

**SYNTHESE**

# Modification du schéma vaccinal contre le SARS-CoV-2 dans le nouveau contexte épidémique

Validée par le Collège le 22 janvier 2021

## Contexte

A ce jour, la situation de l'épidémie à SARS-CoV-2 est préoccupante, avec une circulation du virus qui se poursuit à un niveau élevé sur le territoire national, associée à un risque important de diffusion très rapide, dans les prochaines semaines, de nouveaux variants (variant « anglais » VOC-202012/01, de 50 à 75 % plus contagieux par rapport aux autres variants du SARS-CoV-2 (7)) et variant « sud-africain » 501.V2 comportant en particulier la mutation E484 qui réduit le pouvoir neutralisant des anticorps(1,2). Plusieurs cas d'infection par ces variants ont déjà été détectés sur le territoire national (cf. paragraphe « situation épidémiologique).

Nous disposons actuellement en France de deux vaccins à ARNm ayant obtenu une AMM conditionnelle (vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech et vaccin à ARNm Covid-19 de Moderna).

Le vaccin ARN messager Comirnaty de Pfizer-BioNTech est autorisé en Europe (1) depuis le 21 décembre 2020 pour l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus. Le RCP de Comirnaty précise que le schéma vaccinal nécessite 2 doses espacées d'au moins 21 jours.

Les recommandations nationales de la HAS (2) sur ce vaccin, du 23 décembre 2020, précisent qu'en cas de délai supérieur à 21 jours après l'injection de la première dose, la vaccination peut être poursuivie quel que soit ce délai (il n'est pas nécessaire de recommencer le schéma vaccinal dès le début).

Un second vaccin à ARNm du laboratoire Moderna a été autorisé par l'EMA le 6 janvier 2021 (3), pour l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 18 ans et plus, selon un schéma à deux doses, à 28 jours d'intervalle.

La campagne de vaccination contre la Covid-19 a débuté le 27 décembre 2020 en France, en ciblant à son démarrage, les résidents d'établissements accueillant des personnes âgées et résidents en services de longs séjours (EHPAD, USLD, ...) et les professionnels de santé exerçant dans les établissements accueillant des personnes âgées (en premier lieu en EHPAD, USLD) présentant eux-mêmes un risque accru de forme grave/de décès (plus de 65 ans et/ou présence de comorbidité(s)),

<sup>1</sup> <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.18.427166v1>

<sup>2</sup> <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.15.426911v1>

conformément aux recommandations de la HAS pour la stratégie vaccinale mises en ligne le 30 novembre 2020 (4).

La vaccination a été ouverte par ailleurs à l'ensemble des professionnels de santé et remplissant les critères de ciblage établis par la Haute Autorité de Santé (professionnels de santé de plus de 50 ans ou présentant des comorbidités avec risque de forme grave de Covid-19), parallèlement à la mise en place, la semaine du 4 janvier 2021, de centres de vaccination, ouverts aux professionnels de santé y compris libéraux.

Le 18 janvier 2021, a débuté la vaccination des personnes âgées de plus de 75 ans, ainsi que des personnes vulnérables à très haut risque en France. Conformément aux recommandations émises le 13 janvier 2021 par le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale (5), et en cohérence avec l'avis du 17 décembre 2020 de la Haute Autorité de Santé sur la possibilité de prendre en compte dans la stratégie de vaccination des facteurs de risque individuel (6), le Ministère a décidé que les patients vulnérables à très haut risque<sup>3</sup> pourraient être vaccinés de manière progressive, à compter de cette même date.

Cet élargissement des populations cibles couplé à l'arrivée préoccupante de nouveaux variants<sup>4</sup> du SARS-CoV-2 sur le territoire national, dans un contexte de limitation en nombre de doses de vaccin, plaident pour une accélération de la vaccination, en particulier pour les sujets les plus à risque de forme sévère.

Dans un contexte de limitation en nombre de doses de vaccin et afin de permettre une augmentation de la couverture vaccinale des personnes les plus vulnérables à court terme, l'allongement du délai entre deux doses vaccinales est une option à considérer.

Le 5 janvier 2021, le groupe SAGE de l'OMS, dans le contexte des contraintes d'approvisionnement en vaccins et afin de permettre une couverture vaccinale initiale plus élevée, s'est positionné pour un passage d'un intervalle de 21 à 28 jours entre les deux doses du vaccin de Pfizer-BioNTech et, en cas de circonstances exceptionnelles, pour un allongement de ce délai sans dépasser 42 jours (8).

L'ANSM et Santé publique France ont émis des avis respectivement le 7 et le 11 janvier 2021.

- Le 07 janvier 2021, l'ANSM a émis un avis relatif à la seconde dose du vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech (9), considérant qu' « il est nécessaire de maintenir l'administration de deux doses de vaccins aux personnes vaccinées » et que « le délai d'administration de la 2<sup>nd</sup>e dose peut être envisagé entre 21 et 42 jours au vu des circonstances actuelles spécifiques, afin d'élargir la couverture vaccinale des personnes prioritaires ».
- Le 11 janvier, en réponse à la saisine du Ministère sur ce sujet, Santé publique France, « dans le contexte épidémiologique actuel et au vu des données disponibles concernant les vaccins utilisant la plateforme ARMM », a exprimé un avis « favorable à une stratégie consistant à utiliser l'ensemble des doses disponibles pour administrer la première dose au plus grand nombre et à différer la seconde dose au-delà des 3 ou 4 semaines recommandées par les 2 producteurs de vaccins. »<sup>5</sup>

Au regard de ces avis, du nouveau contexte épidémiologique et des données actuellement disponibles, la HAS s'est saisie du sujet afin de préciser ses précédents avis concernant le délai à recommander entre les deux doses des vaccins qu'elle a récemment évalués.

<sup>3</sup> Il s'agit des personnes atteintes de cancers et de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie ; de maladies rénales chroniques sévères (dont les patients dialysés) ; transplantés d'organes solides ; transplantés par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; de polyopathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organes ; de certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection (liste spécifique établie par le COS et les filières de santé maladies) et enfin les sujets atteints de trisomie 21.

<sup>4</sup> [https://www.epicx-lab.com/uploads/9/6/9/4/9694133/inserm\\_covid-19-voc\\_dominance-20210116.pdf](https://www.epicx-lab.com/uploads/9/6/9/4/9694133/inserm_covid-19-voc_dominance-20210116.pdf)

<sup>5</sup> <https://www.mesvaccins.net/web/news/16891-la-seconde-dose-du-vaccin-a-arn-comirnaty-pfizer-biontech-contre-la-covid-19-peut-etre-differee-jusqu-a-six-semaines>

# Argumentaire et recommandations de la HAS

Sur la base :

## → Des connaissances scientifiques acquises à date :

- les personnes les plus âgées constituent les populations les plus à risque (l'âge est le facteur de risque prédominant de formes graves de Covid-19, d'hospitalisation et de décès<sup>6</sup>) ;
- les autorisations de mise sur le marché des deux vaccins actuellement disponibles prévoient un schéma d'administration à 2 doses espacées de 21 pour l'un et 28 jours pour l'autre
- les données cliniques chez les personnes les plus âgées issues des essais ayant étudié les deux vaccins à ARNm, montrent une réponse immunologique satisfaisante et une efficacité vaccinale similaire à celle retrouvée chez les personnes les plus jeunes ;
- les études immunologiques dans les essais de phase 1/2 montrent l'intérêt de l'administration d'une seconde dose pour installer une mémoire immunitaire ;
- les résultats des essais de phase 3 pour les vaccins à ARNm actuellement disponibles, montrent que l'efficacité du vaccin Comirnaty débute à partir du 12<sup>ème</sup> jour après la première dose et celle du vaccin de Moderna à partir du 14<sup>ème</sup> jour après la première dose ;
- l'expérience acquise en vaccinologie montre que l'espacement des doses au sein d'un schéma vaccinal peut retarder l'obtention d'une protection durable mais permet aussi l'obtention d'une réponse immune de niveau plus élevé après la dose suivante. Ainsi, il est généralement considéré que si, pour des raisons de maturation immunologique, l'intervalle minimal entre les doses doit être respecté, l'allongement de cet intervalle amène, en matière de protection à long terme, plus d'avantages que d'inconvénients ;
- l'absence de phénomène d'ADE (antibody dependant enhancement) rapporté au cours des essais cliniques ;
- l'absence de position consensuelle des autres pays sur la question du schéma vaccinal dans le contexte épidémiologique actuel.
- L'absence de données établies à ce stade sur l'efficacité des futurs vaccins sur la population des plus de 65 ans

