CONSEIL SCIENTIFIQUE INDÉPENDANT

Analyse du rapport de la HAS sur les vaccins Omicron

À Retenir

- **La HAS précise clairement dans son rapport les lacunes des informations transmises par les fabricants.**
- **La HAS relève que les tests d'efficacité de ces vaccins OMICRON n'ont pas été fait.**
- **Finalement les recommandations de la HAS sont en contradiction avec les éléments du rapport.**

Introduction

La HAS, dans son rapport du 19 septembre 2022 [1], recommande l'utilisation des nouveaux vaccins dits « bivalents Omicron » pour l'ensemble des patients de plus de 12 ans, y compris avec des comorbidités, des immunodépressions ou une grossesse.

Cependant la responsabilité de l'acte, de l'injection vaccinal, restera celle des médecins, pharmaciens, infirmiers mais aussi celle des patients qui souhaiteront se faire vacciner.

Nous vous proposons un résumé des information présentes dans le rapport pour vous permettre de répondre vous-même aux questions suivantes :

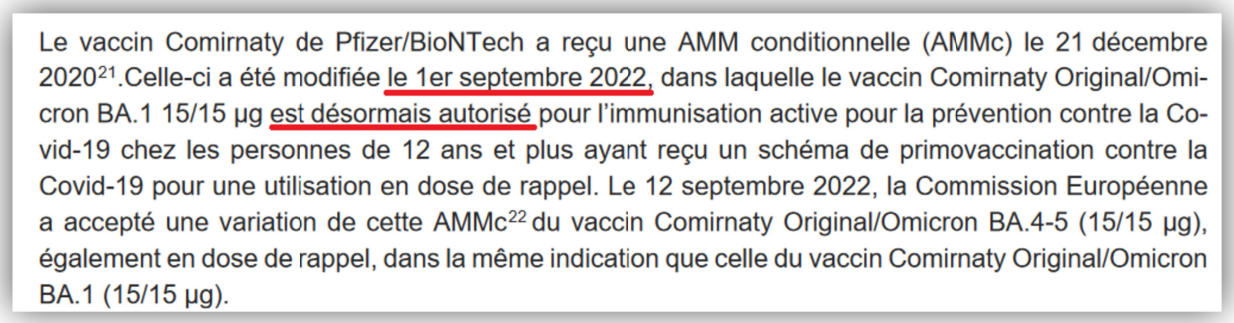
- Auriez-vous rendu le même avis de recommandation que la HAS, en vous appuyant sur les informations présentes dans le rapport ?
- Considérez-vous, en l'état, que proposer ces vaccins à des patients, leur recommander, est en accord avec la déontologie et les devoirs envers les patients que régit le code de la santé publique dans son article r4127-39 ?

Voici donc ce qui est indiqué, en toute transparence, dans ce rapport de la HAS et qui vous permettra de répondre aux questions précédentes.

Timing des décisions et des rapports « scientifiques » de la HAS

La modification de l'autorisation e mise sur le marché (AMM), qui a permis d'autoriser les vaccins « bivalents Omicron » est en date du 1er septembre 2022. Elle a donc été faite avant le rapport de la HAS qui date du 19 septembre 2022.

Avant même que l'EMA ne l'autorise le 12 septembre 2022.



Le vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech a reçu une AMM conditionnelle (AMMc) le 21 décembre 2020[21].Celle-ci a été modifiée le 1er septembre 2022, dans laquelle le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg est désormais autorisé pour l'immunisation active pour la prévention contre la Covid-19 chez les personnes de 12 ans et plus ayant reçu un schéma de primovaccination contre la Covid-19 pour une utilisation en dose de rappel. Le 12 septembre 2022, la Commission Européenne a accepté une variation de cette AMMc[22] du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg), également en dose de rappel, dans la même indication que celle du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg).

Mais ce n'est pas le plus important tant le rapport de la HAS montre des lacunes énormes dans les informations nécessaires à l'évaluation correcte de ces nouveaux vaccins.

