

Avis préliminaire sur la validation des doses de vaccin contre la COVID-19 reçues à l'étranger

18 août 2021 – Version 3.0 Modifications indiquées en jaune

Question du groupe sur l'acte vaccinal (GAV) au Comité sur l'immunisation du Québec

Contexte

Plusieurs voyageurs de retour au Québec ont reçu des vaccins contre la COVID-19 dans un autre pays, par exemple les États-Unis, la Chine, l'Inde. Les données relatives à ces vaccins doivent être saisies dans le Registre de vaccination du Québec. La question nous est posée sur la validité de la 2^e dose si elle a été donnée avec un intervalle plus court que l'intervalle minimal recommandé soit par le Protocole d'immunisation du Québec (PIQ) ou, dans le cas des vaccins qui ne sont pas disponibles au Québec, par le fabricant.

Au Québec, on considère une 2^e dose du vaccin Pfizer invalide si elle a été donnée moins de 19 jours après la 1^{re}, et pour le vaccin Moderna, moins de 21 jours. Dans certains pays comme les États-Unis, si l'intervalle minimal n'a pas été respecté, la 2^e dose d'un vaccin à ARN messenger est considérée valide et n'a pas à être redonnée.

Question au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

- 1- Les personnes qui ont reçu la 2^e dose d'un vaccin Pfizer ou Moderna ou encore AstraZeneca/Covishield selon un intervalle inférieur à l'intervalle minimal préconisé dans le PIQ doivent-elles recevoir une 3^e dose ou on considère cette dose valide si le calendrier vaccinal est en conformité avec les recommandations émises dans le pays où la vaccination a eu lieu?
- 2- Cette conduite peut-elle s'appliquer aux autres vaccins contre la COVID-19? Des doses additionnelles sont-elles requises pour ces autres vaccins non approuvés au Canada?

Réponse du Comité sur l'immunisation du Québec

L'objectif d'un calendrier de vaccination comportant deux doses de vaccin est de procurer une protection élevée et durable contre l'infection par le SRAS-CoV-2, la maladie et ses complications, tout en réduisant la contagiosité des infections non prévenues. Pour atteindre cet objectif, deux principes s'opposent : celui de raccourcir l'intervalle entre les deux doses pour minimiser la durée de la période de protection partielle conférée par la première dose et celui d'allonger l'intervalle pour augmenter l'intensité de la réponse immunitaire après la deuxième dose, ce qui peut améliorer le niveau de protection et, éventuellement, sa durée, un élément non négligeable dans un contexte de circulation de variants échappant à l'immunité conférée par les lignées ancestrales et les vaccins qui en sont dérivés. Une exception est le vaccin à vecteur viral de Johnson & Johnson qui est homologué pour un calendrier à une seule dose et pour lequel la question de l'intervalle ne se pose pas pour le moment.

Dans tous les essais cliniques de phase 3 destinés à homologuer des vaccins suivant un calendrier à 2 doses, des intervalles courts ont été planifiés pour accélérer l'atteinte d'une bonne protection, mais pas nécessairement atteindre la meilleure protection possible. Ainsi, les intervalles planifiés étaient respectivement de 21 jours pour le vaccin à ARN messager (ARNm) de Pfizer, de 28 jours pour le vaccin à ARNm de Moderna et de 4 à 8 semaines pour le vaccin à vecteur viral d'AstraZeneca(1). De faibles variations par rapport aux intervalles planifiés ont été observées lors de la réalisation des essais pour les 2 premiers vaccins(2,3). Suite à des problèmes logistiques, les intervalles dans les essais de phase 3 portant sur le vaccin d'AstraZeneca se sont étalés entre 3 et 28 semaines(4,5). Cette particularité a permis d'étudier l'effet d'une variation de la durée de l'intervalle sur l'immunogénicité et l'efficacité vaccinale. Les résultats des essais cliniques de phase 3 concernant l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 ont été présentés à partir d'intervalles minimaux de 19 jours pour le vaccin de Pfizer, de 21 jours pour celui de Moderna et de 21 jours pour le vaccin à vecteur viral d'AstraZeneca(1,5). Toutes les extrapolations vers des intervalles plus courts doivent donc reposer sur l'opinion d'experts.

