

Passons maintenant au côté droit. Regardez l'effet d'une dose de rappel supplémentaire, la troisième dose : vous voyez que l'on augmente la protection à la fois contre les variants BA.1 et BA.2, mais aussi contre les variants BA.4 et BA.5. Ces doses de rappel semblent donc vraiment efficaces pour augmenter la protection jusqu'à son niveau antérieur.

Pour moi, il faut reconnaître que nous n'avons pas toujours de données empiriques sur l'efficacité des vaccins sur le terrain. Nous devons avoir des substituts de laboratoire, des corrélats de protection, que nous pouvons mesurer en laboratoire. Nous pourrions y examiner la réponse immunitaire et voir dans quelle mesure on pourra avoir une protection lorsque nous irons sur le terrain avec ces vaccins.

La quantité d'anticorps neutralisants présents est l'une des meilleures variables à vérifier. On peut la mesurer de différentes manières en laboratoire. C'est un exemple de la quantité de protection que vous pouvez déduire de la mesure en laboratoire, la quantité d'anticorps neutralisants contre le virus de type sauvage, le Delta et l'Omicron. Rien qu'en regardant ces graphiques, vous pouvez voir que généralement la protection contre Omicron, du côté droit de la représentation, est plutôt faible. Cependant, si vous administrez des doses supplémentaires, vous pouvez obtenir bien d'autres améliorations en termes de protection. Je pense donc que ces études de laboratoire portant sur l'anticorps neutralisant jouent vraiment en faveur de ces réponses de rappel.

Voici une autre étude qui examine la protection décroissante versus l'hospitalisation. Elle provient de très grandes études réalisées par l'Agence britannique de sécurité sanitaire (UKHSA) examinant au fil du temps la protection décroissante que vous obtenez soit avec des vaccins uniques, soit en

panachant des vaccins. Comme on peut le voir, on obtient une augmentation très significative de la protection avec ces rappels, ce qui augmente le niveau de protection dans le monde réel lorsque ces rappels sont administrés.

**Dr Jarvis :** Maintenant, traduisons simplement ce qui vient d'être dit dans le monde que nous voyons aujourd'hui. Cette diapositive est à mon avis très importante pour de nombreuses raisons. D'abord, si on regarde en haut, ce qu'on voit c'est après une dose de rappel. Ce sont des données britanniques construites, des cohortes prospectives dans les 4 pays, portant sur pas moins de 30 millions de personnes. On n'obtient donc pas une plus grande résistance.

Ce que nous voyons en haut, c'est qu'au moment où vous atteignez 75 à 79 ans, vous êtes environ deux fois plus susceptible de tomber gravement malade, de finir hospitalisé ou de mourir, même si vous avez reçu un rappel de vaccin, qu'une personne entre 14, 18 et 49 ans. Si vous avez plus de 80 ans, vous avez 3,6 fois plus de risques de mourir.

Maintenant, si on voit le verre à moitié vide, on va dire : « Eh bien, c'est affreux, le rappel ne protège clairement pas les personnes âgées. » Mais revenons deux petites années en arrière. Il y a deux ans, lorsque le vaccin a frappé pour la première fois, ce que nous avons vu, provenant encore une fois du Royaume-Uni, ce sont des chiffres très importants, qui montraient que la probabilité de maladie grave, d'hospitalisation ou de décès par la COVID doublait tous les 6 à 7 ans. Cela signifiait donc qu'au-delà de 80 ans, vous n'étiez pas 3,6 fois plus susceptible de mourir, mais 128 fois, voire 256 fois plus susceptible, pour les personnes très âgées, de mourir qu'un jeune de 18 à 24 ans en bonne santé. Et je pense que cela met vraiment en perspective la protection que nous avons reçue de la vaccination.

Regardez la ligne médiane : je pense qu'elle est aussi très intéressante. Elle forme un ensemble intermédiaire de données sur les comorbidités, parce que ce que nous voyons ici, c'est qu'encore une fois, repensons à 2 ans et demi en arrière, nous pensions que la COVID était une infection respiratoire. Nous pensions donc que les personnes les plus à risque seraient les fumeurs, les personnes atteintes de maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO). Eh bien, certains patients atteints de BPCO sont plus à risque, mais il est intéressant de noter que si nous examinons les facteurs de risque vraiment importants, ce sont des comorbidités qui ne sont pas nécessairement respiratoires et qui, en fait, ne sont souvent pas respiratoires du tout. On parle donc de diabète de type 2, d'obésité, de maladies cardiovasculaires, d'insuffisance rénale chronique, etc.