## → Des incertitudes qui subsistent à ce stade :

- la durée de la persistance et la cinétique des anticorps après l'administration d'une seule dose (la durée de protection ne peut pas être garantie au-delà de la fenêtre d'administration retenue dans le protocole d'étude, c'est-à-dire au-delà de 42 jours pour le vaccin Comirnaty) ;
- l'absence de corrélat immunologique de protection chez l'Homme ;
- l'absence de donnée sur l'efficacité à long terme d'une dose unique des vaccins à ARNm, en particulier chez les personnes très âgées ;
- le risque d'émergence d'un ou de plusieurs variants échappant à l'immunité induite par la vaccination ;
- 

<sup>6</sup> Les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient 91% des personnes décédées de la COVID-19 à l'hôpital depuis le 1er mars 2020, et 66% des personnes hospitalisées en réanimation le 19 janvier 2021. file:///C:/Users/m.morinsurroca/Downloads/COVID19\_PE\_20210121%20(1).pdf

### → Des résultats des modélisations

- sur données françaises, réalisées en collaboration avec l'Institut Pasteur, qui montrent que :
  - l'allongement du délai entre les deux doses à 42 jours permettrait d'administrer une première dose de vaccin plus rapidement aux populations les plus à risque à court terme (au moins 700 000 personnes supplémentaires vaccinées le premier mois selon les capacités vaccinales) ;
  - en moyenne, quelles que soient les hypothèses considérées et en ne prenant en compte que les vaccins à ARNm, l'allongement du délai entre les deux doses de vaccin à 42 jours permet d'obtenir un gain temporel moyen de 10 jours par personne vaccinée.
  - .
- nord-américaine et québécoise en faveur, dans les deux cas, d'un impact populationnel plus optimal d'une stratégie visant à augmenter le nombre de personnes recevant une première dose de vaccin ou de reporter l'administration de la seconde dose sur la réduction des hospitalisation ou des décès et ce, quelles que soient les hypothèses retenues ;

### → Considérant de plus :

- **le nouveau contexte épidémique actuel caractérisé par la circulation très active du virus sur le territoire national et le risque important de diffusion très rapide, dans les prochaines semaines, de nouveaux variants plus contagieux déjà détectés sur le territoire national ;**
- la disponibilité réduite des doses de vaccins ayant montré leur efficacité chez les personnes âgées de plus de 65 ans, population particulièrement vulnérable ;
- la nécessité d'optimiser la distribution de ces doses et de garantir l'équité d'accès aux vaccins à très court terme<sup>7</sup> des personnes âgées (75 ans et plus puis 65 à 74 ans en commençant par ceux qui présentent des comorbidités) qui sont les plus vulnérables.

### La HAS considère :

- **que l'administration d'une seconde dose pour les deux vaccins à ARNm actuellement disponibles reste indispensable pour une protection au long cours ;**
- **que l'efficacité vaccinale constatée dans les essais cliniques apparaît suffisamment élevée entre les deux doses pour envisager un espacement de l'intervalle entre ces deux doses, malgré les incertitudes non encore levées, au regard des bénéfices attendus dans les prochaines semaines en termes de couverture vaccinale des populations les plus vulnérables et des enjeux d'équité de traitement, dans le nouveau contexte épidémique.**

**Il apparaît donc raisonnable de préconiser le report de la 2ème dose à 6 semaines, pour les deux vaccins à ARNm, afin d'accélérer l'administration de la première dose aux personnes les plus vulnérables, dans l'ordre de priorité préalablement établi par la HAS, sous réserve des conditions suivantes :**

- **les doses de vaccins à ARNm disponibles doivent être réservées en priorité à la vaccination des personnes de 75 ans et plus puis des personnes de 65 ans à 74 ans en**

<sup>7</sup> selon le calendrier de livraison de doses disponible à ce jour

**commençant par ceux qui présentent des comorbidités (chez lesquelles le risque de décès lié à la COVID 19 est supérieur <sup>8</sup>), selon la stratégie vaccinale établie par la HAS**

- **la mise en œuvre rapide de cette modification du schéma vaccinal ;**
- **l'utilisation de la totalité des doses disponibles des 2 vaccins à ARNm, selon le calendrier de livraison de doses disponible à ce jour, et le maintien de la capacité vaccinale y compris pendant les potentielles périodes de confinement**

La HAS préconise la mise en place d'un suivi des ajustements du programme de vaccination à ce nouvel intervalle entre les deux doses (sur le plan logistique et organisationnel).

Dans tous les cas, les mesures barrières et de distanciation physique devront être maintenues à leur niveau optimal jusqu'à nouvel ordre. La HAS recommande qu'une communication institutionnelle sur leur maintien soit poursuivie.

La HAS actualisera cet avis en fonction des données disponibles, en particulier les données en vie réelle dans les pays ayant déjà adopté cette stratégie.

La HAS souhaiterait disposer notamment des données d'impact de la vaccination, en France et à l'étranger sur l'incidence des infections, en fonction des schémas vaccinaux utilisés.

## Données disponibles

### Situation de l'épidémie en France et calendrier attendu des doses disponibles

Selon le point épidémiologique du 14 janvier 2021 (10), en semaine 1 (du 04 au 10 janvier 2021), la circulation du SARS-CoV-2 s'est poursuivie à un niveau élevé, avec une forte augmentation du nombre de nouveaux cas confirmés (+126 022 cas par rapport à la semaine précédente, soit une augmentation de 30 % - cette augmentation était de 17 % lors du point précédent), une tendance à l'augmentation des hospitalisations (+8 872 cas, +19 %) et hospitalisations en service de réanimation (+1 375 cas, +21 %).

Le nombre de nouveaux décès liés à la Covid-19, incluant les décès survenus à l'hôpital et en établissements médico-sociaux (les décès survenus à domicile ne sont pas inclus), était toujours élevé (N= 2 298). Au total, plus de 68 000 décès liés à la Covid-19 ont été rapportés du 1er mars 2020 au 12 janvier 2021.

Les régions les plus touchées sont les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur, Bourgogne-Franche-Comté, Grand Est et Auvergne Rhône-Alpes.

Le recours au dépistage a augmenté (suite à la baisse observée en semaine 53 lors des congés de fin d'année). Un total de 18 003 cas confirmés a été rapporté en moyenne chaque jour durant la semaine 01, avec un taux d'incidence en augmentation (+30 % par rapport à la semaine 53). Le nombre de cas confirmés a augmenté dans l'ensemble des classes d'âge, et de façon plus marquée chez les 0-19 ans (+46 %). Le taux de positivité (6,5 %) a continué à augmenter par rapport à celui de la semaine précédente (+1,1 point). L'augmentation plus importante du nombre de cas par rapport à celle

<sup>8</sup> Les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient 91% des personnes décédées de la COVID-19 à l'hôpital depuis le 1er mars 2020, et 66% des personnes hospitalisées en réanimation le 19 janvier 2021. file:///C:/Users/m.morinsurroca/Downloads/COVID19\_PE\_20210121%20(1).pdf

du nombre de personnes testées est en faveur d'une réelle augmentation de la circulation du virus entre les semaines 53 et 01.

Par ailleurs, concernant les nouveaux variants du SARS-CoV-2, 66 cas d'infection au variant VOC 202012/01 (Royaume-Uni) et 3 cas d'infection au variant 501Y.V2 (Afrique du Sud) ont été identifiés. Les résultats préliminaires de l'enquête Flash Variant menée les 7 et 8 janvier 2021 sur les tests RT-PCR positifs au SARS-CoV-2 montraient que les cas de Covid-19 liés au variant VOC 202012/01 pourraient représenter 1 à 2 % des cas actuellement recensés en France. À ce jour, il n'y a pas d'élément en faveur d'une plus grande sévérité des cas induits par ce variant. Cependant, il se distingue des virus circulants par une capacité de diffusion plus importante. Un modèle développé par l'INSERM a estimé récemment<sup>9</sup> que le variant deviendrait dominant en France entre fin février et mi-mars, en fonction de l'évolution épidémique et de l'augmentation estimée de la transmissibilité du VOC. Les nouvelles hospitalisations hebdomadaires devraient atteindre le niveau du pic de la première vague (environ 25 000 hospitalisations) entre mi-février et début avril, en l'absence d'interventions. Ces résultats montrent la nécessité de renforcer les mesures de distanciation sociale et d'accélérer la campagne de vaccination pour faire face à la menace du variant VOC.

