

Déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Directives provisoires sur l'utilisation de vaccins bivalents contre la COVID-19 contenant Omicron dans le cadre d'une série primaire

Publié : le 9 juin 2023

PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS, À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:

Interim guidance on the use of bivalent Omicron-containing COVID-19 vaccines for primary series

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Agence de la santé publique du Canada

Indice de l'adresse 0900C2

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-2991

Sans frais : 1-866-225-0709

Télééc. : 613-941-5366

ATS : 1-800-465-7735

Courriel : publications-publications@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représenté par le ministre de la Santé, 2023

Date de publication : juin 2023

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : HP5-158/1-2023F-PDF

ISBN : 978-0-660-48932-2

Pub. : 230093

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) et un organisme consultatif externe qui donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils indépendants, continus et à jour dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique liés aux questions de l'ASPC concernant l'immunisation.

L'ASPC a élargi le mandat du CCNI de façon à inclure, en plus de l'impact des maladies et des caractéristiques vaccinales, l'étude systématique des facteurs liés aux programmes dans la formulation de ses recommandations fondées sur les données probantes afin de favoriser la prise de décisions opportunes concernant les programmes de vaccination financés par le secteur public à l'échelle provinciale et territoriale. Cette initiative devrait aider le CCNI à prendre des décisions en temps opportun en ce qui a trait aux programmes de vaccination financés par les fonds publics à échelle provinciale et territoriale.

Les nouveaux facteurs que le CCNI devra examiner de façon systématique sont les suivants : économie, équité, éthique, acceptabilité et faisabilité. Les déclarations du CCNI ne nécessiteront pas toutes une analyse approfondie de l'ensemble des facteurs programmatiques. Même si l'étude systématique des facteurs liés aux programmes sera effectuée à l'aide d'outils fondés sur des données probantes afin de cerner les problèmes distincts susceptibles d'avoir une incidence sur la prise de décision pour l'élaboration des recommandations, seuls les problèmes distincts considérés comme étant propres au vaccin ou à la maladie pouvant être prévenue par un vaccin seront inclus.

La présente déclaration contient les conseils indépendants et les recommandations du CCNI, qui reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin devraient également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait homologuer les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité potentielle lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit uniquement. Les membres du CCNI et les membres de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

Contexte

Les vaccins à ARNm bivalents contre la COVID-19 contenant Omicron sont autorisés comme doses de rappel pour les personnes de 5 ans et plus, mais il n'existe actuellement aucun vaccin bivalent autorisé dans le cadre d'une série primaire dans n'importe quel groupe d'âge ni comme dose de rappel pour les personnes de moins de 5 ans. Plusieurs demandes d'homologation concernant l'utilisation de vaccins à ARNm bivalents contre la COVID-19 dans le cadre d'une série primaire sont en cours d'examen par Santé Canada. De nombreux vaccins à ARNm d'origine et monovalents ne seront plus disponibles dans les mois à venir, et l'ASPC a demandé au CCNI d'envisager comment les administrations peuvent s'assurer que les options de produits contre la COVID-19 dans le cadre d'une série primaire sont disponibles pour toutes les populations recommandées. Cela comprend la prise en compte de l'utilisation hors indication de vaccins bivalents à des doses basées sur l'âge qui sont différentes de celles actuellement autorisées dans le cadre d'une série primaire avec les vaccins à ARNm d'origine contre la COVID-19. Comme le nombre de demandes d'homologation évolue au cours de l'été, les calendriers de vaccination et/ou les doses peuvent changer pour certains groupes d'âge. De nouvelles formulations de vaccins contre la COVID-19 qui reflètent les changements intervenus à cause des sous-variants Omicron circulants, peuvent être également disponibles à l'automne 2023.

Il est recommandé d'utiliser les vaccins à ARNm bivalents contre la COVID-19 contenant Omicron comme doses de rappel au Canada depuis le 1^{er} septembre 2022, date à laquelle le CCNI a publié ses recommandations initiales sur leur utilisation. Actuellement, les vaccins bivalents contenant Omicron sont autorisés comme doses de rappel pour les personnes de 5 ans et plus, et les recommandations du CCNI mentionnent une préférence pour leur utilisation par rapport aux vaccins à ARNm d'origine pour les doses de rappel. Pour de plus amples renseignements sur les doses de rappel contre la COVID-19, voir le [chapitre sur le vaccin contre la COVID-19](#) dans le Guide canadien d'immunisation (GCI).

Depuis l'autorisation et les recommandations initiales concernant les doses de rappel des vaccins bivalents contre la COVID-19 contenant Omicron :

- Bien qu'il y ait des fluctuations dans les indicateurs de transmission de la COVID-19 (c.-à-d., cas signalés, hospitalisations et décès) et des variations entre les provinces et les territoires, l'activité de la COVID-19 a été relativement stable; les hospitalisations sont quand même restées à un niveau plutôt élevé depuis la circulation généralisée d'Omicron au début de 2022, avec les taux d'hospitalisation les plus élevés chez les personnes âgées.
- Des données probantes supplémentaires ont été recueillies sur le rendement et l'innocuité des vaccins bivalents en tant que doses de rappel.
- Certaines données probantes directes limitées sur l'utilisation de vaccins bivalents contenant Omicron dans le cadre de la série primaire sont désormais disponibles.

Le CCNI continue de suivre l'évolution rapide des données scientifiques, tout en reconnaissant que la trajectoire de la pandémie de COVID-19 reste incertaine.

Les recommandations du CCNI restent alignées sur les objectifs de la Réponse du Canada à la COVID-19, dont la dernière mise à jour a paru le [14 février 2022](#) :

- Réduire au minimum les maladies graves et les décès, ainsi que la perturbation sociale résultant de la pandémie de COVID-19

- Passer de la phase de crise à une approche plus durable de la gestion à long terme de la COVID-19

Méthodologie

Les 10 janvier, 31 janvier et 4 avril 2023, le groupe de travail (GT) du CCNI sur la COVID-19 a examiné l'épidémiologie et les données probantes disponibles sur l'innocuité et la protection des vaccins, y compris les résultats des essais cliniques sur les vaccins bivalents contenant Omicron dans le cadre de la série primaire et les données probantes en situation réelle sur les vaccins bivalents contenant Omicron dans le cadre des doses de rappel. Le CCNI a également mené une analyse approfondie des questions éthiques sur ce sujet en s'appuyant sur le cadre défini par le Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique (GCESP) ^(1, 2). Les facteurs d'équité, de faisabilité et d'acceptabilité ont également été pris en considération conformément au cadre publié par le CCNI, qui a fait l'objet d'un examen par les pairs, et aux outils fondés sur des données probantes pour soutenir l'évaluation systématique de l'éthique, de l'équité, de la faisabilité et de l'acceptabilité (EEFA) ⁽²⁾. Les 23 janvier, 6 et 7 février et 28 avril 2023, le CCNI a examiné les données probantes présentées au GT sur la COVID-19 et a approuvé ces recommandations le 29 mai 2023.

Ces recommandations sont provisoires et ont été formulées en tenant compte uniquement des vaccins bivalents contenant Omicron actuellement disponibles, dont l'utilisation n'est pas autorisée dans le cadre d'une série primaire. Des recommandations futures prendront en compte de nouvelles options de produits au fur et à mesure que des décisions réglementaires seront prises.