Mais encore une fois, essayons de mettre les choses en perspective sans vaccination. Un patient avec 5 comorbidités ou plus est actuellement 9,5 fois plus susceptible de mourir ou d'être hospitalisé à cause de la COVID qu'une personne sans comorbidités. Avant la vaccination, c'était bien pire.

En bas, vous pouvez voir la protection obtenue grâce à une infection antérieure par la COVID. Mes patients m'ont souvent demandé, « Pourquoi ai-je besoin d'un rappel ? J'ai déjà eu la COVID une fois », ou deux fois ou, dans certains cas 3 fois. Alors, « pourquoi aurais-je besoin d'un rappel ? Je préfère largement obtenir ma propre immunité. » Eh bien, comme nous allons le voir sur les diapositives du professeur Openshaw, c'est faux ! Vous bénéficiez d'une protection supplémentaire même si une infection, certainement une infection à Omicron, offre une assez bonne protection contre Omicron, mais une infection pré-Omicron, pas tellement.

Voyons simplement ces comorbidités et pensons aux patients qui présentent un risque particulièrement élevé. A gauche, on voit ceux dont nous devons vraiment nous inquiéter, les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, et ensuite, un peu moins même si leur

risque reste élevé : ceux avec une transplantation de la moelle osseuse. Les patients qui suivent un traitement immunosuppresseur ne présentent pas autant de risques, mais cela reste un risque important. Toutes les immunosuppressions sont égales, mais comme le dirait George Orwell, certaines le sont plus que d'autres.

Continuons : nous avons quelques surprises en bas à gauche. Par exemple, les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance rénale chronique sévère, au moment où ils atteignent le stade 5, ont plus de 3 fois, plus exactement 3,7 fois, plus de risques de mourir qu'une personne sans cette simple comorbidité. Il va donc y avoir un effet cumulatif avec les multiples comorbidités. Ce que nous voyons ici, c'est le besoin de nouvelles approches pour vraiment mettre en évidence cet ensemble de patients à haut risque afin de pouvoir leur fournir une meilleure protection.

Cette diapositive approfondit le cas des patients immunodéprimés. On craignait qu'un deuxième rappel ne leur donne pas le même niveau de protection. Ce qu'on voit ici, c'est que la première dose plus deux rappels pour les patients immunocompétents fournissaient certainement une meilleure protection, dans le graphique du haut, que sans rappel, mais deux rappels presque en même temps ne donnent pas une grande différence. Ce n'est pas le premier rappel d'il y a un an, mais le second, le rappel actuel. Ce sont là des données en provenance des États-Unis entre juin et décembre 2021. Il s'agit donc de personnes qui reçoivent deux rappels dans un délai court.

Les personnes immunodéprimées, on le voit en bas, bénéficient d'une protection accrue grâce à ce premier rappel. Permettez-moi donc de vous demander maintenant, Professeur, de nous présenter ces données.

**Dr Openshaw :** Bien. Voyons maintenant ce qui justifie d'adapter les vaccins en fonction de l'immunogénicité en constante évolution de ces différents virus. Si nous regardons la souche originale de Wuhan, nous pensions que le virus n'allait pas beaucoup changer. Les experts en coronavirus, les rares qui existaient jusqu'à récemment, nous ont dit qu'en fait ces virus sont très stables génétiquement. Ils ont les moyens de stabiliser leur génome et d'empêcher l'évolution qui aurait lieu dans le cas contraire.

Ce que nous avons en fait vu, c'est une évolution massive, comme nous l'avons déjà dit, motivée initialement par le caractère transmissible, puis par l'évasion immunitaire. Et le variant Omicron et les sous-variants provenaient tous de ce qui ressemblait à quelque chose résidant peut-être chez quelqu'un avec un degré d'immunosuppression et qui s'est ensuite adapté chez cette personne avant de se répandre dans la communauté.

Ce que je trouve remarquable c'est que nous avons presque renoncé à renommer les sous-variants d'Omicron. Il y en a tellement, et qui parviennent efficacement à échapper à la réponse immunitaire d'origine. La question évidente est celle-ci : comment en tenir compte dans la conception des vaccins ?

