

Note relative à l'espacement entre les deux doses des vaccins à ARNm

Alain Fischer et Marie-Paule Kieny

Au nom du Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale et du Comité Scientifique
Vaccins

Éléments de contexte

- Il existe une menace de recrudescence de la pandémie en France, en partie liée à l'émergence de nouveaux variants (Grande-Bretagne (B1.1.7/501Y.V1), Afrique du sud (501Y.V2), Brésil (B1.1.28/501.V3), ...) susceptibles d'être plus contagieux.
- La variant B1.1.28/501.V3 paraît susceptible d'échapper à l'immunité naturelle. En ce qui concerne l'immunité générée par la vaccination, elle semble préservée à l'égard du variant B1.1.7/501Y.V1, mais pourrait être moins efficace à l'égard du variant B1.1.28/501.V3 avec une perte d'activité d'un facteur 6 à 10 du titre d'anticorps neutralisants¹.

Dans ce contexte, il a été proposé, notamment par la Haute Autorité de Santé, d'accélérer la primovaccination en retardant de 3-4 à 6 semaines l'administration de la seconde dose des vaccins à ARNm. Des arguments de faisabilité et d'opportunité sont avancés pour soutenir cette option :

- D'après la modélisation de l'effet de l'espacement de la seconde dose à 6 semaines, il serait possible d'augmenter significativement le nombre de sujets vaccinés d'ici la mi-mars, et donc de protéger – au moins partiellement – une proportion plus importante de la population à risque.
- Les études de phase 3 ont montré qu'après la première dose, une protection contre l'infection était observée après J10 - J12. De plus, il n'a pas été observé d'infection chez des sujets ayant reçu la seconde dose dans un délai allant jusqu'à 6 semaines.
- Pour des vaccins dirigés contre d'autres agents infectieux, il n'y a en général pas d'impact d'un tel décalage de la seconde dose sur la protection conférée *in fine*.

On peut néanmoins faire valoir les arguments suivants :

1. En ce qui concerne la modélisation : l'effet d'accélération observé dans les exercices de modélisation concerne le nombre de sujets **vaccinés**, et non le nombre de sujets **protégés** (cf infra). De plus, l'accélération de la vaccination est un phénomène transitoire : le modèle montre que, fin mars – début avril, le nombre de personnes vaccinées sera à peu près équivalent que l'espacement entre les deux doses soit de 4 ou de 6 semaines (modélisations effectuées par Simon Cauchemez, Institut Pasteur).

¹ Wang et. Al., mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants, bioRxiv 2021.01.15.426911; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426911>

2. En ce qui concerne l'efficacité de la première dose : aucune information n'est disponible quant à sa durée.
 - a. Les données récemment publiées des effets de la vaccination en Israël montrent que chez les sujets âgés de plus de 60 ans, la protection contre la maladie dans la période comprise entre l'administration des 2 doses n'est que de 33%² au lieu de 52% dans l'essai Pfizer³. Cette donnée suggère que la protection pourrait donc être moins efficace chez les sujets plus âgés.
 - b. Dans les essais cliniques, il a été montré que la première dose n'induisait qu'un faible taux d'anticorps, notamment neutralisants. Ce n'est qu'après l'administration de la seconde dose que l'on observe une ascension nette de ce taux. Il n'y a certes pas de corrélation établie entre titres d'anticorps et protection, mais c'est une information à considérer.
3. Compte tenu du faible nombre de personnes incluses dans les essais cliniques ayant reçu leur seconde dose tardivement (jusqu'à 6 semaines), il est difficile d'affirmer que ces sujets sont aussi bien protégés que ceux qui l'ont reçue plus précocement. De ce fait la puissance statistique est très faible.
4. L'effet des conséquences de l'administration à J42 de la seconde dose sur l'intensité (pic d'efficacité) et la durée (à moyen terme) de la protection sont inconnues, ce d'autant que la population cible actuelle est **immuno-sénescence** pour plus de 85%, du fait de l'âge ou de maladies chroniques. Il existe donc un risque difficilement quantifiable d'une réponse immune sous-optimale. L'induction d'une immunité insuffisante ou temporaire pourrait également compromettre l'induction de la protection face aux nouveaux variants. De fait, l'argument relatif aux variants mis en avant pour espacer les doses peut être au contraire utilisé pour maintenir un espacement de 28 jours !
5. L'argument de l'absence de conséquences de l'espacement sur la protection conférée par d'autres vaccins doit être interprété avec précaution.
 - a. D'une part, l'acquisition de l'immunité protectrice (cinétique et modalités) diffère d'un agent infectieux à l'autre et est très mal connue en ce qui concerne les coronavirus.
 - b. D'autre part, cette acquisition de l'immunité protectrice dépend aussi des techniques de vaccination. Ainsi, on sait que l'ARNm vaccinal a une très courte durée de vie, ce qui peut avoir un impact sur le développement d'une immunité protectrice. Il existe donc une série d'incertitudes qui doivent conduire à s'interroger sur le bénéfice éventuel de s'écarter du schéma validé par les essais cliniques.
 - c. Enfin, il faut signaler que ces autres vaccins pour lesquels l'espacement n'a pas de conséquences sur la protection ne sont en général pas dirigés contre des maladies dont l'incidence est aussi élevée que celle de la COVID-19, et qu'il y a donc moins d'urgence à induire une réponse protectrice.
6. La culture de virus en laboratoire en présence de concentrations sous-optimales d'anticorps neutralisants est une des techniques qui permettent de sélectionner des variants d'échappement, et on peut donc craindre que l'infection par le virus SARS-CoV-2 de