Pour de plus amples renseignements sur les recommandations du CCNI concernant l'utilisation des vaccins contre la COVID-19, voir le site du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) : [Déclarations et publications](#) et le [chapitre sur le vaccin contre la COVID-19](#) dans le [Guide canadien d'immunisation](#) (CIG).

De plus amples renseignements sur le processus et les procédures du CCNI sont disponibles ailleurs ^(2, 3).

Aperçu des données probantes

Les renseignements disponibles au 11 mai 2023 sont résumés ci-dessous.

Évolution de l'épidémiologie

- La trajectoire évolutive du SRAS-CoV-2, y compris l'émergence de nouveaux variants préoccupants (VP), reste incertaine ^(4, 5).
- La sous-lignée Omicron XBB1.5 est actuellement la souche dominante circulant au Canada et a progressivement remplacé les sous-lignées liées au BA.5 qui étaient auparavant dominantes (p. ex., BQ.1 et BQ.1.1) ⁽⁶⁾. De nouvelles souches recombinantes XBB, telles que XBB.1.16 et XBB.1.9, sont également en augmentation au niveau national ⁽⁶⁾.
- Le variant Omicron est antigéniquement et génomiquement très différent des VP précédents et est donc capable d'échapper partiellement à la réaction immunitaire induite

par les vaccins contre la COVID-19 formulés uniquement avec le SRAS-CoV-2 original ainsi qu'avec les infections antérieures par Omicron. Les sous-lignées d'Omicron récemment en circulation (p. ex., BQ*, XBB*) échappent davantage au système immunitaire que les sous-lignées précédentes d'Omicron (p. ex., BA.2, BA.4/5), en raison de la capacité des sous-lignées récentes à échapper plus efficacement aux anticorps neutralisants produits par la vaccination et les infections antérieures ^(5, 7-13).

- Les taux d'hospitalisation et de décès au Canada continuent d'être les plus élevés chez les adultes de 60 ans et plus. Les risques s'accroissent avec l'âge et sont les plus élevés chez les personnes de 80 ans et plus et celles qui ne sont pas vaccinées, et les moins élevés chez les personnes récemment vaccinées et celles avec une immunité hybride, en particulier si l'infection précédente était attribuable à une souche Omicron ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.
- Les études séroépidémiologiques démontrent des niveaux élevés d'anticorps attribuables à l'infection dans l'ensemble de la population canadienne (76,9 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 70,2 à 82,8 %), les estimations de la séropositivité attribuable à l'infection diminuant avec l'âge ⁽¹⁷⁾.
- La proportion de personnes ayant terminé la série primaire de vaccins contre la COVID-19 est élevée au Canada chez les personnes de 12 ans et plus (plus de 85 %). La participation à la série primaire a été faible chez les enfants de 5 à 11 ans et de 0 à 4 ans (environ 40 % et 6 %, respectivement) ⁽¹⁸⁾.
- Au Canada, l'immunité hybride (résultant d'une exposition de 1 ou plus à la vaccination et d'une exposition de 1 ou plus à l'infection par le SRAS-CoV-2) diffère également selon le groupe d'âge. Une plus grande proportion de personnes âgées sont protégées par la vaccination uniquement et n'ont pas été infectées, par rapport aux personnes plus jeunes. Les adolescents et les jeunes adultes présentent la plus forte proportion d'immunité hybride.

Résumé des données probantes sur les vaccins bivalents contenant Omicron dans le cadre d'une série primaire

Série primaire du vaccin bivalent Spikevax de Moderna BA.1 chez les enfants de 6 mois à 5 ans

- L'innocuité et l'immunogénicité du vaccin bivalent Spikevax de Moderna BA.1 (25 mcg) dans le cadre d'une série primaire ont été évaluées dans une étude de Phase 3 ouverte chez 179 enfants non vaccinés âgés de 6 mois à 5 ans. Le vaccin contient des parties égales (12,5 mcg chacune) d'ARNm codant pour la protéine de spicule du virus SRAS-CoV-2 original et celle du variant Omicron BA.1. Les participants à l'étude ont été vaccinés avec 2 doses à 28 jours d'intervalle. Les réponses des anticorps neutralisants et la réactogénicité ont été comparées auprès de participants de 6 mois à 5 ans qui ont reçu, dans le cadre de la série primaire, le vaccin Spikevax d'origine de Moderna (25 mcg) lors d'une étude antérieure. En raison des différents délais de vaccination pour chaque produit, une proportion considérablement plus élevée de participants ayant reçu le vaccin bivalent Spikevax de Moderna BA.1, présentait des données sérologiques prouvant une infection antérieure par le SRAS-CoV-2, par rapport aux participants ayant reçu le vaccin Spikevax d'origine de Moderna (63 % contre 8 %) ⁽¹⁹⁾.
- Chez tous les participants et dans le sous-ensemble, en l'absence de données sur une infection antérieure par le SRAS-CoV-2, les réponses d'anticorps neutralisants contre BA.1 28 jours après la deuxième dose du vaccin bivalent Spikevax de Moderna BA.1 étaient supérieures par rapport à celles observées après la deuxième dose chez les

participants ayant reçu le vaccin Spikevax d'origine de Moderna (le rapport des moyennes géométriques [RMG] des titres était de 25,4 [IC à 95 % : 20,1 à 32,1 %] chez tous les participants et 15,8 [IC à 95 % : 11,4 à 21,9 %] dans le sous-groupe sans infection préalable). Chez tous les participants, les réponses d'anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2 original étaient non inférieures après la deuxième dose du vaccin bivalent Spikevax de Moderna BA.1 par rapport à la deuxième dose du vaccin Spikevax d'origine de Moderna (RMG 0,83 [IC à 95 % : 0,67 à 1,02 %]). Chez les participants sans données sur une infection antérieure par le SRAS-CoV-2, les réponses d'anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2 original n'ont pas satisfait aux critères de non-infériorité par rapport aux réponses après la deuxième dose du vaccin Spikevax d'origine de Moderna (RMG 0,4 [IC à 95 % : 0,3 à 0,5 %]).

- La réactogénicité locale et systémique après les première et deuxième doses du vaccin bivalent Spikevax de Moderna BA.1 (25 mcg) était similaire à celle après les première et deuxième doses du vaccin Spikevax d'origine de Moderna (25 mcg). Dans une analyse réalisée uniquement pour les receveurs du vaccin bivalent Spikevax de Moderna BA.1, la fréquence de la fièvre était plus élevée après la première dose chez les personnes ayant déjà contracté une infection par le SRAS-CoV-2 que chez les personnes n'ayant pas de données prouvant une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 (12 % contre 2 %). Aucun événement indésirable grave lié au vaccin, aucune myocardite et/ou péricardite, ni aucun décès n'ont été signalés. Compte tenu du nombre de participants à l'essai, il est peu probable que des événements indésirables peu fréquents, rares ou très rares soient détectés. Le CCNI continuera à suivre les données de surveillance de l'innocuité post-commercialisation au fur et à mesure qu'elles apparaîtront.