L'un des avantages des vaccins à ARN réside dans leur grande adaptabilité. Il est très facile de reprogrammer, de mettre à jour et d'incorporer de nouveaux antigènes. On le voit, l'incorporation de composants d'Omicron dans le vaccin peut être faite avec une relative facilité grâce à cette nouvelle technologie de vaccination à ARN.

Alors, si on regarde comment cela fonctionne, ici, nous avons de l'ARN ancestral, c'est le brin rouge. L'ARN d'Omicron BA.1 est représenté par le brin bleu. La co-injection des deux dans le muscle génère les protéines qui sont à la fois ancestrales ainsi que les protéines de pointe mises à jour. Il se peut que les protéines s'hybrident également en hétérodimères. Nous en ignorons encore l'impact.

Et non seulement cela génère des anticorps contre les antigènes ancestraux et ceux du vaccin génèrent une nouvelle réponse contre les nouveaux antigènes présents dans Omicron.

Procéder ainsi se justifie donc très bien scientifiquement. Et nous savons où se trouvent ces variations, au niveau des détails moléculaires et des détails atomiques. La quantité de travail scientifique consacrée à l'étude de la pandémie et la façon dont nous répondons à la vaccination est tout à fait extraordinaire. Et nous savons qu'en termes de modification de l'antigénicité, seules quelques modifications d'acides aminés sont essentielles. Nous savons où ces modifications se trouvent et nous pouvons les incorporer dans les vaccins.

Alors, quelles preuves avons-nous que ces vaccins bivalents s'avéreront efficaces ? Si nous regardons les réponses des anticorps neutralisants, et rappelons-nous que c'est tout ce que nous avons vraiment pour l'instant, nous ne savons pas quelle sera vraiment la protection dans le monde réel. Mais si nous regardons le variant Omicron par rapport à l'ARN ancestral en termes d'anticorps neutralisant, qui est exprimé par ce titre moyen géométrique, on peut voir que sur le côté droit, le type original de vaccin induit une amélioration de l'immunité même si vous avez été infecté, et que c'est à peu près équivalent si vous regardez la réponse au vaccin mis à jour.

Regardez le variant Omicron : il y a une amélioration qui a toutes les chances de s'avérer plus significative en termes d'antigénicité mesurée en laboratoire. Voilà donc vraiment ce que nous devons faire pour le moment. Est-ce que ces vaccins vont être une amélioration ?

Sont-ils pires en termes d'effets indésirables ? Vous pourriez penser qu'en incorporant 2 types d'ARN différents, il pourrait y avoir plus d'effets indésirables et nous pouvons décomposer ces effets indésirables en effets indésirables locaux et en effets indésirables systémiques. Et sur la représentation à droite, vous pouvez voir 2 barres pour chacun de ces effets indésirables, qui commencent par la douleur, puis vous avez des érythèmes, des gonflements, etc. Et vous pouvez voir qu'en fait, la gravité des effets indésirables et leur fréquence sont vraiment équivalentes pour le rappel, qui a le composant bivalent incluant Omicron. Les effets indésirables ne sont donc pas pires.

Alors, qu'est-ce qui prouve que la neutralisation pourrait donner de meilleurs résultats ? Il y a beaucoup d'études en cours à ce sujet. Concentrez-vous sur le côté droit de ce graphique : vous verrez une augmentation d'environ 1,5 à 1,6 de la neutralisation d'Omicron. Il semble donc qu'en passant à ces vaccins bivalents, qu'on obtienne davantage d'anticorps générés contre Omicron. Les effets indésirables ne sont pas pires et les preuves de laboratoire montrent qu'ils induisent plus d'anticorps. Ils devraient donc s'avérer plus efficaces.

Ici, vous avez un autre aperçu sur la quantité de réactogénicité, à la fois en regardant les effets locaux et systémiques. Et encore une fois, il n'y a aucune preuve de réactogénicité accrue avec les vaccins bivalents mis à jour. Donc, en ce qui concerne les preuves de laboratoire et les preuves cliniques dont nous disposons jusqu'à présent, le vaccin bivalent semble aussi bon voire meilleur, mais nous devons encore attendre les preuves concrètes de son efficacité.