Selon le calendrier attendu de livraison en vaccins, et sous l'hypothèse que la stratégie vaccinale soit respectée, la vaccination des seules personnes de 75 ans et plus, sur une acceptabilité conduisant à 70 % de couverture vaccinale, devrait durer deux mois, de février à mars 2021.

## Positionnement international

Au Royaume-Uni, devant la diffusion très rapide du variant VOC-202012/01 et considérant des travaux de modélisation (non publiés) ayant conclu à la nécessité d'accélérer la mise en œuvre de la vaccination et d'augmenter rapidement la couverture vaccinale, le *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) a recommandé que soit priorisée l'administration de la première dose à autant de personnes éligibles que possible par rapport à l'administration d'une deuxième dose de vaccin (11). Ainsi, le Royaume-Uni a autorisé que la deuxième dose du vaccin Pfizer-BioNTech puisse être administrée entre 3 et 12 semaines après la première dose (11). La deuxième dose du vaccin AstraZeneca peut être administrée, sur la base du schéma utilisé dans les essais cliniques, entre 4 et 12 semaines après la première dose. Dans les deux cas (vaccin de Pfizer-BioNTech et vaccin d'AstraZeneca), il peut être noté que le JCVI conseille que la deuxième dose de vaccin soit effectuée avec le même vaccin que pour la première dose et déconseille de changer de vaccin ou de manquer la deuxième dose, cela pouvant affecter la durée de la protection (11).

Au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI-NACI), organisme consultatif externe de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), dans des recommandations publiées le 12 janvier 2021 sur l'utilisation des vaccins contre la Covid-19 (12), indique que l'intervalle entre deux doses doit être respecté (avec des intervalles autorisés de 21 jours pour le vaccin Pfizer et 28 jours avec le vaccin Moderna et des intervalles minimaux de 19 et 21 jours respectivement). Cependant, il autorise un intervalle de 28 jours pour le vaccin de Pfizer, dit « intervalle de substitution », afin d'éviter, en cas de confusion entre vaccins, des injections trop rapprochées pour le vaccin de Moderna (ou d'autres vaccins). Par ailleurs, il renvoie, dans le cas où des retards de distribution de la seconde dose interviendraient, aux recommandations du SAGE, du JCVI, des CDC et de la FDA, en laissant les provinces et les territoires autonomes pour déterminer le meilleur plan d'action « afin que le déploiement du programme d'immunisation contre la Covid19 soit le plus efficace, le plus efficient et le plus

<sup>9</sup> [https://www.epicx-lab.com/uploads/9/6/9/4/9694133/inserm\\_covid-19-voc\\_dominance-20210116.pdf](https://www.epicx-lab.com/uploads/9/6/9/4/9694133/inserm_covid-19-voc_dominance-20210116.pdf)

équitable dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins, en fonction des conditions qui leurs sont propres (épidémiologie locale, capacité des soins de santé, contextes logistiques et capacité à mettre en œuvre de manière appropriée l'option choisie, sécurité de l'approvisionnement en vaccins, capacité à vacciner les populations clés à haut risque identifiées par le CCNI pour recevoir les premières doses du vaccin contre la Covid-19, capacité à communiquer clairement le plan de déploiement de l'immunisation aux personnes vaccinées et à l'ensemble de la population, capacité à évaluer l'option choisie, à détecter les problèmes et à modifier rapidement les stratégies pour assurer une efficacité maximale, répercussions juridiques).

Dans la province du Québec, l'INSPQ (13) s'est prononcé favorablement le 31 décembre 2020 pour un report de la seconde dose, afin d'« offrir le plus rapidement possible une 1<sup>ère</sup> dose de vaccin aux personnes figurant dans les six premiers groupes prioritaires, et ce, sans réserver les doses de vaccins livrés pour la deuxième dose prévue 3 ou 4 semaines après la première, tel que recommandé par les firmes. La 2<sup>e</sup> dose serait offerte en fonction de la disponibilité des vaccins et selon la durée observée de l'efficacité de la 1<sup>re</sup> dose ». L'INSPQ souligne que « cette stratégie impose la mise en place d'un monitoring serré de l'efficacité vaccinale permettant de détecter rapidement tout signal de perte d'efficacité de la 1<sup>re</sup> dose dans certains groupes ou, au contraire, de conforter une position attentiste pour une deuxième dose ». Enfin, selon l'INSPQ, cette stratégie pose également la question de l'interchangeabilité entre les vaccins (non seulement entre les 2 vaccins à ARNm mais également entre les vaccins issus de différentes plateformes technologiques visant à produire des anticorps contre la protéine spiculaire S). Au final, les autorités québécoises ont choisi d'aller au-delà de la période de six semaines, recommandée par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) (12), dans l'objectif de vacciner un maximum de personnes rapidement : le délai entre l'administration de la première et de la deuxième dose du vaccin contre la Covid-19 sera de 42 à 90 jours au Québec<sup>10</sup>.

En Allemagne, le 8 janvier 2021, le STIKO (*Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut*<sup>11</sup>) a recommandé que la deuxième dose de vaccin soit administrée au moins 21 jours (BioNTech) ou 28 jours (Moderna) et au plus tard 42 jours après la première dose de vaccin (14).

En Italie, il n'est pas prévu à ce jour de retarder la deuxième dose et l'espacement entre les 2 doses suit le RCP (deuxième dose de vaccin Pfizer après 21 jours et de Moderna après 28 jours). Toutefois, le délai maximum (s'il n'est pas possible d'administrer la seconde dose pour une raison quelconque dans les délais impartis) est de 42 jours comme recommandé par l'OMS, sur la base des données d'essais cliniques actuellement disponibles.

Cette problématique d'un éventuel report de la seconde dose est également en cours de discussion dans d'autres pays (15), notamment en Espagne (qui proposerait un délai de 42 jours au lieu des 21 ou 28 jours actuels), au Pays-Bas et au Danemark (qui envisagerait un intervalle de trois à six semaines entre les doses).

Aux États-Unis, la FDA (16), dans son avis du 4 janvier 2021, « même si elle considère légitime la question de l'allongement du délai entre deux doses, juge prématuré de modifier le schéma vaccinal évalué dans les essais cliniques, au vu des seules données disponibles, le risque de saper les efforts historiques de vaccination pour protéger la population du Covid-19 étant important ».

---

<sup>10</sup> Référence Québec

<sup>11</sup> Le STIKO est un groupe d'experts bénévoles, actuellement composé de 18 personnes en République fédérale d'Allemagne, qui se réunit deux fois par an afin de traiter les questions politiques sanitaires importantes concernant les vaccinations et les maladies infectieuses (y compris le calendrier de vaccination actuel). Les recommandations du STIKO servent aux États fédéraux de modèle pour leurs recommandations publiques de vaccination

Il ne se dégage donc pas de position consensuelle sur la modification du schéma de vaccination pour les vaccins ARNm. En dehors du Royaume -Uni et du Québec, qui recommandent d'administrer une première dose de vaccin à un maximum de personnes éligibles en espaçant les doses, les autres pays qui ont exprimé un avis sur le sujet préconisent de respecter l'intervalle de dose prévu par l'AMM tout en indiquant pour certains que dans des circonstances particulières, cet intervalle pourrait être espacé à 42 jours.



## Données immunologiques et d'efficacité vaccinale

### Données générales en vaccinologie

Peu de vaccins non vivants (par exemple ceux contre l'hépatite A et le papillomavirus humain) induisent un taux d'anticorps élevé et soutenu après une seule dose de vaccin. Dès lors, ces vaccins inertes nécessitent en général au moins deux injections ou plus pour l'obtention d'une immunité durable. Il est donc habituellement recommandé d'effectuer au moins deux doses, répétées de façon optimale à un intervalle minimal de 3 à 4 semaines (des intervalles plus longs renforçant plutôt que de réduire les réponses) pour générer des vagues de réponses primaires des cellules B et la formation de centre germinatifs (CG) déterminants pour la réponse humorale (17).

### Données précliniques relatives aux vaccins à ARNm

Dans le contexte de l'infection à SARS-CoV-2, il peut être noté que, chez la souris, l'utilisation d'un vaccin ARNm LNP codant pour la protéine spike (S) induit, après une injection, dès J14, la formation de centres germinatifs (CG), l'induction de plasmocytes à longue durée de vie, associés à la présence d'anticorps neutralisants circulants. La réalisation d'un boost à J28 induit une nouvelle vague de CG et une augmentation de la production d'anticorps neutralisants (18). Par ailleurs, plusieurs auteurs ont montré que les anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 isolés juste après l'infection présentaient, contrairement à ce que l'on observe dans d'autres infections virales, relativement peu de mutations hypersomatiques. Ces anticorps sont produits par des lymphocytes B avec une large gamme de partie variable des chaînes lourdes et légères. Ces données plaident en faveur d'une induction rapide et facile d'anticorps neutralisants anti SARS-CoV-2 (19).