CONSEIL SCIENTIFIQUE INDÉPENDANT

Comparaison des vaccins ARNm bivalents à ceux de la grippe

La HAS commence par comparer les nouveaux vaccins ARNm « bivalents Omicron » avec ceux de la grippe. Cette comparaison avec le vaccin contre la grippe a pour but de rassurer la population en présentant les nouveaux vaccins COVID comme aussi sûrs, efficaces et connus.

1. **Concernant les vaccins bivalents :**

– Ils sont à l'image de ce qui est fait pour lutter contre la grippe saisonnière dont le vaccin est adapté tous les ans en fonction des recommandations de l'OMS et prend en compte des variants qui sont les plus susceptibles de circuler pendant l'hiver.

Pourtant ils ne sont pas comparables

- La technologie est différente : des virus inactivés dans le cas de la grippe, des ARNm synthétiques encapsulés dans des microparticules dans le cas du COVID.
- Le recul sur la technologie utilisée est sans aucun rapport : plus de 70 ans pour le vaccin inactivé de la grippe contre même pas 2 ans pour ceux à ARNm synthétiques encapsulés contre le COVID (les seuls à avoir jamais été mis sur le marché).
- La vitesse de mutation du Sars-cov-2 est bien plus rapide, avec des variants qui ne durent que quelques mois alors que c'est annuel pour la grippe.
- Le vaccin contre la grippe ne nécessite qu'une injection par an alors que le vaccin pour le COVID est parfois recommandé à une injection tous les 3 mois désormais.
- Le vaccin contre la grippe n'a jamais été indistinctement recommandé pour toutes les classes d'âge même lors d'épidémies reconnues aujourd'hui comme beaucoup plus meurtrières que la vague 2020 du COVID-19

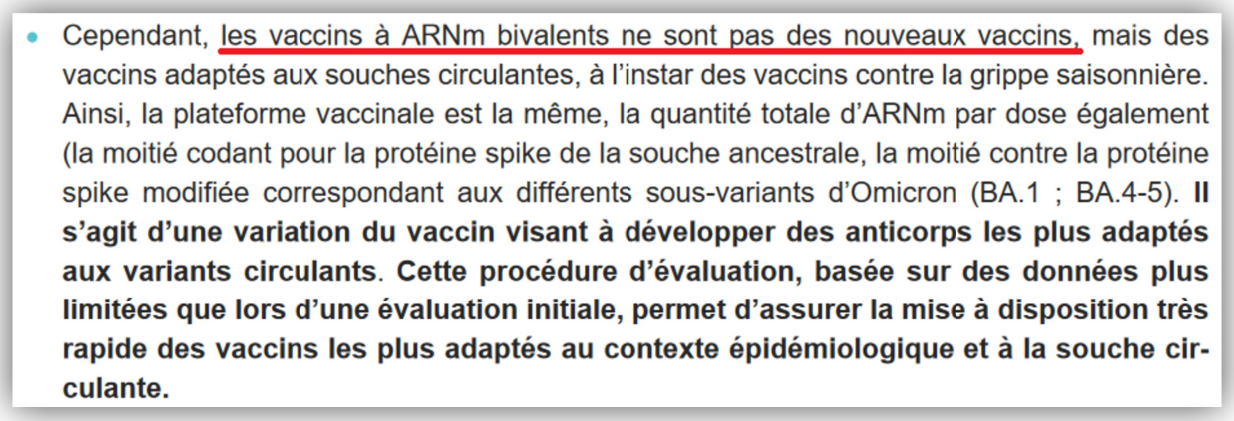
Il reste cependant un point où ils sont comparables : l'efficacité.

Ou plutôt la faible efficacité puisque l'efficacité du vaccin contre la grippe n'est que de 35% en moyenne malgré 70 ans de maitrise et parfois moins. [2]

Cette tentative d'associer le vaccin de la grippe, car il est bien accepté par la population, aux vaccins ARNm n'est scientifiquement pas acceptable mais surtout n'apporte pas le résultat escompté tant les différences sont importantes et visibles par tous.