Donc, pour récapituler les limites de ces études jusqu'à présent, nous attendons toujours de voir ce qui se passera si nous devons mettre à jour et ajouter des éléments supplémentaires. Je pense tout à fait possible d'ajouter de nouveaux brins d'ARN et d'obtenir d'autres réponses immunitaires supplémentaires. Est-ce que cela signifie que nous pourrions être en mesure d'obtenir des vaccins multivalents contre plusieurs agents pathogènes respiratoires différents ? Eh bien, peut-être, oui.

Jusqu'à présent, tout dépend vraiment des anticorps neutralisants et nous ne savons pas si cela se traduira par un fort avantage clinique. Et les données dont nous disposons actuellement se limitent



vraiment au deuxième rappel. Nous ne savons pas combien de temps cela va durer et si ce sera un avantage à long terme, ou si nous allons continuer à avoir besoin de rappels. Pour moi, l'immunité est en train de se renforcer dans la population. Et j'espère que nous finirons par ne plus devoir faire des rappels aussi souvent.

**Dr Jarvis :** Je suis heureuse que vous ayez évoqué le renforcement de l'immunité dans la population. La prochaine diapositive n'a pas été examinée par des pairs, et nous devons donc la considérer avec prudence, mais ce sont des données sorties très, très récemment, ce 25 octobre. On s'intéresse à la probabilité d'obtenir une protection supplémentaire en ayant un rappel contre un variant selon la proportion de la population protégée.

Revenons au point du professeur Openshaw sur le renforcement de l'immunité au niveau de la population. Ce que nous voyons ici, c'est que la réponse bivalente, comme nous l'avons vu là-bas, a fait augmenter les anticorps neutralisants d'environ 1,5 fois. Concrètement, qu'est-ce que cela signifie ? Eh bien, cela signifie qu'avec les vaccins d'origine, nous avons environ 90 % de protection contre le variant d'origine. Si une vaccination et/ou une infection antérieures combinées au niveau de la population ont permis de protéger environ 50 % de la population, administrer un rappel d'origine, augmenterait ce taux à environ 86 % de protection contre les maladies graves et on verrait alors une augmentation à 90 % - pardon, pas contre une maladie grave, mais contre les maladies symptomatiques provenant d'un rappel contre un nouveau variant. Mais vous n'obtiendriez qu'environ 1 % de protection supplémentaire contre les maladies graves. Selon cet article, cette augmentation se traduit par 7 à 8 personnes supplémentaires protégées contre une maladie grave pour 1 000 personnes vaccinées avec vaccin contre un nouveau variant ou un vaccin bivalent, par opposition au vaccin original. Nous demanderons à notre expert ce que cela signifie dans la vraie vie un peu plus tard.

Pour l'instant, disons que c'est une autre façon de dire la même chose : environ 8 hospitalisations de moins pour 1 000 personnes. Encore une fois, verre à moitié vide, verre à moitié plein, 8 sur 1 000 semble peut-être peu, à peine 1 sur 120. Mais en réalité, si on regarde à quel point notre service de santé a tenu dans un dangereux équilibre ces dernières années, le nôtre au Royaume-Uni tout comme ceux de nombreux pays à travers le monde, cela pourrait faire toute la différence en termes de débordement ou non des services de santé. On notera avec intérêt qu'en 2022, la FDA a suggéré que les entreprises devraient se pencher sur les vaccins contre les variants BA.4 et BA.5 plutôt que sur le vaccin anti-BA.1, qui a été testé.

Mais surtout, le revers de la médaille est qu'il n'y a tout simplement pas assez de vaccins bivalents pour que tout le monde en bénéficie à la place du monovalent. Pour moi cela signifie essentiellement que nous devons toujours transmettre le message que vous pouvez ajuster votre protection, comme l'a dit le professeur Openshaw, en recevant un rappel bivalent versus un monovalent. Mais ce qui compte le plus, c'est d'obtenir un rappel en premier lieu. Et nous avons quelques diapositives qui montreront simplement ce qui s'est passé avec les taux de vaccination.

Vous pouvez maintenant voir ici que les taux de deuxièmes rappels sont très bas. Ils augmentent avec le temps. Mais bien sûr, n'oublions pas que la grande majorité des gens n'ont eu accès que très récemment à leur deuxième rappel. Ce qui est peut-être un peu plus inquiétant, c'est qu'environ 54 % de la population reçoit son premier rappel. Et je pense que c'est peut-être quelque chose d'inquiétant parce qu'en fait, cela ne concerne pas tout le monde, peu de gens finalement ont reçu le premier rappel. Dans certains pays, par exemple, les enfants n'ont reçu que leurs 2 premières doses. Heureusement, nous voyons peu à peu les taux de deuxième rappel augmenter.