### Données immunologiques et d'efficacité vaccinale pour les deux vaccins à ARNm disponibles

On ne dispose pas d'étude effectuée avec une dose unique pour les deux vaccins à ARNm actuellement disponibles (vaccin Cominarty® de Pfizer-BioNtech et vaccin mRNA-1273 de Moderna), que ce soit dans les modèles pré-cliniques ou dans les des études de phase 1/2. Pour les vaccins à ARNm, les analyses immunologiques dans les essais de phase 1/2 montrent que la réponse anticorps neutralisante n'apparaît qu'après la deuxième injection (20, 21), la réponse lymphocytaire n'étant pas analysée après une seule injection. Toutefois les résultats des essais de phase 3 montrent que la protection apportée par les vaccins sur la survenue de formes symptomatiques de l'infection à SARS-CoV-2 apparaît dès J12 après la première dose avec le vaccin Cominarty® (22) et dès J14 avec le vaccin mRNA-1273 (23).

Ainsi, les analyses concernant Comirnaty mettent en évidence :

1) une efficacité de 52,4%, pour la période s'étendant de J1 à J28. Les analyses effectuées en prenant en compte le délai d'efficacité immunologique de la première dose, soit de J14 à J28, montrent une efficacité de 90% (cf. document du JCVI (11)).

2) une efficacité de 92 % (~69 à ~98%) à partir de 14 jours après l'immunisation (24).

Pour ces deux vaccins à ARNm, dans les essais de phase 3, l'efficacité à long terme d'une dose unique est censurée par le fait que l'immense majorité des volontaires (>95%) a reçu la deuxième dose.

A noter que dans le cadre des essais cliniques de phase 3 ou des campagnes vaccinales menées dans les différents pays, il n'y a pas, à ce jour, d'information sur les sujets en échec vaccinal (étude immunologique, schéma vaccinal utilisé, etc.).

## Données immunologiques et d'efficacité vaccinale chez les personnes les plus âgées pour les deux vaccins à ARNm disponibles

**Pour le vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech**, l'ensemble des données d'immunogénicité des phases 1 et 2 montre que le vaccin COMIRNATY induit une réponse humorale, d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 et d'IgG anti-S1 et anti-RBD, chez les sujets jeunes et les sujets âgés. Cette réponse est généralement plus élevée chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés. Par ailleurs, dans les deux groupes d'âge, le vaccin COMIRNATY a induit des MGT d'anticorps neutralisants plus élevées que chez des sujets ayant eu une infection par la Covid-19 confirmée et convalescents.

Concernant l'efficacité vaccinale, les résultats de l'étude pivot montrent que l'efficacité vaccinale semble similaire quel que soit l'âge des sujets, avec notamment une efficacité chez les personnes de 65 ans ou plus de 94,7% (IC95%= [66,8-99,9]). Du fait d'un problème de puissance de l'essai, il est cependant difficile de conclure sur l'efficacité du vaccin chez les personnes de 75 ans et plus, sur les cas de Covid-19 graves, mais l'absence de forme sévère plaide pour une absence d'effet de type ADE (antibody-dependent enhancement).

**Pour le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified)**, l'ensemble des données d'immunogénicité des phases I et II montre<sup>12</sup> que ce vaccin induit une réponse anticorps ELISA (IgG anti-S-2P et anti-RBD) dès J15 et une réponse en anticorps neutralisants plus tardive (J29 à J36), similaires chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés.

En fonction du groupe d'âge, les données d'efficacité montrent que :

- pour les personnes de 65 ans et plus, l'efficacité vaccinale est de 86,4 % [61,4 ; 95,2] (elle est de 95,6% [90,6 ; 97,9] pour les 18-64 ans) ;
- pour les personnes de 75 ans et plus, l'absence de cas Covid-19 dans le groupe vacciné (versus 7 cas dans le groupe placebo) ne permet pas de calculer un intervalle de confiance, cependant ce résultat est en faveur d'un maintien de l'efficacité vaccinale dans cette population.

## Risques potentiels induits par l'augmentation du délai entre deux doses

Le risque essentiel induit par l'augmentation du délai entre deux doses vaccinales est la **survenue de cas de COVID-19, en particulier pour les patients les plus âgés**, dans l'intervalle entre le jour où la 2ème dose doit être normalement administrée et le jour de l'administration prévue dans le cadre du schéma allongé, du fait d'une efficacité insuffisante procurée par la 1ère dose ou d'une perte d'efficacité au cours du temps. Toutefois, les données des essais pivot de phase 3 pour les deux vaccins à ARNm sont rassurantes sur ce point :

- une efficacité vaccinale satisfaisante a été observée dès J12 ou J14, alors que seule la première dose avait été administrée ;
- bien que les données de sécurité et d'efficacité du vaccin chez les plus de 75 ans soient encore limitées à ce stade, celles qui sont rapportées par tranche d'âge ne suggèrent pas de différence notable attendue par rapport aux patients plus jeunes

<sup>12</sup> Cf. avis de la HAS sur le vaccin de Moderna : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3230287/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-moderna-covid-19-mrna-nucleoside-modified-dans-la-strategie](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3230287/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-moderna-covid-19-mrna-nucleoside-modified-dans-la-strategie)

Etant donné que des « anticorps facilitants », phénomène d'antibody dependant enhancement (ADE), ont été mis en évidence in vitro dans le sérum de patients atteints de formes graves de COVID-19<sup>13</sup>, **le risque individuel d'aggravation de la COVID-19 par ADE** pourrait être évoqué<sup>13</sup> si l'infection survenait chez une personne ayant un faible taux d'anticorps neutralisants, le report de la deuxième injection prolongeant cet état de réceptivité accrue.

Après une vaccination, les phénomènes d'ADE semblent relever d'une réaction immunitaire de type Th17 et, peut-être, Th2. Il semble donc prudent de veiller à orienter cette réaction vers un profil Th1 (IL-12, contre les pathogènes intracellulaires). Or, il est intéressant de noter que les vaccins à ARNm sont connus comme induisant spontanément une réponse cellulaire de type Th1. Par ailleurs, il est important de noter que les ARNm des vaccins de Pfizer-BioNTech et Moderna ont tous les deux été modifiés au niveau de la N1- méthyl-pseudouridine, afin de minimiser la reconnaissance indiscriminée de l'ARNm en tant que pAMP (Motif moléculaire associé aux pathogènes) par les PRR (récepteurs reconnaissant les motifs). De plus, il faut souligner que, dans les essais de phase 3, ce phénomène n'a pas été rapporté, quel que soit le vaccin considéré, et même lorsque les délais d'administration de la seconde dose étaient allongés (délai pouvant aller de 21 à plus de 24 semaines selon les vaccins). Ce risque d'ADE, s'il était avéré in vivo, devrait être observé également entre les deux doses de vaccins, période durant laquelle le taux d'anticorps neutralisants est plus faible. Or, il est important de noter que c'est l'inverse qui est justement observé dans les essais cliniques de phase 3 pour les vaccins à ARNm, avec une diminution très nette des infections rapportées entre les deux doses vaccinales.

Un autre risque avancé du report de la seconde dose est celui de **l'émergence d'un ou de plusieurs variants échappant à l'immunité induite par la vaccination**. Cependant, il n'existe à ce jour aucun exemple de sélection de variants ou d'autres souches virales, chez l'Homme, sous l'effet de la pression de sélection induite par une vaccination contre des virus.

## Données issues de modélisations sur l'impact de l'espacement entre les doses vaccinales

### Modèle de l'institut Pasteur

Un travail de modélisation a été effectué pour calculer le nombre de doses distribuées en fonction du délai entre les doses et le rythme de vaccination.

Le nombre de doses qui peuvent être distribuées chaque jour a été défini en fonction du calendrier de livraison des doses des vaccins disponibles à ce jour, du rythme de vaccination et du délai entre les deux doses à respecter, sous les hypothèses suivantes :

- les doses sont livrées le 1er jour du mois et leur distribution peut débuter immédiatement ; **seules sont considérées les doses des vaccins de la plateforme ARNm (Pfizer/BioNTech et Moderna) prévues à la livraison.**
- une perte de doses de 10 % par rapport au calendrier de livraison de doses disponible à ce jour .
- 70 % des personnes de chaque tranche d'âge sont volontaires pour être vaccinées.