Pas des nouveaux vaccins

Le rapport de la HAS annonce que les vaccins « bivalents Omicron » ne sont pas de nouveaux vaccins.



- Cependant, les vaccins à ARNm bivalents ne sont pas des nouveaux vaccins, mais des vaccins adaptés aux souches circulantes, à l'instar des vaccins contre la grippe saisonnière. Ainsi, la plateforme vaccinale est la même, la quantité totale d'ARNm par dose également (la moitié codant pour la protéine spike de la souche ancestrale, la moitié contre la protéine spike modifiée correspondant aux différents sous-variants d'Omicron (BA.1 ; BA.4-5). **Il s'agit d'une variation du vaccin visant à développer des anticorps les plus adaptés aux variants circulants. Cette procédure d'évaluation, basée sur des données plus limitées que lors d'une évaluation initiale, permet d'assurer la mise à disposition très rapide des vaccins les plus adaptés au contexte épidémiologique et à la souche circulante.**

La définition de « nouveaux vaccins » est sûrement sujette à discussion.

Cependant il faut rappeler qu'aucun vaccin ARNm n'a jamais été mis sur le marché avant fin décembre 2020 malgré 30 ans de recherche. Il faut aussi remarquer que les vaccins utilisés en masse en 2021 n'ont toujours pas terminé leurs essais cliniques de phase 3 (pas avant 2023 pour Pfizer…). [3]

Et aussi qu'avant 2020, un vaccin était élaboré pendant plusieurs années avant d'être mis sur le marché.

Il parait difficile de faire croire que les vaccins « bivalent Omicron » ne sont pas nouveaux et que, par conséquent, il n'est pas utile de les tester avec l'amplitude indispensable à un nouveau vaccin.

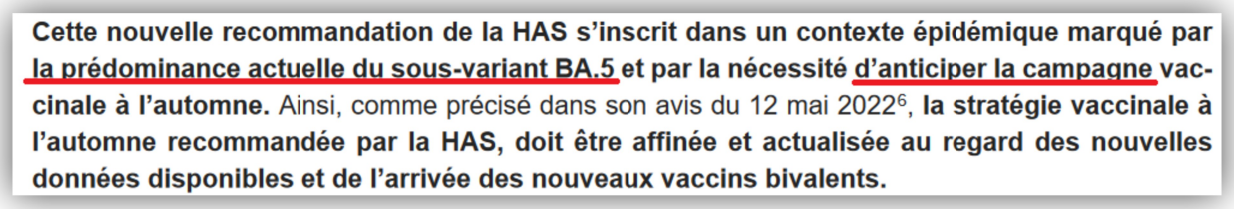
Ce n'est visiblement pas sérieux même si c'est la nouvelle norme depuis 2020.

De plus ce sera la première fois au monde qu'un vaccin contiendra 2 ARNm différents.

BA.1 et BA.5 et l'anticipation

La HAS recommande, à travers ce rapport, l'utilisation de vaccins « bivalent Omicron » BA.1 et BA.5.

Ces vaccins contiennent donc la souche dite « originale » qui a disparue depuis plus de 18 mois et la souche BA.1 qui n'est plus que faiblement présente puisque le rapport précise que c'est la BA.5 qui est dominante.



Cette nouvelle recommandation de la HAS s'inscrit dans un contexte épidémique marqué par la prédominance actuelle du sous-variant BA.5 et par la nécessité d'anticiper la campagne vaccinale à l'automne. Ainsi, comme précisé dans son avis du 12 mai 2022[6], **la stratégie vaccinale à l'automne recommandée par la HAS, doit être affinée et actualisée au regard des nouvelles données disponibles et de l'arrivée des nouveaux vaccins bivalents.**

En effet la souche BA.1, selon SPF, a disparu depuis mars 2022. [4]

Alors il faut expliquer l'intérêt de proposer des vaccins pour des souches (BA.1) qui n'existent plus alors que le rapport explique que les nouveaux vaccins sont faits pour « anticiper la campagne vaccinale ».