Efficacité réelle et innocuité des vaccins à ARNm bivalents contenant Omicron

- Bien qu'il n'existe actuellement aucune donnée probante clinique sur l'innocuité, l'immunogénicité ou l'efficacité potentielle (EP) d'une série primaire de vaccins bivalents contenant BA.1 chez les personnes de 6 ans et plus, et aucune donnée sur l'utilisation d'une série primaire de vaccins bivalents BA.4/5 de l'un des fabricants chez n'importe quel groupe d'âge, il existe des données probantes sur l'innocuité et la protection des vaccins bivalents BA.1 et BA.4/5 lorsqu'ils sont utilisés comme dose de rappel chez les personnes de 5 ans et plus, qui ont été décrites dans les [Directives sur une dose de rappel supplémentaire du vaccin contre la COVID-19 au printemps 2023 pour les personnes présentant un risque élevé de maladie sévère due à la COVID-19](#) du CCNI.

En bref :

Efficacité réelle des vaccins

- Les données d'efficacité réelle (ER) en situation réelle recueillies aux États-Unis et en Europe suggèrent que, chez les enfants et les adultes, une dose de rappel d'un vaccin à ARNm bivalent BA.4/5 contre la COVID-19 offre une protection accrue contre l'infection, la maladie symptomatique et les issues sévères, par rapport à ceux qui n'ont reçu que des doses de vaccins à ARNm monovalents d'origine dans le passé⁽²⁰⁻²⁸⁾. Dans certaines études menées aux États-Unis, l'ER relative du rappel bivalent a augmenté avec le temps écoulé depuis que le groupe du vaccin d'origine a reçu sa dernière dose, en raison d'un affaiblissement accru au fil du temps dans ce groupe. La plupart de ces études d'observation ne permettent pas de déterminer si l'avantage est attribuable à une dose de

rappel récente et/ou spécifiquement à une dose de rappel bivalente. Pour une description plus détaillée de certaines de ces études, voir les [Directives sur une dose de rappel supplémentaire du vaccin contre la COVID-19 au printemps 2023 pour les personnes présentant un risque élevé de maladie sévère due à la COVID-19](#) du CCNI.

- Des données préliminaires de l'Ontario démontrent que l'ER des vaccins à court terme (moins de 90 jours à 119 jours) contre les issues sévères chez les adultes de 50 ans et plus vivant en communauté était similaire entre ceux qui recevaient des doses de rappel du vaccin à ARNm d'origine et bivalent et entre les produits vaccinaux disponibles (Spikevax d'origine ou bivalent contenant BA.1 de Moderna et Comirnaty d'origine ou bivalent contenant BA.4/5 de Pfizer-BioNTech) pendant une période où BA.5 était la sous-lignée d'Omicron prédominante et BQ.1 émergeait ⁽²⁹⁾.
- Dans les études où les receveurs d'un rappel bivalent contenant Omicron ont été comparés à ceux qui avaient reçu une dose de rappel d'origine au cours de la même période, la protection d'un rappel bivalent contre les maladies symptomatiques était similaire ou légèrement supérieure à celle offerte par les rappels d'origine contre les maladies symptomatiques.
 - Moderna a tenu un essai clinique randomisé au Royaume-Uni pour comparer un groupe randomisé de personnes de 16 ans et plus qui a reçu une dose de rappel de vaccin bivalent BA.1 à un groupe similaire randomisé qui a reçu une dose de rappel du vaccin monovalent d'origine. Bien que l'indicateur de résultats était l'immunogénicité, les analyses exploratoires ont démontré que l'EP contre la maladie symptomatique était un peu supérieure pour les doses de rappel de vaccin bivalent que pour les doses de rappel d'origine sur les sous-lignées BA.2 (ER relative de la dose de rappel de vaccin bivalent par rapport à une dose de rappel du vaccin d'origine de 32,6 % ; IC à 95 % : -15,1 à 60,5 %) et BA.4 (41,6 % ; IC à 95 % : -5,1 à 67,5 %), mais pas contre la BA.5 (4,4 % ; IC à 95 % : -27,2 à 28,2 %) ⁽³⁰⁾.
 - Une étude d'observation rétrospective réalisée en France a comparé les personnes âgées de 60 ans et plus qui ont reçu une dose de rappel bivalent Comirnaty contenant BA.4/5 de Pfizer-BioNTech à celles ayant reçu une dose de rappel d'un vaccin d'origine contre la COVID-19 (principalement un vaccin d'origine de Pfizer-BioNTech) au cours de la même période. Après un suivi moyen de 77 jours, le rappel bivalent n'a offert qu'un avantage minime par rapport au rappel d'origine pour la protection contre la maladie symptomatique (ER relative du rappel bivalent par rapport au rappel d'origine de 8 % ; IC à 95 % : 0 à 16 %). Une analyse de sous-groupe chez des participants sans données sur une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 n'a pas montré de différence significative entre les rappels bivalents et les rappels d'origine (l'ER calculée à partir du rapport de risques instantanés ajusté pour l'infection était de 4 % ; IC à 95 % : -6 à 12 %) ⁽³¹⁾.
- Des données préliminaires comparant les rappels bivalents BA.1 et BA.4/5 sont disponibles de quatre pays scandinaves utilisant des données administratives groupées afin d'évaluer l'ER des rappels d'origine, bivalents BA.1 et bivalents BA.4/5. Des rappels bivalents BA.4/5 et BA.1 (fabricant non indiqué) ont été administrés au cours de la même période et le vaccin bivalent BA.4/5 a été associé à un risque relatif d'hospitalisation un peu plus bas que le vaccin bivalent BA.1. Toutefois, cette observation est fondée principalement sur l'ER comparative au Danemark. L'estimation de l'ER n'était pas significative pour la Norvège et ne pouvait être estimée dans les deux autres pays ⁽²⁴⁾.

Innocuité

- Les données probantes disponibles au Canada et à l'échelle internationale montrent que, dans l'ensemble, le profil d'innocuité des rappels du vaccin à ARNm bivalent contre la COVID-19 est comparable à celui des rappels du vaccin à ARNm d'origine contre la COVID-19 chez les personnes de 5 ans et plus ⁽³²⁻³⁸⁾.
- Le profil d'innocuité apparaît similaire chez les personnes ayant déjà été infectées ou non par le SRAS-CoV-2.
- Les données de surveillance post-commercialisation provenant du Canada et des États-Unis indiquent que le risque de myocardite et/ou de péricardite après l'administration des vaccins à ARNm contre la COVID-19 (série primaire ou premier rappel) chez les enfants de 5 à 11 ans (qui ont principalement reçu le vaccin Comirnaty d'origine de Pfizer-BioNTech [10 mcg]) est plus faible que chez les adolescents et les jeunes adultes qui ont reçu le vaccin Comirnaty d'origine de Pfizer-BioNTech (30 mcg) ou le vaccin Spikevax d'origine de Moderna (100 mcg) ⁽³⁹⁻⁴¹⁾.
- Une association possible entre la dose de rappel Comirnaty bivalent contenant BA.4/5 de Pfizer-BioNTech et l'accident vasculaire cérébral ischémique chez les personnes de 65 ans et plus a été identifiée par le Vaccine Safety Datalink (VSD) des États-Unis en janvier 2023 ^(42, 43). Ce signalement en matière d'innocuité potentiel n'a pas été révélé avec le vaccin à ARNm bivalent Spikevax contre la COVID-19 contenant BA.4/5 de Moderna et n'a pas été reproduit dans d'autres systèmes de surveillance utilisés pour suivre l'évolution de l'innocuité des vaccins aux États-Unis ou dans d'autres pays. À ce jour, la totalité des données provenant des États-Unis suggère qu'il est très peu probable que le signalement potentiel dans le VSD représente un véritable risque clinique ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Cela est soutenu par les données internationales, notamment celles du Canada, d'Israël, d'Europe et de Singapour où un signalement similaire n'a pas été décelé. La surveillance du signalement en matière d'innocuité potentiel est en cours. Le CCNI mettra à jour ses recommandations si nécessaire.