Les doses sont distribuées chaque jour en fonction du calendrier de livraison des doses, du rythme de vaccination et du délai entre les deux doses à respecter.

---

<sup>13</sup> Wang P. et al. (2020) SARS-CoV-2 neutralizing antibody responses are more robust in patients with severe disease, Emerging Microbes & Infections, 9:1, 2091-2093, DOI: 10.1080/22221751.2020.1823890

Les populations sont vaccinées par ordre de priorité suivant : d’abord les plus de 75 ans, puis les 65-74 ans. L’allocation est définie de façon qu’une deuxième dose puisse toujours être distribuée à une personne ayant reçu une première dose, en fonction du calendrier de livraison et du rythme de vaccination, quel que soit le vaccin ARNm.

Différentes hypothèses ont été explorées concernant le rythme de vaccination (100 000 ou 200 000 vaccinations par jour) et le délai entre les deux doses (21, 42 jours).

L’objectif du modèle est de comparer l’impact d’un allongement du délai entre les deux doses sur le nombre de personnes ayant reçu au moins une dose.

Les délais attendus de réponse ne nous ont pas permis d’explorer l’impact sur les hospitalisations et les décès.

**Tableau 1 : Hypothèses concernant le calendrier de livraison des doses (en millions de doses) de vaccins ARNm uniquement <sup>14</sup>**

Date	Sans pertes	Avec 10% de pertes
Février 2021	3,0	2,70
Mars 2021	5,4	4,86
Avril 2021	10,4	9,36
Mai 2021	10,8	9,72
Juin 2021	11,4	10,26
Juillet 2021	12,1	10,89
Août 2021	12,1	10,89
Septembre 2021	12,1	10,89
Octobre 2021	7,2	6,48
Novembre 2021	7,2	6,48
Décembre 2021	7,2	6,48

### Gain temps moyen par patient

1/ Pour une capacité vaccinale de 100 000 vaccinations par jour

En moyenne, le scénario d’allongement du délai entre deux doses à 42 jours versus 21 jours ferait gagner :

- 10 jours pour les patients de plus de 75 ans vaccinés pour la première dose injectée ;
- 9 jours pour les patients de plus de 65 ans vaccinés pour la première dose injectée.

2/ Pour une capacité vaccinale à 200 000 vaccinations par jour

En moyenne, le scénario d’allongement du délai entre deux doses à 42 jours versus 21 jours fait gagner :

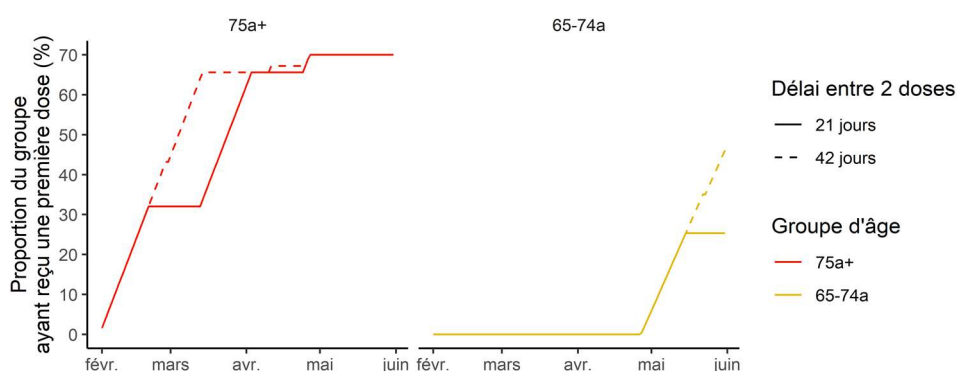
<sup>14</sup> sur la base des données communiquées par le ministère de la santé en date du 20/01/21

- 11 jours pour les patients de plus de 75 ans vaccinés pour la première dose injectée ;
- 9 jours pour les patients de plus de 65 ans vaccinés pour la première dose injectée.

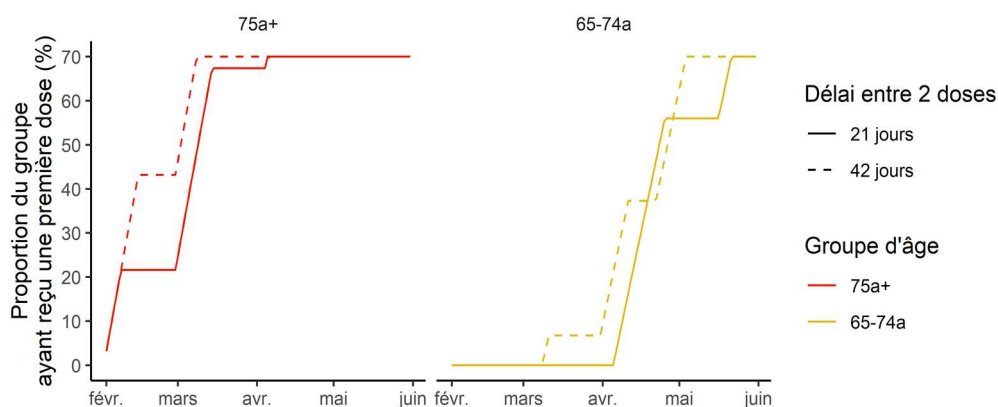
## Dynamique de vaccination

La dynamique de vaccination est également intéressante à observer. L'évolution du taux de couverture dans le temps est représentée par la Figure 1 et Figure 2. Le taux de couverture atteint à la fin de chaque mois est présenté dans les tableaux suivants.

**Figure 1 : Évolution de la proportion des personnes ayant reçu une première dose selon le délai entre les 2 doses et selon les différentes capacités de vaccination par tranche d'âge (100,000 doses/jour)**



**Figure 2 : Évolution de la proportion des personnes ayant reçu une première dose selon le délai entre les 2 doses et selon les différentes capacités de vaccination par tranche d'âge (200,000 doses/jour)**



**Tableau 2 : Pourcentage de personnes ayant reçu une première dose de vaccin selon les différents groupes d'âge et dynamique de vaccination 100 000 doses/jours sans allongement du délai soit 21 jours entre la 1ère et la seconde dose**

	28/02/2021	31/03/2021	30/04/2021	31/05/2021	30/06/2021	31/07/2021
<b>75a+</b>	32%	61%	70%	70%	70%	70%
<b>65-74a+</b>	0%	0%	5%	25%	55%	70%
<b>nb personnes ayant reçu une 1ère dose</b>	2000000	3800000	4700000	6200000	8300000	9700000

Tableau 3 : Pourcentage de personnes ayant reçu une première dose de vaccin selon les différents groupes d'âge et dynamique de vaccination 100 000 doses/jours avec un allongement du délai soit 42 jours entre la 1ère et la seconde dose

	28/02/2021	31/03/2021	30/04/2021	31/05/2021	30/06/2021	31/07/2021
<b>75a+</b>	43%	66%	70%	70%	70%	70%
<b>65-74a+</b>	0%	0%	5%	46%	55%	70%
<b>nb personnes ayant reçu une 1ère dose</b>	2700000	4100000	4700000	7700000	8300000	9700000

Tableau 4 : Pourcentage de personnes ayant reçu une première dose de vaccin selon les différents groupes d'âge et dynamique de vaccination 200 000 doses/jours sans allongement du délai 21jours entre la 1ère et la seconde dose<sup>15</sup>

	28/02/2021	31/03/2021	30/04/2021	31/05/2021	30/06/2021	31/07/2021
<b>75a+</b>	22%	67%	70%	70%	70%	70%
<b>65-74a+</b>	0%	0%	56%	70%	70%	70%
<b>nb personnes ayant reçu une 1ère dose</b>	1350000	4210000	8410000	11350000	13150000	16810000

Tableau 5 : Pourcentage de personnes ayant reçu une première dose de vaccin selon les différents groupes d'âge et dynamique de vaccination 200 000 doses/jours avec un allongement du délai de 42 jours entre la 1ère et la seconde dose<sup>16</sup>

	28/02/2021	31/03/2021	30/04/2021	31/05/2021	30/06/2021	31/07/2021
<b>75a+</b>	43%	70%	70%	70%	70%	70%
<b>65-74a+</b>	0%	7%	60%	70%	70%	70%
<b>nb personnes ayant reçu une 1ère dose</b>	2700000	4860000	8700000	12700000	14660000	18700000

A la fin du premier mois de vaccination considéré dans le modèle (fin février), on peut noter que dans le scénario à 100 000 doses/jour et avec un espacement de 21 jours entre les deux doses, 32% des personnes de 75 ans et plus recevraient une première dose, avant que l'on commence à administrer

<sup>15</sup> A noter que la moindre couverture vaccinale constatée sur le premier mois avec une dynamique de vaccination à 200K/J par rapport à 100K/j est expliquée par l'effet seconde dose et donc la pénurie de doses

<sup>16</sup> A noter que la moindre couverture vaccinale constatée sur le premier mois avec une dynamique de vaccination à 200K/J par rapport à 100K/j est expliquée par l'effet seconde dose et donc la pénurie de doses

la seconde dose aux premiers vaccinés. Si le délai est amené à 42 jours, ce pourcentage est amené à 43% soit une augmentation de 11 points de couverture vaccinale au rythme de vaccination de 100,000 doses/jour soit 700 000 personnes de plus de 75 ans vaccinées supplémentaires. Au rythme de vaccination de 200,000 doses/jour, l'allongement du délai à 42 jours permet d'augmenter la couverture vaccinale des 75 ans et plus de 21 points soit 1 350 000 personnes de plus.