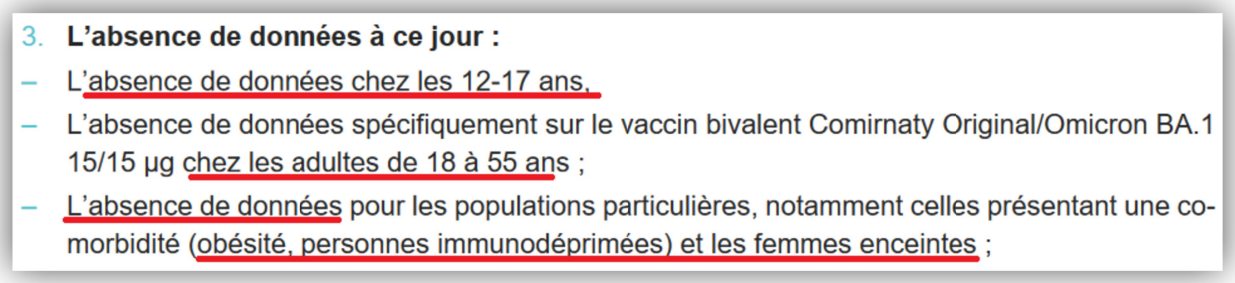
CONSEIL SCIENTIFIQUE INDÉPENDANT

Peut-on raisonnablement parler d'anticipation quand on propose des vaccins contenant des souches (originale, BA.1) qui ont disparues ou des souches (BA.5) qui le seront certainement au moment de la mise à disposition des vaccins ?

Les publics cibles

Les recommandations de la HAS concernent l'ensemble des personnes de plus de 12 ans, y compris les personnes présentant des comorbidités ou une immunodépression et même les femmes enceintes.

Pourtant le rapport de la HAS admet un manque d'informations pour des catégories ciblées.



3. **L'absence de données à ce jour :**
- L'absence de données chez les 12-17 ans,
- L'absence de données spécifiquement sur le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg chez les adultes de 18 à 55 ans ;
- L'absence de données pour les populations particulières, notamment celles présentant une comorbidité (obésité, personnes immunodéprimées) et les femmes enceintes ;

La recommandation porte donc sur des populations aux caractéristiques particulières qui n'ont simplement pas été évaluées !

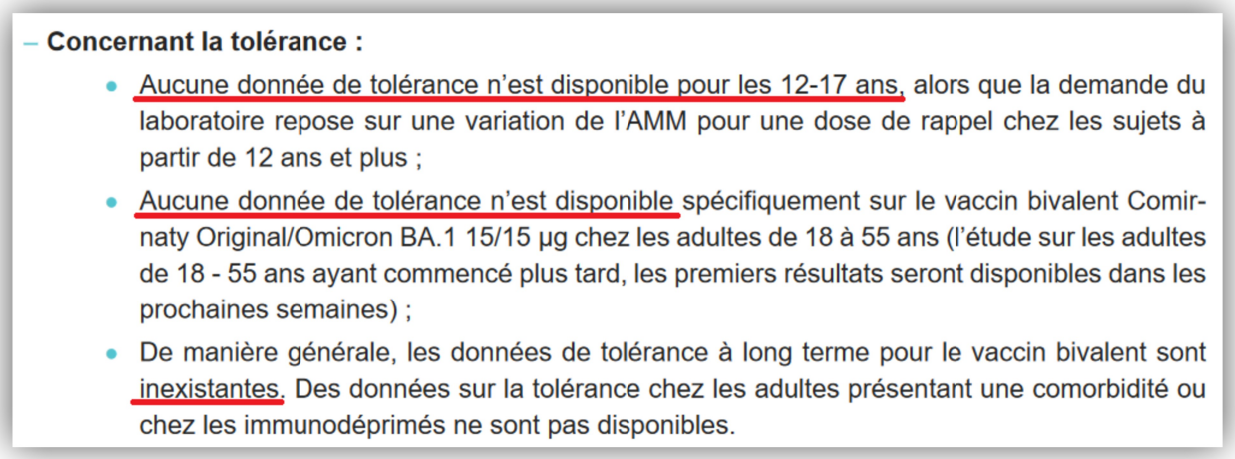
Dans ce cas, il est évident que cela contrevient à l'article R4127-39 du code de santé publique qui interdit de proposer un médicament qui n'a pas été suffisamment éprouvé.