Nous voyons ici la réponse à cette question : « J'ai eu une infection, j'ai eu deux infections, est-ce que j'ai encore besoin d'un vaccin ? Dois-je encore faire un rappel ? » Je pense donc que ce que nous voyons ici, c'est que l'immunité naturelle contre l'infection, comme nous le disait au début le professeur Openshaw, n'est pas nécessairement prévisible. Cette immunité peut être très variable en fonction de la maladie que vous contractez et d'autres caractéristiques démographiques. Et nous n'avons pas beaucoup de recherches sur la durée de cette immunité.

Ce que nous voyons ici, c'est que si vous avez déjà été infecté, comme vous pouvez le voir ici sur le côté gauche, 46 % de protection contre une infection antérieure et un vaccin contre toute maladie, si vous venez d'être infecté, 46 % de protection, cela représente très peu de protection à partir de la 2 dose de vaccin seul. Vu le moment auquel cette étude a été faite, la plupart des personnes qui n'avaient reçu que 2 doses les avaient reçues plus de 12 mois auparavant et nous devons garder cela à l'esprit. Cela ne signifie pas qu'ils ne protègent pas. Cela signifie que la protection diminue. Nous voyons alors que si vous avez reçu deux doses de vaccin et avez déjà été infecté, vous obtenez jusqu'à 55 % de protection, ce qui était très similaire à 3 doses de vaccin sans infection. Mais la meilleure protection provenait en fait de l'obtention de 3 doses de vaccin et d'une infection antérieure.

Du côté droit, voilà ce dont nous devons vraiment nous inquiéter : les cas d'infection grave. Nous voyons là que même si vous obtenez une protection de 73 % contre une infection grave, simplement en ayant été infecté précédemment, 3 doses de vaccin sans avoir contracté d'infection antérieure offrent toujours une protection de 98,2 % contre une infection grave, et si vous ajoutez une infection antérieure en plus, c'est une augmentation à 100%. À mon avis, c'est vraiment aux patients représentés à droite que nous devons penser : les infections graves sont celles qui finissent par envoyer les gens dans les hôpitaux, par submerger nos services de santé, et c'est sur elles que nous devons vraiment nous pencher.

Parlons très brièvement de l'efficacité d'une infection antérieure contre Omicron, du point de vue de la protection contre Omicron. Et je pense qu'encore une fois, c'est très important parce que beaucoup, beaucoup de nos patients ont eu la COVID, mais ils ne l'ont pas nécessairement eue depuis décembre de l'année dernière, lorsque le variant Omicron a commencé à se répandre pour la première fois. On voit ici que si vous envisagez une protection symptomatique contre les variants BA.4 ou BA.5, avoir été infecté précédemment par Omicron donne une grande protection, 84,5 %. Cependant, si l'infection précédente a été par Alpha, Beta ou Delta et non par Omicron, cette infection antérieure n'offrait que 38 % de protection. Et regardez en bas, la probabilité d'être infecté. Si vous avez été infecté par Omicron, vous êtes beaucoup moins susceptible d'être infecté à nouveau, avec une protection de 80 %. Mais encore une fois, si vous avez eu une infection antérieure avant Omicron, alors la protection reste relativement faible avec seulement 33 % de protection.

Voici donc les recommandations de l'ECDC et de l'EMA. Elles recommandent toutes que les personnes à haut risque reçoivent un deuxième rappel, l'ECDC et l'EMA le recommandant pour les 60 à 79 ans et les personnes souffrant de conditions médicales entraînant un risque grave. Mais avec les vaccins bivalents, ils donnaient la priorité aux personnes à risque particulièrement élevé, les plus vulnérables de notre population, les plus de 60 ans, les immunodéprimés, les personnes souffrant de graves problèmes de santé sous-jacents et, bien sûr, les personnes en maisons de retraite.

La diapositive suivante est une variante du thème dont je viens de parler. Lorsque nous avons commencé, nous avons une population qui était en grande partie non protégée et nous ne savions

pas grand-chose sur l'efficacité des vaccins. Nous avons donc eu un grand nombre de personnes protégées et avons pu faire des essais contrôlés par placebo. Je le sais, j'ai participé à l'un de ces essais et j'ai eu un placebo. Bon, ce n'est pas grave ! Et nous avons pu comparer la probabilité de maladie grave et de maladie symptomatique entre le placebo et le vaccin. Les différences étaient grandes, vraiment.