Pour les personnes de 65-74 ans, avec un espacement de 21 jours entre les deux doses, c'est environ 25% (à 100 000 doses/jour) de cette classe d'âge qui recevraient une première dose à la fin du mois de mai alors qu'ils seraient 46% à en bénéficier en allongeant le délai entre les doses à 42 jours.

### **En conclusion le modèle montre que :**

- 1. en moyenne, quelles que soient les hypothèses considérées et en ne prenant en compte que les vaccins à ARNm, l'allongement du délai entre les deux doses de vaccin à 42 jours permet d'obtenir un gain temporel moyen de 10 jours par personne vaccinée ;**
- 2. l'allongement du délai entre les deux doses à 42 jours permettrait d'administrer une première dose de vaccin plus rapidement aux populations les plus à risque à court terme (au moins 700 000 personnes supplémentaires vaccinées le premier mois selon les capacités vaccinales).**

### **Autres données de modélisation**

Par ailleurs, deux études de modélisation sur l'impact de l'espacement entre les doses vaccinales ont été publiées.

Un modèle a été développé par les nord-américains (25) pour estimer les avantages directs de la vaccination contre la Covid-19 dans le cadre de stratégies alternatives d'attribution de dose (la description et l'analyse complète de ce modèle se trouvent en annexe), et compare notamment deux à deux une stratégie fixe (basée sur la politique américaine actuelle et qui réserve 50 % de chaque tranche de vaccin pour les deuxièmes doses qui seront administrées 3 semaines plus tard) à une stratégie flexible (qui réserve 10 % de l'approvisionnement pour les 2ème doses pendant les 3 premières semaines suivantes, puis 90 % pendant les 3 semaines, et 50 % pour les deux suivantes). Au total, avec un approvisionnement régulier en vaccins de 6 millions de doses par semaine, la stratégie flexible permettrait d'éviter la survenue de 23% à 29% de cas supplémentaires de Covid -19 par rapport à la stratégie fixe. Dans la stratégie flexible, 2,4 millions de personnes de plus ont reçu deux doses de vaccin par rapport à la stratégie fixe. Les deux stratégies ont permis d'administrer les deuxièmes doses dans les délais prévus (dans les trois semaines suivant la première dose). Concernant les analyses de sensibilité, des scénarios qui désavantageraient la stratégie flexible, en supposant des baisses nettement plus importantes de l'approvisionnement en vaccins et un affaiblissement plus important de la protection avec une deuxième dose retardée ont été testés et la stratégie flexible a continué à produire des bénéfices globaux plus importants que la stratégie fixe.

Un travail de modélisation canadien (24) a conclu que même dans des hypothèses très défavorables concernant la durée de protection après une seule dose, le bénéfice du report de la seconde dose dépasse très largement le risque d'une diminution de la protection à moyen terme après une dose unique. Le modèle conclut que, même dans un scénario de report de la seconde dose jusqu'à 6 mois après la première, il faudrait considérer une diminution de la protection après la première dose plus de 2 fois plus rapide qu'après la seconde dose combinée à un taux de perte de la protection après 2 doses

de 10 % par mois, pour privilégier la stratégie actuelle de réservation de la moitié du stock disponible<sup>4</sup>. De telles hypothèses paraissent très peu vraisemblables, au vu des données disponibles sur l'immunité post-vaccinale observée avec les autres vaccins. Le modèle proposé estime une immunité moyenne initiale et simule une décroissance au cours du temps de cette immunité suivant la stratégie d'une seconde dose différée ou non. Le modèle ne prend pas en compte la dimension temporelle d'un approvisionnement régulier en vaccins.



## Méthode :

Il s'agit d'un modèle de cohorte de décision composé d'un modèle d'allocation des doses disponibles et d'un modèle de suivi individuel du statut de la vaccination. La cohorte simule 1 000 individus (à des fins de simulation uniquement ; les résultats sont échelonnés en fonction de l'offre supposée de vaccins, soit 6 millions de doses par semaine).

L'objectif est d'estimer les avantages directs de la vaccination contre la Covid-19 dans le cadre de stratégies alternatives d'attribution des doses. Le modèle compare ces deux stratégies deux à deux :

- La stratégie fixe (basée sur la politique américaine actuelle) réserve 50 % de chaque tranche de vaccin pour les deuxièmes doses qui seront administrées 3 semaines plus tard.
- La stratégie flexible incluant différents scénarios, notamment le scénario présenté en analyse principale : réserve de 10 % de l'approvisionnement pour les 2èmes doses pendant les 3 premières semaines suivantes, puis 90 % pendant les 3 semaines, et 50 % pour les deux suivantes.

L'attribution de la 2ème dose est basée sur la règle du 1er entré, 1er sorti. Les bénéfices attendus de la vaccination ont été calculés en termes de cas de Covid-19 évités sur une période de 8 semaines, par rapport à l'absence de vaccination. Les caractéristiques du vaccin et du programme étaient basées sur les résultats de l'essai de phase 3 du vaccin Pfizer-BioNTech (protection partielle de 52,4% après la réception de la première dose et protection complète de 94,8% après la deuxième dose), avec l'hypothèse d'une efficacité décroissante pour ceux qui ne recevaient pas la deuxième dose dans les 3 semaines suivant la première (efficacité à dose unique réduite d'un facteur 0,9 chaque semaine après la semaine 3).

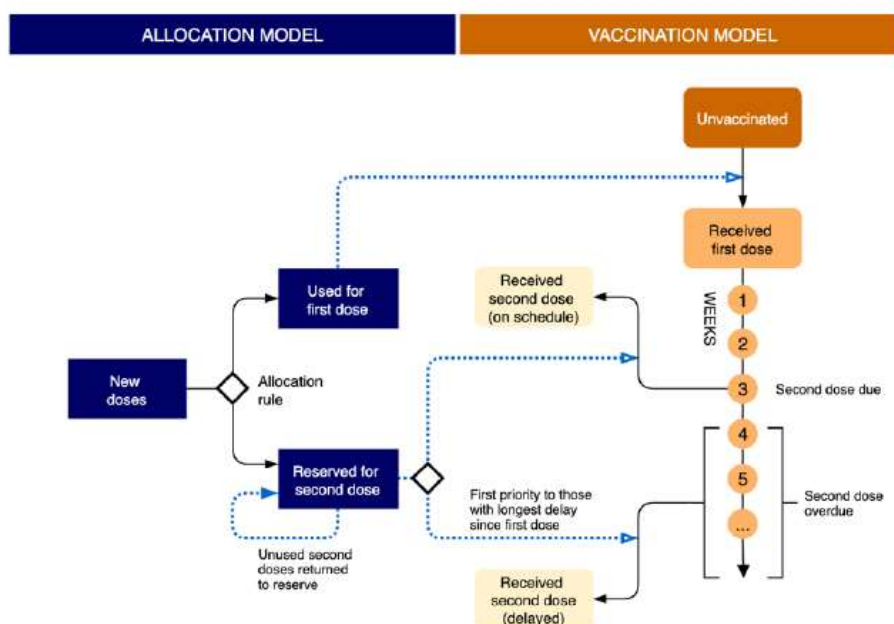


Figure 3 : Structure du modèle

L'attribution de la 2ème dose est basée sur la règle du 1er entré, 1er sorti. Les bénéfices attendus de la vaccination ont été calculés en termes de cas de Covid-19 évités sur une période de 8 semaines, par rapport à l'absence de vaccination. Les caractéristiques du vaccin et du programme étaient basées sur les résultats de l'essai de phase 3 du vaccin Pfizer-BioNTech (protection partielle de 52,4% après la réception de la première dose et protection complète de 94,8% après la deuxième dose), avec

l'hypothèse d'une efficacité décroissante pour ceux qui ne recevaient pas la deuxième dose dans les 3 semaines suivant la première (efficacité à dose unique réduite d'un facteur 0,9 chaque semaine après la semaine 3).