Ici il n'y a eu aucun test.

La tolérance

CONSEIL SCIENTIFIQUE INDÉPENDANT

L'évaluation de la tolérance ne semble pas être un critère essentiel à l'approbation de la HAS puisque celle-ci admet ne pas disposer d'informations à ce sujet.



– **Concernant la tolérance :**

- Aucune donnée de tolérance n'est disponible pour les 12-17 ans, alors que la demande du laboratoire repose sur une variation de l'AMM pour une dose de rappel chez les sujets à partir de 12 ans et plus ;
- Aucune donnée de tolérance n'est disponible spécifiquement sur le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg chez les adultes de 18 à 55 ans (l'étude sur les adultes de 18 - 55 ans ayant commencé plus tard, les premiers résultats seront disponibles dans les prochaines semaines) ;
- De manière générale, les données de tolérance à long terme pour le vaccin bivalent sont inexistantes. Des données sur la tolérance chez les adultes présentant une comorbidité ou chez les immunodéprimés ne sont pas disponibles.

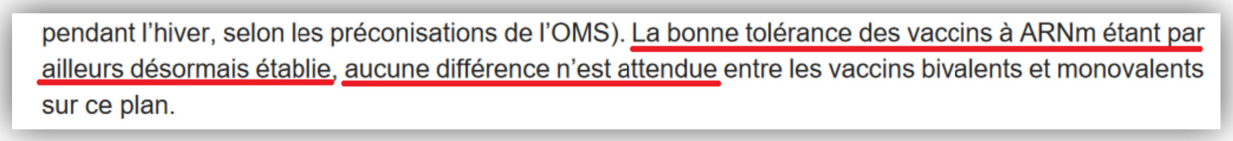
En résumé :

- ❑ Rien pour les 12-55 ans !
- ❑ Rien pour les patients à comorbidités !
- ❑ Rien pour les immunodéprimés !

Et évidemment, toujours rien pour les femmes enceintes !

Dans ce cas, cela contrevient à l'article R4127-39 du code de santé publique qui interdit de proposer un médicament qui n'a pas été suffisamment éprouvé.

Malgré tout, le vaccin est recommandé car l'HAS conclut qu'il est sûr !



pendant l'hiver, selon les préconisations de l'OMS). La bonne tolérance des vaccins à ARNm étant par ailleurs désormais établie, aucune différence n'est attendue entre les vaccins bivalents et monovalents sur ce plan.

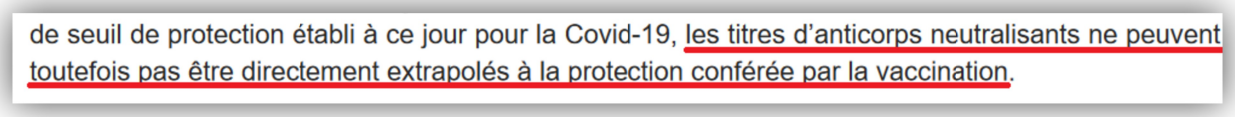
On peut légitimement s'inquiéter de signaux alarmants, visibles depuis 18 mois, qui ne permettent malheureusement pas d'assurer une « bonne tolérance ». [5]

CONSEIL SCIENTIFIQUE INDÉPENDANT

Le principe de précaution aurait dû être pris en compte par la HAS au moment de ses recommandations.