Le problème que nous avons ici est que maintenant, la plupart des gens ont été vaccinés ou infectés, la plupart des gens ont été vaccinés, comme nous l'avons vu, et les différences supplémentaires par rapport aux rappels seraient beaucoup plus petites. De tels essais ne seraient donc tout simplement pas faisables. Il n'est pas possible de faire des études et d'attendre les données à long terme.

**Dr Openshaw :** Oui, je pense que ces études ont été menées à un rythme remarquable, d'autant plus qu'il y a eu un grand nombre d'infections. Et nous voyons cette protection incroyable déployée contre les maladies graves. Je pense que beaucoup d'entre nous, lorsqu'ils ont vu ces résultats pour la première fois, ont eu le sourire aux lèvres un certain temps. C'est juste incroyable. Mais pour obtenir une protection contre la maladie symptomatique, qui figure sur le côté gauche de cette représentation, là, nous avons besoin de vaccins muqueux. Selon moi, voilà l'avenir en termes de vaccinologie : comment nous pouvons transformer cette réponse en protection muqueuse, puis arrêter la transmission et arrêter l'évolution de nouveaux variants.

**Dr Jarvis :** Pour rebondir sur ce que vous avez dit de l'immunité au niveau de la population, revenons maintenant à cette diapositive : ici, à gauche, on voit que cela dépend beaucoup de la proportion protégée de la population. Regardons maintenant du côté droit. On voit qu'en termes absolus, la différence entre ces courbes n'est pas si grande. Vous n'empêchez pas tant de gens de tomber gravement malades. En fait, ce sont eux qui finissent à l'hôpital, ce sont eux qui bloquent les lits. Ce sont ces gens qui sont vraiment malades, qui submergent les USI, qui submergent nos hôpitaux ou nos services de santé. Et il n'en faut pas beaucoup, n'est-ce pas, pour vraiment faire une différence ?

**Dr Openshaw :** Tout à fait. Et ces gens que vous voyez dans votre pratique avec cette forme très grave de la maladie, il est important que nous les protégeions efficacement en utilisant de très, très bons régimes vaccinaux et peut-être aussi d'autres méthodes.

**Dr Jarvis :** Plus tôt, vous avez évoqué les facteurs sous-jacents au développement de nouvelles variants. C'est justement une question que mes patients me posent très souvent, surtout lorsqu'ils pensent à l'avenir. Dites-nous en plus à ce sujet. Vous avez vécu non une, mais deux pandémies.

**Dr Openshaw :** Oui, tout à fait. On a vu changer les facteurs qui sous-tendent la variation du virus, ce qui est absolument fascinant. Au départ, il n'y avait qu'un seul facteur, la transmission. Et puis, à mesure que l'immunité s'est développée dans la population à la suite de l'infection et de la vaccination, il est devenu clair que la pression immunologique était à l'origine des variants. La pression ne semble pas seulement passer par les lymphocytes B et des anticorps, mais au vu des données, les lymphocytes T jouent aussi un rôle important dans cette protection. Ce sont peut-être des lymphocytes T muqueux qui se trouvent réellement à la surface de la muqueuse.

À mon avis, des infections chroniques chez des patients immunodéprimés peuvent entraîner une sélection génétique favorable à l'évasion immunitaire. C'est aussi pour cela que nous devons vraiment nous concentrer sur ces personnes vulnérables immunodéprimées. Et je pense que nous devons absolument continuer à donner la priorité à la vaccination des groupes vulnérables et en apprendre davantage sur la façon d'identifier ces groupes pour une protection renforcée.



**Dr Jarvis :** Eh bien, une des choses qui me plaisent par-dessus tout lors de rencontres comme celle-ci, c'est d'obtenir des informations de source sûre. Nous avons créé cette diapositive, que Peter a ajustée avec une subtilité délicate qui montre la profondeur de sa compréhension. En partant de là, je voudrais poser cette question essentielle : allons-nous devoir continuer à courir après les vaccins pour toujours ? Parce que comme nous l'avons vu, nous avons perdu le compte et nous avons eu Alpha, puis Delta, puis Omicron. Et maintenant, je veux dire, nous en sommes à Q.1 et Q.11 ou quelque chose comme ça.