² Mahase E. Covid-19: Reports from Israel suggest one dose of Pfizer vaccine could be less effective than expected BMJ 2021; 372 :n21

³ Mahase E. Covid-19: Pfizer vaccine efficacy was 52% after first dose and 95% after second dose, paper shows. BMJ2020;371:m4826. doi:10.1136/bmj.m4826 pmid:33310706

populations entières qui auraient été immunisées de façon incomplète (et qui donc présenteraient des taux sous-optimaux d'anticorps neutralisants) n'aboutissent à la multiplication des variants.

Eléments supplémentaires

- Un changement de calendrier vaccinal engendrerait des difficultés de compréhension et peut-être de mise en œuvre. Il faut noter que les professionnels de santé pourraient être mécontents d'une telle mesure, qu'ils pourraient ressentir comme pénalisante à l'égard de leur protection.
- La réalité de la pratique médicale montre que lorsqu'un schéma implique un rendez-vous à une date donnée, celui-ci est loin d'être toujours observé. Ainsi, si l'espacement entre les deux doses était élargi à 6 semaines, il y aurait en pratique un fort risque qu'un nombre non négligeable de personnes reçoive la seconde dose dans un délai supérieur à 6 semaines, c'est-à-dire hors AMM, avec une prise de risque accrue.

Conclusion

Il nous semble que l'espacement à 6 semaines comporte un risque non quantifiable en l'absence de données scientifiques, mais non négligeable, pour un bénéfice plutôt limité à court terme, et quasiment nul à moyen terme. De plus, si comme cela semble se dessiner, un confinement est mis en place prochainement, le risque d'une ré-ascension des contaminations après la levée du confinement pourrait s'observer, selon la modélisation INSERM, plutôt vers fin mars – début avril... au moment où le nombre de sujets vaccinés serait équivalent quel que soit l'intervalle entre les deux doses.

Ainsi, il semble que tous ces éléments plaident en faveur du maintien d'une recommandation d'administration de la seconde dose à J21 ou J28, pouvant être étendue jusqu'à J42 uniquement en cas de contraintes pratiques (maladies, etc).

A noter que cet avis est partagé par de nombreux experts européens (dont Claire Anne SIEGRIST en Suisse) et Anthony Fauci et le CDC aux Etats-Unis⁴. A notre connaissance, aucun pays de la communauté européenne n'a modifié le schéma d'administration de dose (confirmé ce jour avec le Pr Martens pour ce qui est de l'Allemagne). Les industriels insistent sur la nécessité du respect du timing proposé, ce qui nous a été confirmé lors de l'audition de Monsieur Tal ZAKS, responsable du programme vaccinal de Moderna, par le comité scientifique vaccin vendredi dernier.

L'Angleterre a pris une position différente, essentiellement dans le contexte des données qui concernent le vaccin à adénovirus d'Astra Zeneca pour lequel l'efficacité de protection est meilleure lorsque le délai d'administration est allongé, et pour lequel des deux instances que nous présidons recommanderont vraisemblablement un intervalle de 8 à 12 semaines.

⁴ <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>