Méthode utilisée pour l'évaluation des vaccins

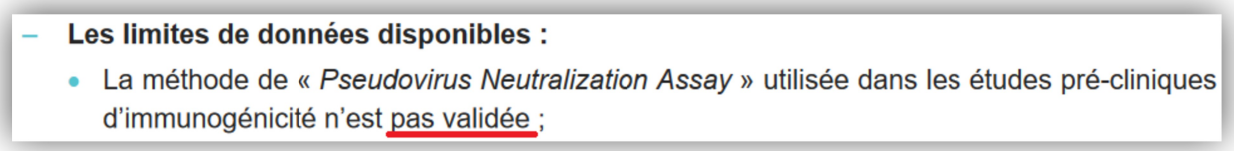
Les études des fabricants (depuis le booster 1) n'ont consisté qu'à tester le taux d'anticorps. Sauf que la HAS confirme que le taux (titre/concentration) n'est pas corrélé à la protection. D'ailleurs les soignants avec des anticorps naturels après infection se voient refuser une réintégration à ce motif.


de seuil de protection établi à ce jour pour la Covid-19, les titres d'anticorps neutralisants ne peuvent toutefois pas être directement extrapolés à la protection conférée par la vaccination.

Même Pfizer l'a confirmé lors d'une présentation publique (FDA 28 juin 2022, la vice-présidente de Pfizer pour les vaccins viraux, Kena Swanson, a même reconnu qu'"il n'y a pas de corrélation établie" entre les niveaux d'anticorps et la protection contre la maladie."). De ce fait, ce type de tests est insuffisant pour démontrer l'efficacité des vaccins.

Mais cela va plus loin car les fabricants utilisent une méthode d'évaluation in-vitro de la neutralisation de particules « pseudovirales ».

Néanmoins cette méthode n'a jamais été validée, jamais reconnue comme fiable.


- **Les limites de données disponibles :**
  - La méthode de « *Pseudovirus Neutralization Assay* » utilisée dans les études pré-cliniques d'immunogénicité n'est pas validée ;

Comment la HAS peut baser ses recommandations sur des résultats de techniques qui n'ont jamais été validées ?

CONSEIL SCIENTIFIQUE INDÉPENDANT

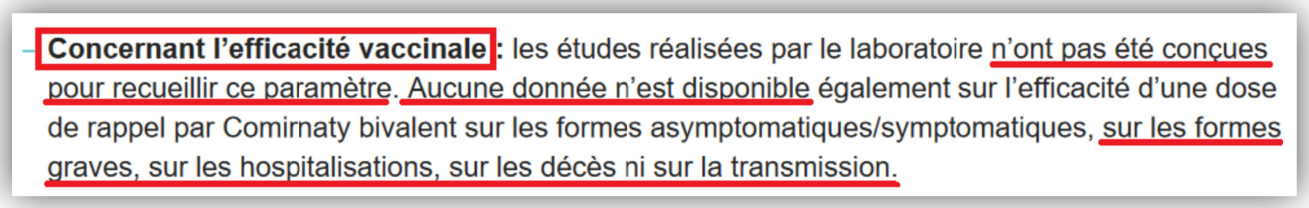
L’efficacité

S’il ne fallait retenir qu’un paramètre pour autoriser la mise sur le marché d’un médicament, comme ici un vaccin, ce serait probablement son efficacité, sa capacité à diminuer la maladie, sa gravité, sa létalité. Si un vaccin n’est pas reconnu comme efficace, il n’est même pas la peine de discuter du reste (tolérance, effets indésirables, coût…). Il doit simplement être abandonné.

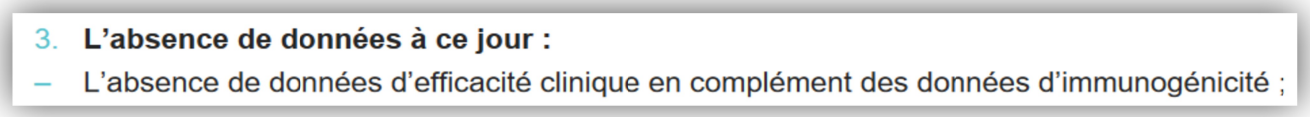
Mais on peut aussi prendre le problème dans un autre sens : comme un vaccin est donné à des gens sains, sa qualité principale doit être l’innocuité.