## Résultats :

Au total, avec un approvisionnement régulier en vaccins de 6 millions de doses par semaine, la stratégie flexible permettrait d'éviter la survenue de 23% à 29% de cas supplémentaires de Covid -19 par rapport à la stratégie fixe. Dans les deux scénarios, 24 millions de personnes ont reçu au moins une dose à la huitième semaine. Dans la stratégie flexible, il y a eu 2,4 millions de personnes de plus que dans la stratégie fixe, ayant reçu deux doses de vaccin. Les deux stratégies ont permis d'administrer les deuxièmes doses dans les délais prévus (dans les trois semaines suivant la première dose). L'étude permet de constater que, dans la plupart des scénarios possibles, une approche plus équilibrée qui consiste à retenir moins de doses lors de la distribution précoce afin de vacciner plus de personnes le plus tôt possible pourrait accroître les avantages des vaccins, tout en permettant à la plupart des bénéficiaires de recevoir les deuxièmes doses dans les délais prévus.

L'étude permet de constater que, dans la plupart des scénarios possibles, une approche plus équilibrée qui consiste à retenir moins de doses lors de la distribution précoce afin de vacciner plus de personnes le plus tôt possible pourrait accroître les avantages des vaccins, tout en permettant à la plupart des bénéficiaires de recevoir les deuxièmes doses dans les délais prévus.

Figure A: doses administrées au fil du temps pour les stratégies fixes et flexibles dans un scénario d'approvisionnement stable en vaccins (6 millions de doses par semaine).

Figure B. Réductions de l'incidence de Covid-19 grâce aux stratégies fixes et flexibles, dans le cadre du scénario d'approvisionnement stable et d'un autre scénario avec un approvisionnement réduit (de 6 millions de doses par semaine pendant les 3 premières semaines, à 3 millions de doses par semaine par la suite). Incidence évitée exprimée en pourcentage de réduction chaque semaine par rapport à l'absence de vaccination, qui ne dépend pas des tendances supposées de l'incidence.

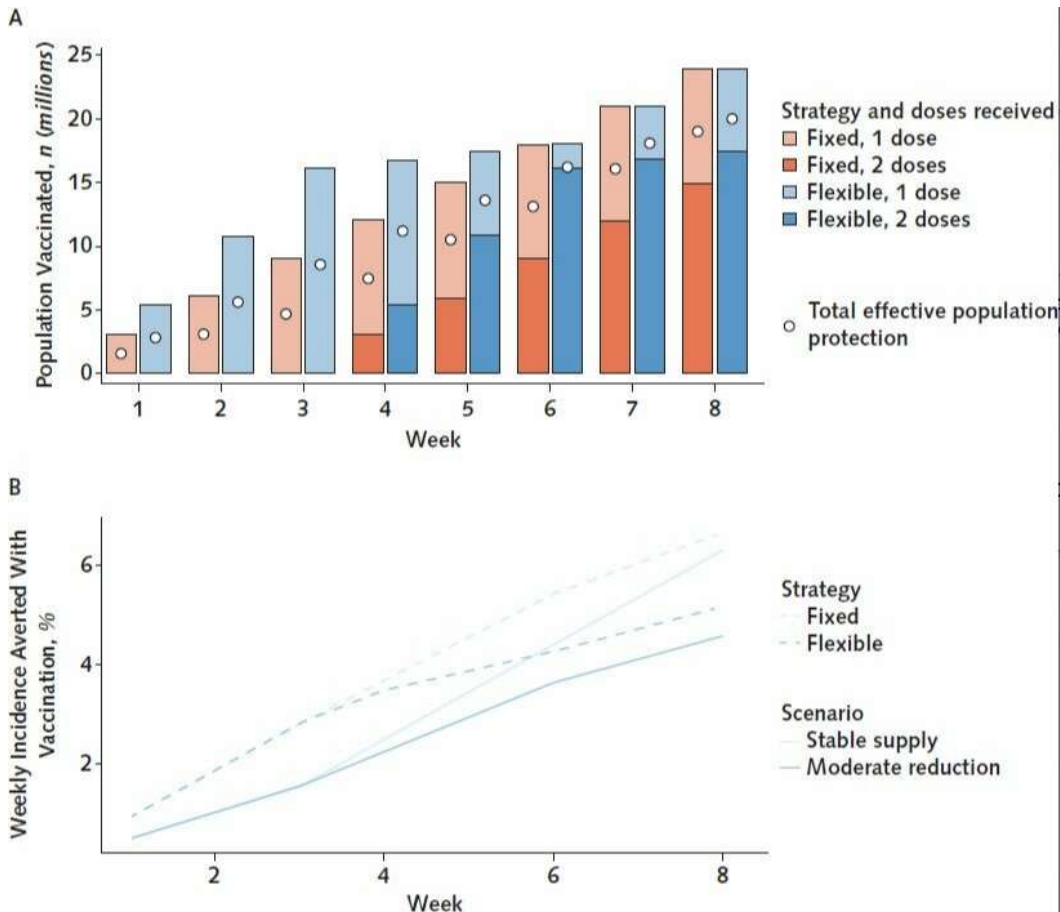


Figure 4 :

**A :** Résultats estimés des doses administrées dans le temps pour les stratégies fixes et flexibles dans un scénario d'approvisionnement stable en vaccins

**B :** Réductions de l'incidence de Covid-19 grâce aux stratégies fixes et flexibles, dans le cadre du scénario d'approvisionnement stable et d'un autre scénario avec un approvisionnement réduit.

**NB :** A noter, que les résultats présentés dans la figure 2B ne sont pas cohérents avec les résultats présentés par les auteurs, il semble que la légende soit mal référencée.

### Analyse de sensibilité :

Des scénarios qui désavantageraient la stratégie flexible, en supposant des baisses nettement plus importantes de l'approvisionnement en vaccins et un affaiblissement plus important de la protection avec une deuxième dose retardée ont été testés (figure 2). Bien que le nombre de personnes entièrement vaccinées ait été affecté par ces changements, la stratégie flexible a continué à produire des bénéfices globaux plus importants que la stratégie fixe même lorsque nous avons supposé que la protection tomberait à zéro si la deuxième dose n'était pas reçue dans les 6 semaines suivant la première.

Figure A : Nombre de personnes vaccinées et achèvement des séries de vaccination pour les stratégies flexibles et fixes, selon différents scénarios d'approvisionnement et d'efficacité.

Figure B : Pourcentage d'infections évitées grâce à la stratégie flexible par rapport à la stratégie fixe pour les différents scénarios et selon différentes tendances d'incidence. Une incidence stable suppose une incidence hebdomadaire constante de l'infection pendant les semaines 1 à 8 ; une incidence croissante suppose une augmentation monotone qui produit un doublement de l'incidence sur 8 semaines.

Le pic suppose une forte augmentation jusqu'à un pic après la semaine 4, suivi d'une baisse jusqu'au niveau de la semaine 1 à la semaine 8.

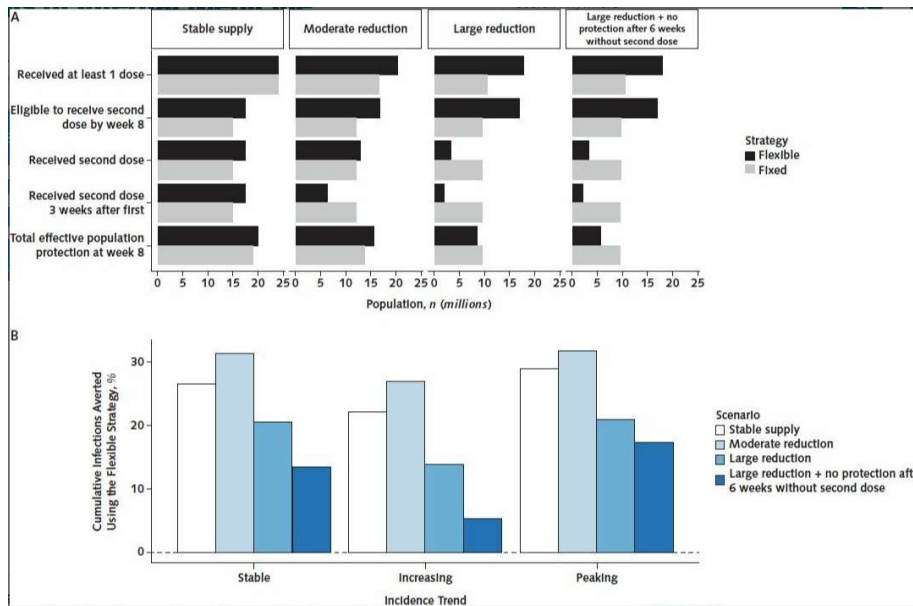


Figure 5 :

A : Nombre de personnes vaccinées et achèvement des séries de vaccination pour les stratégies flexibles et fixes, selon différents scénarios d'approvisionnement et d'efficacité.