Éthique, équité, faisabilité et acceptabilité (EEFA)

- Le CCNI a évalué les considérations éthiques suivantes lors de l'élaboration de ses recommandations : promotion du bien-être et réduction du risque de préjudice, maintien de la confiance, respect des personnes et promotion de l'autonomie, et promotion de la justice et de l'équité. Le CCNI a examiné les données probantes disponibles sur les vaccins à ARNm bivalents contenant Omicron utilisés dans le cadre d'une série primaire et les données probantes accumulées en situation réelle sur l'ER et l'innocuité des doses de rappel de vaccins à ARNm bivalents contenant Omicron.
- Il ne sera pas possible de continuer à utiliser les vaccins à ARNm monovalents d'origine dans le cadre de la série primaire au Canada, car l'approvisionnement de la plupart des formulations d'origine n'est pas prévu être disponible après l'été 2023.
- La rationalisation des produits recommandés dans le cadre d'une série primaire et de doses de rappel simplifie le stockage et la manipulation nécessaires aux programmes de vaccination et réduit le risque d'erreurs dans l'administration des vaccins.
- Les recommandations relatives à la série primaire sont particulièrement importantes pour les nourrissons qui sont admissibles à la vaccination à partir de 6 mois et qui sont moins susceptibles d'avoir contracté une infection antérieure que les enfants plus âgés et les adultes, ainsi que pour les jeunes enfants pour lesquels le taux de vaccination a été faible par rapport aux personnes de 12 ans et plus.

- Compte tenu de la prévalence actuelle des sous-lignées Omicron et de la recommandation préférentielle de vaccins bivalents contenant Omicron pour les doses de rappel, les personnes qui peuvent hésiter à recevoir un vaccin à ARNm monovalent d'origine dans le cadre d'une série primaire disposent maintenant d'une autre option recommandée par le CCNI.
- Malgré le peu de données probantes sur l'utilisation de vaccins bivalents dans une série primaire, le principe de précaution indique que l'incertitude scientifique ne devrait pas empêcher les décideurs de prendre des mesures pour réduire les risques associés à la COVID-19.
- Le consentement éclairé des personnes recevant un vaccin bivalent dans le cadre d'une série primaire et une communication claire sur la justification seront importants, étant donné le nombre limité de données probantes directes concernant l'utilisation des vaccins bivalents dans le cadre d'une série primaire par rapport aux vaccins à ARNm d'origine, et les options de produits limitées pour les enfants de 6 mois à 4 ans pour lesquels seul un produit bivalent Spikevax de Moderna peut être administré en respectant la dose appropriée. L'utilisation hors indication des produits bivalents dans le cadre d'une série primaire doit également être mentionnée au cours du processus de consentement éclairé.
- Les vaccins contre la COVID-19 ont évolué au cours de la pandémie et continueront de changer en fonction des progrès de la science et de la recherche. Les recommandations évolueront également afin de garantir un accès équitable aux produits qui peuvent être utilisés dans le cadre de la série primaire pour les personnes non vaccinées.

Recommandations

Le CCNI continue de recommander que les personnes non vaccinées doivent être vaccinées dans le cadre d'une série primaire de vaccins contre la COVID-19, comme le recommande le [chapitre sur le vaccin contre la COVID-19](#) du Guide canadien d'immunisation (GCI) ainsi que les [déclarations et publications](#) du CCNI. En ce qui concerne le produit offert,

1. **Le CCNI recommande que lorsque des vaccins à ARNm sont utilisés dans le cadre de la série primaire, des vaccins bivalents contenant Omicron puissent être utilisés, comme indiqué dans le [Tableau 1](#).**
 - Conformément aux recommandations actuelles du CCNI sur l'interchangeabilité des vaccins, quel que soit le produit proposé pour commencer une série primaire, la dose précédente doit être prise en compte; la série devrait être poursuivie et non recommencée. Si une série primaire est entamée avec un vaccin à ARNm d'origine, un vaccin bivalent contenant Omicron peut être utilisé pour compléter la série. Si une série primaire est entamée avec un vaccin à ARNm bivalent contenant Omicron et que le même produit n'est pas disponible pour compléter la série, un autre vaccin à ARNm bivalent contenant Omicron peut être utilisé pour compléter la série. Pour de plus amples renseignements sur l'interchangeabilité avec d'autres vaccins contre la COVID-19, voir le chapitre sur le vaccin contre la COVID-19 dans le Guide canadien d'immunisation (GCI).
 - La recommandation actuelle pour la série primaire porte sur les produits vaccinaux bivalents autorisés à ce jour, car il s'agit des produits actuellement disponibles au Canada (voir le [Tableau 1](#) pour plus de détails). Si des modifications sont apportées aux calendriers et/ou aux doses autorisées ou si de nouvelles formulations de vaccins contre

la COVID-19 sont disponibles pour le programme de vaccination de l'automne 2023, ces recommandations provisoires seront examinées et actualisées s'il y a lieu.

- Voir le [chapitre sur le vaccin contre la COVID-19](#) du Guide canadien d'immunisation (GCI) et le [Tableau 1](#) pour des renseignements sur les intervalles recommandés et le nombre de doses dans le cadre de la série primaire chez la [population générale](#) et chez les personnes qui sont [modérément à sévèrement immunodéprimées](#).