Le rapport ne cache pas les informations disponibles sur cette caractéristique essentielle d’un vaccin.

Il est même précisé que ce paramètre d’efficacité n’était pas dans les objectifs des études des fabricants puisque les études n’ont pas été conçues pour ça…



– **Concernant l’efficacité vaccinale** : les études réalisées par le laboratoire n’ont pas été conçues pour recueillir ce paramètre. Aucune donnée n’est disponible également sur l’efficacité d’une dose de rappel par Comirnaty bivalent sur les formes asymptomatiques/symptomatiques, sur les formes graves, sur les hospitalisations, sur les décès ni sur la transmission.



3. **L’absence de données à ce jour :**
– L’absence de données d’efficacité clinique en complément des données d’immunogénicité ;

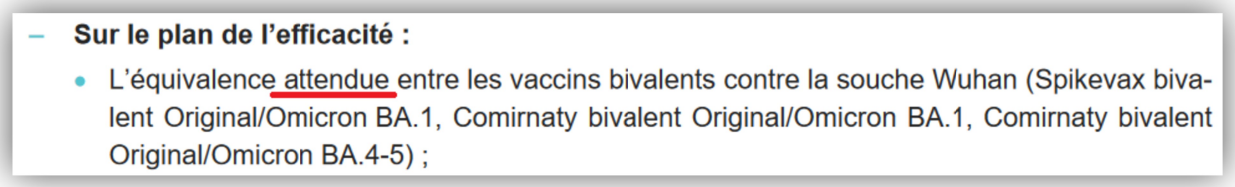
En conclusion, le vaccin n’a pas été testé pour son efficacité.

C’est-à-dire, qu’au-delà de toutes les informations manquantes, personne, même pas les fabricants, et encore moins l’HAS, ne peut dire si ce nouveau vaccin est efficace.

Comment la HAS peut baser ses recommandations que l’efficacité n’est pas connue ?

Les règles varieraient – elles en fonction du produit ou de but économico-politique ?

Mais en fait, le rapport précise que l'efficacité est « attendue ».



- **Sur le plan de l'efficacité :**
  - L'équivalence attendue entre les vaccins bivalents contre la souche Wuhan (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5) ;

Encore une fois, la HAS, à travers ses rapports fait preuve d'anticipation et d'espoirs. La HAS appuie ses recommandations sur des attentes, des suppositions.

Suffit-il d'extrapolations pour valider des recommandations ?

Mais la HAS, pour masquer le manque de données cruciales à sa disposition, utilise 2 études qui portent sur l'efficacité de la dose 4 du vaccin initial tout en précisant que la protection de cette 4eme dose « s'érode ».

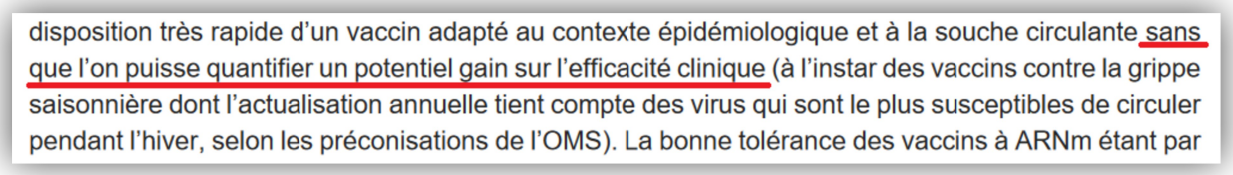
Conclusion

En conclusion, le rapport montre, sans la cacher, la longue liste des éléments manquants pour évaluer ces nouveaux vaccins « bivalents Omicron ».

La liste des informations indispensables pour proposer une recommandation est ici bien incomplète.

Pourtant la HAS le fait : elle recommande la vaccination avec ces nouveaux vaccins.