B : Pourcentage d'infections évitées grâce à la stratégie flexible par rapport à la stratégie fixe pour les différents scénarios et selon différentes tendances d'incidence.

Dans d'autres analyses de sensibilité qui ont fait varier les estimations de l'efficacité d'une dose unique sur de larges intervalles, les deux principaux déterminants de la stratégie optimale étaient le nombre de personnes hautement protégées à la fin de la simulation et la stabilité de l'approvisionnement en vaccins. La combinaison d'une faible efficacité de la première dose et d'un effondrement de l'approvisionnement a été la seule circonstance qui a favorisé la stratégie fixe.

## Analyses critique

L'analyse est limitée par le fait que sont pris en considération uniquement les bénéfices directs pour les personnes vaccinées, plutôt que d'inclure les bénéfices secondaires potentiels liés à l'évitement de la transmission.

Le modèle simule un approvisionnement de 6 millions de doses par semaine. Une question se pose quant à présente la transposabilité en termes d'hypothèse d'approvisionnement et en termes de population cible à vacciner par rapport à la situation française. De plus, à chaque cycle hebdomadaire du modèle, la proportion d'attribution des doses dépend d'un approvisionnement par semaine considéré comme constant au cours des semaines (6 millions de doses par semaine) ce qui ne sera pas forcément transposable en vie réelle. Les auteurs précisent que dans un scénario extrême où l'hypothèse d'une faible efficacité vaccinale pour la 1ere dose à laquelle s'ajoute un « effondrement de l'approvisionnement », la stratégie fixe serait favorable. Cependant, les auteurs ne caractérisent pas de manière quantitative ce qu'ils appellent un « effondrement de l'approvisionnement ».

Des incertitudes subsistent quant à la durée de la protection conférée par la première dose de vaccin et à la perte de protection en cas de prolongation du délai avant l'administration de la deuxième dose. L'efficacité vaccinal attribuée à l'injection d'une seule dose de 52,4% correspond à la différence de cas Covid-19 symptomatique retrouvée dans le groupe vaccin versus le groupe placebo de l'étude du

vaccin de Pfizer entre le début de la 1ère dose jusqu'à la 2ème dose (dont le temps de recul était de 21 jours). L'IC95% de cette efficacité vaccinale était de [29,5-68,4%]. Le modèle simule des cycles de 1 semaine, les efficacités vaccinales de la 1ère et de la 2ème dose sont estimées constantes selon les semaines. Cependant cette efficacité d'une dose unique pourrait être conservatrice.

De plus, l'attribution d'une diminution de l'efficacité vaccinale d'un facteur 0,9 après chaque semaine de retard avant la 2ème dose est peu explicitée et peu documentée par les auteurs. Cependant, on ne sait pas si ce facteur de réduction est appliqué dans l'analyse principale puisque les auteurs indiquent que les deux stratégies ont permis d'administrer les deuxièmes doses dans les délais prévus.

Cette analyse ne renseigne pas sur la possibilité d'étendre les délais entre deux doses mais propose de nouvelles modalités de gestion de stock qui consiste à retenir moins de doses lors de la distribution précoce afin de vacciner plus de personnes le plus tôt possible, et qui plus est, pourrait accroître les avantages des vaccins. Ce modèle nécessite d'avoir des données prévisionnelles de réapprovisionnements hebdomadaires.

## Références

1. European Medicines Agency. Comirnaty concentrate for dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf)

2. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® (BNT162b2) dans la stratégie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-bnt162b2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-bnt162b2)

3. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Moderna dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-product-information_en.pdf)

4. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)

5. Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Note du 13 janvier 2021 relative à la vaccination en très haute priorité des personnes à très haut risque. Paris: COSV; 2021.

[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis\\_cosv\\_du\\_13\\_janvier\\_2020\\_vf.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_cosv_du_13_janvier_2020_vf.pdf)

6. Haute Autorité de Santé. Décision n° 2020.0308/AC/SEESP du 17 décembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de recommandations complétant la recommandation vaccinale « Stratégie de vaccination contre le SARSCov-2 - Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner ». Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3225548/fr/decision-n-2020-0308/ac/seesp-du-17-decembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-de-recommandations-completant-la-recommandation-vaccinale-strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225548/fr/decision-n-2020-0308/ac/seesp-du-17-decembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-de-recommandations-completant-la-recommandation-vaccinale-strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)

7. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: insights from linking epidemiological and genetic data [preprint]. medRxiv 2021.

<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>

8. World Health Organization. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. Interim guidance, 8 January 2021. Geneva: WHO; 2021.

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338484/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-BNT162b2-2021.1-eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338484/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1-eng.pdf)

9. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Avis de l'ANSM concernant la seconde dose du

vaccin Comirnaty Pfizer BioNtech. Saint-Denis: ANSM; 2021.

[https://ansm.sante.fr/content/download/189689/2483799/version/2/file/20210107\\_Avis\\_ANSM\\_Seconde\\_dose\\_vaccin\\_Comirnaty\\_2.pdf](https://ansm.sante.fr/content/download/189689/2483799/version/2/file/20210107_Avis_ANSM_Seconde_dose_vaccin_Comirnaty_2.pdf)

10. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 14 janvier 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/311481/2886668>

11. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Joint Committee on Vaccination and Immunisation: advice on priority groups for COVID-19 vaccination, 30 december 2020. Updated 6 january 2021. London: JCVI; 2021.

<https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2021-01/jcvi-advice-on-priority-groups-for-covid-19-vaccination-30-dec-2020.pdf>

12. Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), 12 janvier 2021. Ottawa: CCNI; 2021.

[https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2021-01/NACI%20COVID-19%20Stmt\\_Jan%2012%20Update%20Advance%20Copy\\_FR.pdf](https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2021-01/NACI%20COVID-19%20Stmt_Jan%2012%20Update%20Advance%20Copy_FR.pdf)

13. Institut national de santé publique du Québec. Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur la stratégie de vaccination contre la COVID-19 : report de la 2e dose en contexte de pénurie, 31 décembre 2020. Québec: INSPQ; 2020.

<https://www.inspq.qc.ca/publications/3098-strategie-vaccination-2e-dose-covid>

14. Robert Koch Institut. Beschluss der STIKO zur 1. aktualisierung der COVID-19-impfempfehlung. Systematischer review zur sicherheit und wirksamkeit. Epidemiol Bull 2021;(2):24-32.

15. Iacobucci G, Mahase E. Covid-19 vaccination: what's the evidence for

extending the dosing interval? BMJ 2021;372:n18.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n18>

16. U.S. Food and Drug Administration. FDA statement on following the authorized dosing schedules for COVID-19 vaccines [En ligne]. Silver Spring: FDA; 2021.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-following-authorized-dosing-schedules-covid-19-vaccines>

17. Siegrist CA. Vaccine immunology. Dans: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, ed. Plotkin's Vaccines. Seventh edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 16-34.e7.

18. Lederer K, Castaño D, Gómez Atria D, Oguin TH, Wang S, Manzoni TB, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines foster potent antigen-specific germinal center responses associated with neutralizing antibody generation. Immunity 2020;53(6):1281-95 e5.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.009>

19. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell 2021.

<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>

20. Sahin U, Muik A, Vogler I, Derhovanessian E, Kranz LM, Vormehr M, et al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans [preprint]. medRxiv 2020.

<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.12.09.20245175>

21. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. N Engl J Med 2020;383:2427-38.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>

22. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2020.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

23. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med 2020.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

24. Graham J. Modelling decay of population immunity with proposed second dose deferral strategy. medRxiv 2021.  
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249293>

25. Tuite AR, Zhu L, Fisman DN, Salomon JA. Alternative dose allocation strategies to increase benefits from constrained COVID-19 vaccine supply [letter]. Ann Intern Med 2021.  
<http://dx.doi.org/10.7326/m20-8137>

---

Ce document présente les points essentiels de la publication : Modification du schéma vaccinal contre le SARSCov-2 dans le nouveau contexte épidémique, méthode, 22 janvier 2021

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)