Considérations supplémentaires et justification

Tableau 1. Recommandations provisoires concernant les vaccins à ARNm bivalents contenant Omicron, les doses et les calendriers pour la série primaire ^a

Population	Type de vaccin et posologie	Nombre de doses et intervalle optimal pour les personnes qui ne sont pas modérément à sévèrement immunodéprimées	Nombre de doses et intervalles recommandés pour les personnes qui sont modérément à sévèrement immunodéprimées
Enfants de 6 mois à 4 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccin bivalent Spikevax de Moderna 25 mcg (0,25 ml)^b 	2 doses à au moins 8 semaines d'intervalle	3 doses à 4 à 8 semaines d'intervalle
Enfants de 5 à 11 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccin bivalent Comirnaty de Pfizer-BioNTech 10 mcg (0,2 mL) • Vaccin bivalent Spikevax de Moderna 25 mcg (0,25 ml)^c 	2 doses à au moins 8 semaines d'intervalle	3 doses à 4 à 8 semaines d'intervalle
Personnes de 12 ans et plus	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccin bivalent Comirnaty de Pfizer-BioNTech 30 mcg (0,3 mL) (Préférence pour les personnes de 12 à 29 ans)^c • Vaccin bivalent Spikevax de Moderna 50 mcg (0,5 ml)^c 	2 doses à 8 semaines d'intervalle	3 doses à 4 à 8 semaines d'intervalle

- Les produits mentionnés sont le vaccin bivalent Spikevax de Moderna BA.1 ou BA.4/5 et le vaccin bivalent Comirnaty de Pfizer-BioNTech BA.4/5.
- Il n'existe pas de produit bivalent de Pfizer-BioNTech disponible au Canada pour fournir une dose appropriée (3 mcg) pour les enfants de 6 mois à 4 ans.
- Les personnes qui sont modérément à sévèrement immunodéprimées, peuvent bénéficier davantage d'une série primaire avec le vaccin bivalent Spikevax de Moderna (50 mcg pour les personnes de 12 ans et plus

et 25 mcg pour les personnes de 6 mois à 11 ans) par rapport au vaccin bivalent Comirnaty de Pfizer-BioNTech BA.4/5 (30 mcg pour les personnes de 12 ans et plus et 10 mcg pour les personnes de 5 à 11 ans).

- Le variant Omicron et ses sous-lignées sont distincts sur le plan antigénique du virus original SRAS-CoV-2. Les souches récentes et actuellement dominantes qui circulent au Canada font partie des sous-lignées les plus distinctes sur le plan antigénique observées à ce jour ^(5, 45). L'exposition à divers antigènes par la vaccination et l'expansion subséquente du répertoire immunologique contre la COVID-19 devraient être bénéfiques à long terme, en particulier pour les personnes non vaccinées qui n'ont pas été infectées par le SRAS-CoV-2 (p. ex., les jeunes enfants qui n'ont jamais été vaccinés ou les nourrissons qui n'ont jamais été infectés et qui sont nouvellement admissibles à la vaccination). L'utilisation de vaccins bivalents dans le cadre de la série primaire permet d'initier les personnes qui n'ont jamais été vaccinées à la fois contre Omicron et contre le SRAS-CoV-2 original, ce qui contribuera à maximiser l'étendue de l'immunité le plus tôt possible.
- Il a été observé que le profil d'innocuité des vaccins bivalents contenant Omicron utilisés comme rappels était similaire à celui des vaccins à ARNm d'origine utilisés également comme rappels.
- Les données probantes disponibles sur l'ER des vaccins bivalents en tant que vaccins de rappel suggèrent qu'ils offrent une protection similaire ou légèrement supérieure à celle des vaccins à ARNm d'origine en tant que vaccins de rappel, en particulier en ce qui concerne la prévention de l'infection par le SRAS-CoV-2 ou de la maladie symptomatique. Les quelques données probantes disponibles évaluant l'immunogénicité des vaccins bivalents Spikevax de Moderna BA.1 et des vaccins d'origine dans le cadre d'une série primaire chez des enfants de 6 mois à 5 ans indiquent une meilleure réponse immunitaire du vaccin bivalent contre le sous-variant BA.1 d'Omicron.
- Étant donné le potentiel d'évolution substantielle du virus et l'incertitude quant à l'émergence de futurs variants/sous-variants, la modification de la composition de la souche des vaccins contre la COVID-19 devrait se poursuivre au fil du temps, ce qui devrait renforcer la réponse immunitaire et peut-être aussi la protection contre les antigènes divergents de la protéine de spicule du SRAS-CoV-2.

Justification pour les vaccins à ARNm bivalents contenant Omicron recommandés et les doses pour la série primaire (comme indiqué dans le [Tableau 1](#)) :

- La séroprévalence de l'infection par le SRAS-CoV-2 au Canada est élevée chez les adultes (bien qu'un peu plus faible chez les adultes plus âgés), les adolescents et les enfants d'âge scolaire, mais relativement faible chez les jeunes enfants et les nourrissons qui n'ont peut-être pas encore été exposés au SRAS-CoV-2. Ainsi, la dose du vaccin bivalent Spikevax de Moderna BA.1 ou BA.4/5 actuellement autorisée en tant que dose de rappel (c.-à-d., 50 mcg pour les adultes et les adolescents et 25 mcg pour les enfants de 6 à 11 ans) devrait être suffisante pour les doses dans le cadre de la série primaire avec les vaccins bivalents Spikevax de Moderna pour les enfants de 6 ans et plus, ainsi que pour les adolescents et les adultes. La dose standard des vaccins bivalents Comirnaty de Pfizer-BioNTech, en fonction de l'âge, est recommandée pour l'utilisation dans le cadre de la série primaire.
- Les personnes ayant une réponse réduite à la vaccination, comme celles qui sont modérément à sévèrement immunodéprimées, peuvent bénéficier d'une série primaire avec le vaccin bivalent Spikevax de Moderna (50 mcg pour les personnes de 12 ans et

plus et 25 mcg pour les enfants de 6 mois à 11 ans) par rapport au vaccin bivalent Comirnaty de Pfizer-BioNTech BA.4/5 (30 mcg pour les personnes de 12 ans et plus et 10 mcg pour les enfants de 5 à 11 ans). Pour les vaccins d'origine contre la COVID-19, le CCNI a recommandé l'utilisation du vaccin Spikevax d'origine de Moderna (25 mcg) à titre préférentiel pour les enfants de 6 mois à 4 ans qui sont modérément à sévèrement immunodéprimés, car ce produit nécessite une dose de moins que le produit d'origine de Pfizer-BioNTech (3 mcg) et peut donc être plus acceptable et plus réalisable pour ce groupe.