Et elle le fait en précisant dans sa conclusion qu'elle est pourtant incapable de quantifier le potentiel gain sur l'efficacité clinique.



disposition très rapide d'un vaccin adapté au contexte épidémiologique et à la souche circulante sans que l'on puisse quantifier un potentiel gain sur l'efficacité clinique (à l'instar des vaccins contre la grippe saisonnière dont l'actualisation annuelle tient compte des virus qui sont le plus susceptibles de circuler pendant l'hiver, selon les préconisations de l'OMS). La bonne tolérance des vaccins à ARNm étant par

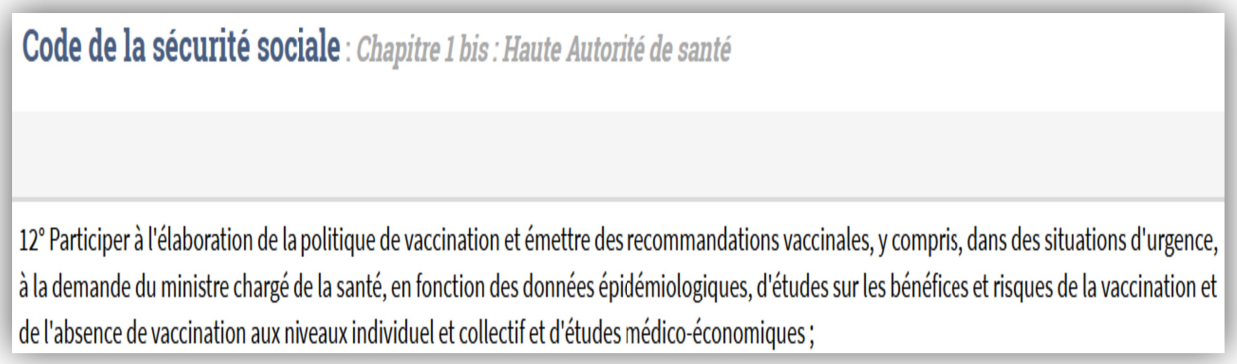
CONSEIL SCIENTIFIQUE INDÉPENDANT

En résumé :

Efficacité / Bénéfice : INCONNUE

Tolérance / Risque : INCONNUE

Ainsi le calcul de la balance bénéfice/risque est impossible. Or donner un avis sans pouvoir évaluer la balance bénéfice/risque semble être contraire à la loi et notamment Article L161-37 du Code de la sécurité sociale qui décrit les obligations de la HAS dans l'émission de recommandations.



Code de la sécurité sociale : *Chapitre 1 bis : Haute Autorité de santé*

12° Participer à l'élaboration de la politique de vaccination et émettre des recommandations vaccinales, y compris, dans des situations d'urgence, à la demande du ministre chargé de la santé, en fonction des données épidémiologiques, d'études sur les bénéfices et risques de la vaccination et de l'absence de vaccination aux niveaux individuel et collectif et d'études médico-économiques ;

Finalement, il reste des questions importantes

- Comment la HAS parvient à conclure une recommandation à partir des informations manquantes ?
- Auriez vous rendu le même avis de recommandation que la HAS, en vous appuyant sur les informations présentes dans le rapport ?
- Considérez-vous, en l'état, que proposer ces vaccins à des patients, leur recommander, est en accord avec la déontologie et les devoirs envers les patients que régit le code de la santé publique dans son article r4127-39 ?

Références

[1] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/rapport_evaluation_place_des_vaccins_cominarty_bivalents_original.omicron_ba.1_et_origninal._omicron_ba.4-5.pdf

CONSEIL SCIENTIFIQUE INDÉPENDANT

[2] https://www.larecherche.fr/l%C3%A9valuation-du-vaccin-contre-la-grippe-un-d%C3%A9fi-de-taille

[3] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728

[4] https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/461157/file/analyse_risque_variants_20220810.pdf

[5] https://ansm.sante.fr/uploads/2023/01/25/20230119-fiche-de-synthese-56-vaccins-covid-surv.pdf