**Dr Openshaw :** Tout à fait. Il est plus difficile que jamais de prévoir ce que l'avenir nous réserve. Et c'est ce que nous aimerions tous savoir. Il est inévitable, selon moi, de devoir continuer à adapter les vaccins pour tout ce qui circule. C'est parfaitement acceptable, nous l'avons d'ailleurs fait avec la grippe pendant bien des années. Nous avons de bonnes chances, je crois, de le faire aussi ici. Ce qui est excitant, c'est de se dire : comment pouvons-nous fabriquer des vaccins polyvalents contre différents agents pathogènes de réponse, tous intégrés en une seule injection ? Et comment diriger la réponse vers les sites muqueux pour arrêter la transmission ?

**Dr Jarvis :** Eh bien, puisqu'on parle de la grippe, nous avons un vaccin trivalent avec adjuvant. Nous avons des vaccins quadrivalents. Et les choses ne sont pas si simples.

**Dr Openshaw :** Ces vaccins sont bons, mais pas géniaux, admettons-le. Ce ne sont pas d'excellents vaccins. Ils sont juste bons, pas excellents. Espérons qu'à l'avenir, nous aurons des vaccins d'excellence.

**Dr Jarvis :** Eh bien, avec ce que nous avons déjà réussi dans le cas de la COVID, nous avons placé la barre assez haut. Mesdames et messieurs, l'heure est venue pour nos questions dans quelques secondes, mais juste quelques rappels pour résumer ce point. Les rappels aident sans aucun doute à restaurer l'efficacité de la primovaccination et ils fonctionnent, même si vous avez été infecté et en particulier si votre infection date d'avant Omicron. Une protection en baisse, une efficacité réduite contre les variants émergents en particulier, signifie que selon toute probabilité, à court et à moyen terme, nous allons continuer à avoir besoin de rappels.

Les rappels bivalents améliorent la réponse des anticorps. Nous n'avons pas de résultats cliniques, comme nous l'a dit très clairement le professeur Openshaw, mais on a obtenu un niveau d'anticorps neutralisants d'environ 56 % plus élevé avec la version bivalente plutôt qu'avec la version monovalente d'avant. Et si nous examinons la version bivalente, nous avons clairement vu dans les recommandations que nous devrions donner la priorité à ceux qui sont les plus susceptibles d'en bénéficier le plus, c'est à dire, ceux qui sont les plus à risque, que ce soit en raison de l'âge, de la fragilité ou du statut immunodéprimé, ainsi que, bien sûr, de multiples comorbidités.

Mesdames et messieurs, merci beaucoup de vous être joints à nous. Nous vous sommes extrêmement reconnaissants de nous avoir rejoints. Mais bien sûr, et surtout, un grand merci à notre expert.

**Dr Openshaw :** Merci à vous, Sarah ! C'était un plaisir.

*Il s'agit d'une transcription qui n'a pas été révisée.*

## Avis de non-responsabilité

Ce document n'est fourni qu'à titre éducatif. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera accordé pour la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, consultez [www.medscape.org/viewarticle/984474](http://www.medscape.org/viewarticle/984474)

Pour toute question sur le contenu de cette activité, contactez le prestataire responsable de cette activité éducative, à l'adresse CME@webmd.net.

Pour obtenir une assistance technique, contactez l'adresse CME@medscape.net.

L'activité éducative ci-dessus peut impliquer des scénarios simulant des cas. Les patients représentés dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec un patient réel, vivant ou décédé, n'est voulue ni ne doit être présumée.

Le contenu présenté ici ne reflète pas nécessairement l'opinion de Medscape, LLC ou toute personne ou entité commerciale qui soutient les sociétés qui soutiennent les programmes éducatifs sur [medscape.org](http://medscape.org). Ces contenus peuvent inclure des discussions relatives à des produits thérapeutiques n'ayant pas reçu d'autorisation de l'Agence européenne des médicaments en vue d'une utilisation en Europe, à des utilisations hors AMM de produits autorisés ou à des données présentées sous forme de résumé. Ces données doivent être considérées comme préliminaires jusqu'à leur publication dans une revue à comité de lecture. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier toutes les informations et les données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité éducative. Avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné, un professionnel de santé qualifié doit être consulté.

Medscape Education © 2022 WebMD Global, LLC