- Pour les personnes de 12 à 29 ans, le vaccin bivalent Comirnaty de Pfizer-BioNTech BA.4/5 est privilégié au vaccin bivalent Spikevax de Moderna BA.1 ou BA.4/5 en raison d'un risque plus faible de myocardite et/ou péricardite observée après les première et deuxième doses dans le cadre de la série primaire avec le vaccin Comirnaty d'origine de Pfizer-BioNTech (30 mcg) par rapport au vaccin Spikevax d'origine de Moderna (100 mcg) dans ce groupe d'âge. Pour certaines personnes de 12 à 29 ans qui sont modérément à sévèrement immunodéprimées, l'administration du vaccin bivalent Spikevax de Moderna (50 mcg) peut être envisagée sur la base d'un jugement clinique.
- Auparavant, le CCNI a recommandé l'utilisation privilégiée du vaccin d'origine de Pfizer-BioNTech par rapport à Spikevax d'origine de Moderna (25 mcg ou 50 mcg) chez les enfants de 5 à 11 ans, sur la base du principe de précaution et les données limitées sur le risque de myocardite et/ou péricardite après la vaccination contre la COVID-19 qui étaient disponibles à ce moment pour ce groupe d'âge. Toutefois, le risque de myocardite et/ou péricardite après l'administration d'une dose dans le cadre de la série primaire d'un vaccin à ARNm d'origine contre la COVID-19 dans ce groupe d'âge est maintenant connu pour être nettement inférieur au risque encouru après l'administration de vaccins à ARNm contre la COVID-19 chez les personnes de 12 à 29 ans (chez lesquelles le risque de myocardite et/ou péricardite est le plus élevé) et chez les personnes de 30 à 49 ans (chez lesquelles il n'y a pas de préférence entre le vaccin Comirnaty d'origine de Pfizer-BioNTech et le vaccin Spikevax d'origine de Moderna dans le cadre de la série primaire). En tant que tel, il n'y a pas de produit privilégié entre le vaccin bivalent Comirnaty de Pfizer-BioNTech BA.4/5 (10 mcg) et le vaccin bivalent Spikevax de Moderna BA.1 ou BA.4/5 (25 mcg) dans le cadre de la série primaire chez les enfants de 5 à 11 ans. Il convient de noter que les faibles taux de myocardite et/ou péricardite dans le cadre de la série primaire chez les enfants de 5 à 11 ans s'inscrivent dans le contexte de l'utilisation prédominante de Comirnaty d'origine de Pfizer-BioNTech (10 mcg) dans ce groupe d'âge.
- Pour les enfants de 6 mois à 4 ans, le vaccin bivalent Spikevax de Moderna BA.1 ou BA.4/5 (25 mcg) est recommandé pour la série primaire, comme suit :
 - Il n'est pas possible d'administrer le vaccin bivalent Comirnaty de Pfizer-BioNTech BA.4/5 (3 mcg) avec les produits qui sont actuellement disponibles au Canada.
 - Il y a une plus forte probabilité que les enfants de ce groupe d'âge n'aient jamais eu de réaction immunitaire contrairement aux enfants plus âgés. Ainsi, la même dose utilisée dans le cadre de la série primaire avec le vaccin Spikevax d'origine de Moderna est recommandée dans le cadre de la série primaire avec le vaccin bivalent Spikevax de Moderna BA.1 ou BA.4/5.
- Aucun des vaccins à ARNm bivalents contre la COVID-19 autorisés au Canada n'est indiqué actuellement pour une utilisation dans le cadre d'une série primaire par Santé Canada; ils sont actuellement autorisés pour des doses de rappel. Un examen réglementaire a été entamé pour certains produits, mais à l'heure actuelle, toutes les recommandations relatives à l'utilisation de vaccins à ARNm bivalents pour la série primaire sont considérées comme hors indication. Le CCNI encourage les fabricants à

soumettre en temps opportun les modifications aux autorisations actuelles de vaccins contre la COVID-19 à l'organisme de réglementation canadien.

Des détails supplémentaires sur la vaccination dans le cadre d'une série primaire pour les vaccins à ARNm bivalents contre la COVID-19 contenant Omicron sont disponibles dans le [chapitre sur le vaccin contre la COVID-19](#) du Guide canadien d'immunisation (GCI) et dans les [déclarations et publications](#) du CCNI.

Le CCNI continue de suivre et d'évaluer les données probantes au fur et à mesure qu'elles apparaissent et mettra à jour ses recommandations si nécessaire.

Priorités de recherche

1. Suivi continu des données sur l'innocuité, l'immunogénicité, l'EP et l'ER des vaccins contre la COVID-19, y compris les vaccins à ARNm bivalents pour la série primaire et les doses de rappel, par des essais cliniques et des études en situation réelle, y compris le degré et la durée de protection induite contre les variants en circulation. La recherche devrait également prendre en compte les implications cliniques des éléments suivants : infection antérieure au SRAS-CoV-2, une vaccination répétée, des issues par suite de toute infection telles qu'un syndrome inflammatoire multisystémique chez les enfants (SIM-E), le syndrome post-COVID-19 (COVID longue) ou encore une myocardite et/ou péricardite induite par l'infection chez les adultes plus âgés et plus jeunes, les adolescents et les enfants.
2. Suivi continu de la recherche liée à tout changement proposé dans la formulation pour la série primaire et les doses de rappel.
3. Surveillance et déclaration vigilantes d'évènements indésirables d'intérêt particulier, afin de permettre l'identification rapide des signalements potentiels en matière d'innocuité des vaccins et de fournir des renseignements précis sur les risques associés à toute série primaire ou dose de rappel à venir. Une collaboration mondiale devrait être priorisée pour permettre le partage de données afin que les décideurs du monde entier puissent évaluer les avantages et les risques associés aux vaccins contre la COVID-19.
4. Surveillance continue de l'épidémiologie de la COVID-19 et de l'ER des vaccins chez des populations spéciales à risque élevé d'issues sévères ou de conséquences à long terme de l'infection par la COVID-19, y compris, entre autres, les comorbidités (y compris les affections d'immunosuppression) et les personnes enceintes.
5. Surveillance continue de la couverture vaccinale au Canada, pour les vaccins contre la COVID-19 et d'autres vaccins systématiques, en particulier dans le contexte des doses de rappel du vaccin contre la COVID-19 dans le cadre d'une série primaire (particulièrement pour les enfants) et des doses de rappel, y compris l'examen de mesures qui peuvent réduire le risque de disparités dans la confiance et l'adoption des vaccins chez différentes sous-populations.

REMERCIEMENTS

La présente déclaration a été préparée par : R. Krishnan, B. Warshawsky, J. Zafack, N. Forbes, E. Wong, K. Young, M. Tunis, R. Harrison, S. Wilson et S. Deeks pour le compte du CCNI.

Le CCNI remercie vivement les personnes suivantes pour leur contribution : K. Ramotar, C. Mauviel, M. Salvadori, A. Killikelly, S. H. Lim, S. Ismail, S. Collins, C. Jensen, E. Tice et le Secrétariat du CCNI.

Membres du CCNI : S. Deeks (présidente), R. Harrison (vice-présidente), M. Andrew, J. Bettinger, N. Brousseau, H. Decaluwe, P. De Wals, E. Dubé, V. Dubey, K. Hildebrand, K. Klein, M. O'Driscoll, J. Papenburg, A. Pham-Huy, B. Sander, et S. Wilson.

Représentants de liaison : L. Bill/ N. Nowgesic (Canadian Indigenous Nurses Association), L. M. Bucci (Association canadienne de santé publique), S. Buchan (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), J. Comeau (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada), M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), J. MacNeil (Center for Disease Control and Prevention, É.-U.), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), M. Naus (Comité canadien sur l'immunisation), M. Osmack (Association des médecins autochtones du Canada), J. Potter (Collège des médecins de famille du Canada), et A. Ung (Association des pharmaciens du Canada).

Représentants d'office : V. Beswick-Escanlar (Défense nationale et Forces armées canadiennes), E. Henry (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), M. Lacroix (Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique, ASPC), P. Fandja (Direction des produits de santé commercialisés, SC), M. Su (COVID-19 Épidémiologie et surveillance, ASPC), S. Ogunnaiké-Cooke (CIMRI, ASPC), C. Pham (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques, SC), M. Routledge (Laboratoire national de microbiologie, ASPC) et T. Wong (Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits, Services autochtones Canada).

Groupe de travail du CCNI sur les vaccins contre la COVID-19

Membres : S. Wilson (présidente), M. Adurogbangba, M. Andrew, M. Baca-Estrada, Y.-G. Bui, H. Decaluwe, P. De Wals, V. Dubey, S. Hosseini-Moghaddam, M. Miller, D. Moore, S. Oliver et E. Twentyman.

Participants à l'ASPC : N. K. Abraham, E. Abrams, O. Baclic, L. Coward, P. Doyon-Plourde, N. Forbes, M. Hersi, N. Islam, S. J. Ismail, C. Jensen, F. Khan, A. Killikelly, R. Krishnan, S. H. Lim, R. Neves Miranda, N. Mohamed, J. Montroy, S. Pierre, R. Pless, M. Salvadori, A. Stevens, E. Tice, A. Tuite, M. C. Tunis, B. Warshawsky, E. Wong, R. Ximenes, M. W. Yeung, K. Young et J. Zafack.

RÉFÉRENCES

1. Cadre pour la réflexion et la prise de décisions fondées sur l'éthique en santé publique [Internet]. Ottawa (ON) : Agence de la santé publique du Canada; mars 2017 [cité 06 avril 2023]. Disponible à : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/corporate/transparency/corporate-management-reporting/internal-audits/audit-reports/framework-ethical-deliberation-decision-making/pub-fra.pdf>.
2. Ismail SJ, Hardy K, Tunis MC, Young K, Sicard N, Quach C. A framework for the systematic consideration of ethics, equity, feasibility, and acceptability in vaccine program recommendations. *Vaccine*. 10 août 2020;38(36):5861,5876. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.05.051.
3. Ismail SJ, Langley JM, Harris TM, Warshawsky BF, Desai S, FarhangMehar M. Canada's National Advisory Committee on Immunization (NACI): Evidence-based decision-making on vaccines and immunization. *Vaccine*. 2010;28:A58,63. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.02.035.
4. Cao Y, Jian F, Wang J, Yu Y, Song W, Yisimayi A, et al. Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution. *Nature*. février 2023;614(7948):521,529. doi: 10.1038/s41586-022-05644-7.
5. Wang Q, Iketani S, Li Z, Liu L, Guo Y, Huang Y, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *Cell*. 19 janvier 2023;186(2):279,286.e8. doi:10.1016/j.cell.2022.12.018.
6. Agence de la santé publique du Canada. Mise à jour sur l'épidémiologie de la COVID-19: Dépistage et variants. Coupure des données 28 avril 2023 [Internet]. Ottawa (ON): Santé Canada; 28 avril 2023 [cité 04 mai 2023]. Disponible à : <https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/depistage-variants.html>.
7. Chalkias S, Whatley J, Eder F, Essink B, Khetan S, Bradley P, et al. Safety and Immunogenicity of Omicron BA.4/BA.5 Bivalent Vaccine Against Covid-19. medRxiv. 13 décembre 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.12.11.22283166>.
8. Zou J, Kurhade C, Patel S, Kitchin N, Tompkins K, Cutler M, et al. Improved Neutralization of Omicron BA.4/5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with Bivalent BA.4/5 Vaccine. bioRxiv. 17 novembre 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.11.17.516898>.
9. Kurhade C, Zou J, Xia H, Liu M, Chang HC, Ren P, et al. Low neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75.2, BQ.1.1 and XBB.1 by parental mRNA vaccine or a BA.5 bivalent booster. *Nat Med*. 6 décembre 2022. doi: 10.1038/s41591-022-02162-x.
10. Davis-Gardner ME, Lai L, Wali B, Samaha H, Solis D, Lee M, et al. Neutralization against BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB from mRNA Bivalent Booster. *N Engl J Med*. 12 janvier 2023;388(2):183,185. doi: 10.1056/NEJMc2214293.
11. Arora P, Cossmann A, Schulz SR, Ramos GM, Stankov MV, Jäck H, et al. Neutralisation sensitivity of the SARS-CoV-2 XBB.1 lineage. *Lancet Infect Dis*. février 2023;23(2):147,148. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00831-3.

12. Uriu K, Ito J, Zahradnik J, Fujita S, Kosugi Y, Schreiber G, et al. Enhanced transmissibility, infectivity, and immune resistance of the SARS-CoV-2 omicron XBB.1.5 variant. *Lancet Infect Dis.* 31 janvier 2023;S1473-3099(23)00051-8. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00051-8.
13. Qu P, Faraone JN, Evans JP, Zheng Y, Carlin C, Anghelina M, et al. Extraordinary Evasion of Neutralizing Antibody Response by Omicron XBB.1.5, CH.1.1 and CA.3.1 Variants. medRxiv. 17 janvier 2023. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.01.16.524244>.
14. Division de la surveillance et de l'épidémiologie, Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses. Coupure des données 18 décembre 2022. Ottawa (ON) : Agence de la santé publique du Canada; 18 décembre 2022.
15. Carazo S, Skowronski DM, Brisson M, Barkati S, Sauvageau C, Brousseau N, et al. Protection against omicron (B.1.1.529) BA.2 reinfection conferred by primary omicron BA.1 or pre-omicron SARS-CoV-2 infection among health-care workers with and without mRNA vaccination: a test-negative case-control study. *Lancet Infect Dis.* janvier 2023;23(1):45,55. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00578-3.
16. Carazo S, Skowronski DM, Brisson M, Sauvageau C, Brousseau N, Fafard J, et al. Prior infection- and/or vaccine-induced protection against Omicron BA.1, BA.2 and BA.4/BA.5-related hospitalisations in older adults: a test-negative case-control study in Quebec, Canada. medRxiv. 27 décembre 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.12.21.22283740>.
17. Séroprévalence au Canada. Coupure des données 15 mars 2023 [Internet]. Montréal (Québec): Groupe de travail sur l'immunité face à la COVID-19; 15 mars 2023 [cité 23 mai 2023]. Disponible à : <https://www.covid19immunitytaskforce.ca/fr/seroprevalence-au-canada/>.
18. Agence de la santé publique du Canada. Vaccination COVID-19 : Couverture vaccinale. Coupure des données 23 avril 2023 [Internet]. Ottawa (ON): Santé Canada; 23 avril 2023 [cité 23 avril 2023]. Disponible à : <https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/couverture-vaccinale/>.
19. Moderna. Communication personnelle. 31 janvier 2023.
20. Tenforde MW, Weber ZA, Natarajan K, Klein NP, Kharbanda AB, Stenehjem E, et al. Early Estimates of Bivalent mRNA Vaccine Effectiveness in Preventing COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Immunocompetent Adults - VISION Network, Nine States, September-November 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 30 décembre 2022;71(5152):1616,1624. doi: 10.15585/mmwr.mm715152e1.
21. Surie D, DeCuir J, Zhu Y, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, et al. Early Estimates of Bivalent mRNA Vaccine Effectiveness in Preventing COVID-19-Associated Hospitalization Among Immunocompetent Adults Aged ≥65 Years - IVY Network, 18 States, September 8-November 30, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 30 décembre 2022;71(5152):1625,1630. doi: 10.15585/mmwr.mm715152e2.
22. Lin D, Xu Y, Gu Y, Zeng D, Wheeler B, Young H, et al. Effectiveness of Bivalent Boosters against Severe Omicron Infection. *N Engl J Med.* 23 février 2023. doi: 10.1056/NEJMc2215471.

23. Lin D, Xu Y, Gu Y, Zeng D, Wheeler B, Young H, et al. Effectiveness of Vaccination and Previous Infection Against Omicron Infection and Severe Outcomes in Children Under 12 Years of Age. medRxiv. 19 janvier 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.01.18.23284739>.
24. Andersson NW, Thiesson EM, Baum U, Pihlström N, Starrfelt J, Faksová K, et al. Comparative effectiveness of the bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA-booster vaccines in the Nordic countries. medRxiv. 19 janvier 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.01.19.23284764>.
25. Link-Gelles R, Ciesla AA, Roper LE, Scobie HM, Ali AR, Miller JD, et al. Early Estimates of Bivalent mRNA Booster Dose Vaccine Effectiveness in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Attributable to Omicron BA.5- and XBB/XBB.1.5-Related Sublineages Among Immunocompetent Adults - Increasing Community Access to Testing Program, United States, December 2022-January 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 3 février 2023;72(5):119,124. doi: 10.15585/mmwr.mm7205e1.
26. Fabiani M, Mateo-Urdiales A, Sacco C, Fotakis EA, Rota MC, Petrone D, et al. Protection against severe COVID-19 after second booster dose of adapted bivalent (original/Omicron BA.4-5) mRNA vaccine in persons ≥ 60 years, by time since infection, Italy, 12 September to 11 December 2022. Euro Surveill. février 2023;28(8):2300105. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.8.2300105.
27. Huijberts AJ, de Gier B, Hoeve CE, de Melker HE, Hahné SJ, den Hartog G, et al. Effectiveness of bivalent mRNA booster vaccination against SARS-CoV-2 Omicron infection, the Netherlands, September to December 2022. Euro Surveill. février 2023;28(7):2300087. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.7.2300087.
28. Poukka E, Nohynek H, Goebeler S, Leino T, Baum U. Bivalent booster effectiveness against severe COVID-19 outcomes in Finland, September 2022 – March 2023. medRxiv. 08 mai 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.03.02.23286561>.
29. Grewal R, Sarah AB, Nguyen L, Nasreen S, Austin PC, Brown KA, et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 monovalent and bivalent vaccine booster doses against Omicron severe outcomes among adults aged ≥ 50 years in Ontario, Canada. medRxiv. 11 avril 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.04.11.23288403>.
30. Lee IT, Cosgrove CA, Moore P, Bethune C, Nally R, Bula M, et al. A Randomized Trial Comparing Omicron-Containing Boosters with the Original Covid-19 Vaccine mRNA-1273. medRxiv. 22 février 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.01.24.23284869>.
31. Auvigne V, Tamandjou C, Schaeffer J, Vaux S, Isabelle Parent dC. Protection against symptomatic SARS-CoV-2 BA.5 infection conferred by the Pfizer-BioNTech Original/BA.4-5 bivalent vaccine compared to the mRNA Original (ancestral) monovalent vaccines – a matched cohort study in France. medRxiv. 17 mars 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.03.17.23287411>.
32. Accident vasculaire cérébral ischémiques suite au vaccin à ARNm bivalent contre la COVID-19, Canada 1er décembre 2020 au 6 janvier 2023. [Non publié]. Ottawa (Ontario): Agence de la santé publique du Canada (ASPC); 18 janvier 2023.

33. Lavery I. No 'elevated risk' of stroke from Pfizer's bivalent COVID shot, Health Canada says [Internet].: Global News; 29 janvier 2023 [cité 02 février 2023]. Disponible en anglais: <https://globalnews.ca/news/9443283/covid-pfizer-bivalent-booster-stroke-health-canada/>.
34. Agence de la santé publique du Canada. Manifestations cliniques inhabituelles à la suite de l'immunisation contre la COVID-19 au Canada. Coupure des données 17 mars 2023 [Internet]. Ottawa (ON): Santé Canada; 17 mars 2023 [cité 17 mars 2023]. Disponible à: <https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/securite-vaccins/>
35. Agence ontarienne de protection et de promotion de la santé (Santé publique Ontario). Manifestations cliniques inhabituelles (MCI) à la suite d'une immunisation contre la COVID-19 en Ontario : du 13 décembre 2020 au 21 mai 2023. Toronto, ON. Coupure des données 23 avril 2023 [Internet]. Toronto (ON): Imprimeur du Roi pour l'Ontario; 23 avril 2023 [cité 23 avril 2023]. Disponible à: https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/nCoV/epi/covid-19-aefi-report.pdf?rev=d0854501b255400c927d32857c7b071a&sc_lang=fr.
36. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Su JR, Myers TR, Gee J, et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Children Aged 5-11 Years - United States, October 12-January 1, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 13 janvier 2023;72(2):39,43. doi:10.15585/mmwr.mm7202a5.
37. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR, et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Persons Aged ≥12 Years - United States, August 31-October 23, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 4 novembre 2022;71(44):1401,1406. doi:10.15585/mmwr.mm7144a3.
38. Andersson NW, Thiesson EM, Vinsløv Hansen J, Hviid A. Safety of bivalent omicron-containing mRNA-booster vaccines: a nationwide cohort study. medRxiv. 22 janvier 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.01.21.23284855>.
39. Shimabukuro T. COVID-19 vaccine safety update: Primary series in young children and booster doses in older children and adults [diapositives présentées à la réunion Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 1er septembre 2022] [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 01 septembre 2022 [cité 07 septembre 2022]. Disponible en anglais: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-09-01/05-COVID-Shimabukuro-508.pdf>.
40. Division de la surveillance de la sécurité des vaccins, Centre de surveillance des vaccinations, Direction générale des programmes sur les maladies infectieuses et de la vaccination. Période de référence du 1 décembre, 2020 à 3 février. Ottawa (ON): Agence de la santé publique du Canada; 2023.
41. Goddard K, Hanson KE, Lewis N, Weintraub E, Fireman B, Klein NP. Incidence of Myocarditis/Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination Among Children and Younger Adults in the United States. Ann Intern Med. décembre 2022;175(12):1169,1771. doi: 10.7326/M22-2274.

42. Shimabukuro T, Klein, N. COVID-19 mRNA bivalent booster vaccine safety [diapositives présentées à la réunion Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) 26 janvier 2023] [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (FDA); 26 janvier 2023 [02 février cité 2023]. Disponible à: <https://www.fda.gov/media/164811/download>.
43. CDC & FDA Identify Preliminary COVID-19 Vaccine Safety Signal for Persons Aged 65 Years and Older [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 13 janvier 2023 [cité 02 février 2023]. Disponible à: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/bivalent-boosters.html>.
44. Forshee R. Update on Original COVID-19 Vaccine and COVID-19 Vaccine, Bivalent Effectiveness and Safety [diapositives présentées à la réunion Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) 26 janvier 2023] [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (FDA); 26 janvier 2023 [cité 02 février 2023]. Disponible à: <https://www.fda.gov/media/164815/download>.
45. Déclaration provisoire sur la composition des vaccins anti-COVID-19 actuels [Internet]. Geneva (CH): Organisation mondiale de la santé (OMS); 17 juin 2022 [cité 10 août 2022]. Disponible à: <https://www.who.int/fr/news/item/17-06-2022-interim-statement-on--the-composition-of-current-COVID-19-vaccines>.