De très nombreux termes sont utilisés pour parler des intervalles minimaux : intervalle minimal observé, intervalle minimal autorisé, intervalle minimal valide ou intervalle minimal recommandé. Il n'existe pas de consensus au niveau international quant à l'intervalle minimal en dessous duquel une deuxième dose de vaccin ne serait pas suffisante pour procurer une protection acceptable, ce qui entraînerait une recommandation pour une troisième dose. Par ailleurs, nous ne disposons que de peu de données quant à l'effet d'une troisième dose de vaccin. Une analogie est l'expérience de la vaccination avec une ou deux doses de personnes ayant fait une infection préalable avec le SRAS-CoV-2. Dans les études recensées, les intervalles entre la maladie et la première dose étaient en général de 3 à 6 mois tandis que les 2 doses de vaccins étaient données avec l'intervalle recommandé(6–12). Les résultats de ces études sont rassurants quant à la réactogénicité et l'innocuité d'une forte stimulation immunitaire. Par contre, les résultats concernant la réponse immunitaire ne sont pas nécessairement extrapolables vu les différences fondamentales qui existent entre une infection et une vaccination avec en plus, une différence dans le moment des stimulations.

D'après les données fournies par le Registre de vaccination du Québec, il apparaît que de nombreux Québécois sont revenus des États-Unis après avoir été vaccinés avec deux doses de vaccin données selon un intervalle très court. D'autres sont revenus de pays où des vaccins sont autorisés avec des intervalles plus courts que ceux recommandés au Canada. Enfin, il existe de rares cas de non-observance des intervalles pour des vaccins administrés au Québec. D'un point de vue populationnel, la présence d'une petite minorité de personnes qui pourrait être moins bien protégée avec deux doses ne remettrait pas en question l'immunité collective de la population québécoise. D'un point de vue individuel, il est probable que des intervalles très courts puissent être moins immunogènes et moins efficaces, surtout dans un contexte de la circulation de variants « résistants ». D'un point de vue administratif, les autorisations de voyages internationaux sont du ressort de chaque pays qui accueille les voyageurs et pour le Canada les directives à cet égard sont émises par le gouvernement fédéral.

Actuellement, toutes les doses de vaccin administrées sont consignées dans le Registre québécois de vaccination avec pour chaque dose, une inscription du type de vaccin, de la date et du lieu où s'est faite la vaccination. Pour les vaccins hors pays, le lieu de vaccination est normalisé (c'est-à-dire « Pays États-Unis » ou « Pays France ») et tous les pays ont été versés dans le système d'enregistrement pour qu'il y ait uniformité. Une question qui se pose est celle de la validité de chaque dose administrée sachant qu'une dose non valide doit être normalement reprise. La validité des doses est établie en appliquant les intervalles minimaux propres à chaque vaccin. Si la dose est considérée invalide, une dose additionnelle est alors prévue automatiquement en respectant l'intervalle minimal à partir de la dose invalide. Si le type de vaccin est inconnu, c'est l'intervalle le plus long qui sera appliqué.

Intervalles minimaux pour les vaccins contre la COVID-19 autorisés par Santé Canada

Les personnes qui auraient reçu deux doses de vaccins à ARNm en deçà de l'intervalle minimal recommandé par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), soit 19 jours pour le vaccin de Pfizer et 21 jours pour le vaccin de Moderna, devraient être considérées comme partiellement protégées et invitées à recevoir une troisième dose. Il conviendrait de s'en tenir à l'intervalle recommandé au Québec (4 semaines ou plus actuellement) en ce qui concerne le délai entre l'administration d'une deuxième et d'une troisième dose de vaccin. En ce qui concerne le choix du produit à donner pour une troisième dose, c'est un vaccin à ARNm, si possible le même que les deux premiers, qui devrait être administré pour ces personnes. À noter que le vaccin Takeda utilisé au Japon est l'équivalent du vaccin de Moderna et les mêmes recommandations pourraient être utilisées pour ces deux vaccins.

Les personnes qui auraient reçu deux doses du vaccin d'AstraZeneca en deçà de l'intervalle minimal rapporté dans les essais randomisés, soit 21 jours, devraient être considérées comme partiellement protégées et invitées à recevoir une troisième dose. Il conviendrait de s'en tenir à l'intervalle recommandé (8 semaines ou plus actuellement) en ce qui concerne le délai entre l'administration d'une deuxième et d'une troisième dose de vaccin. En ce qui concerne le choix du produit à donner pour une troisième dose, c'est un vaccin à ARNm qui devrait être privilégié pour éviter le problème d'interférence avec le vecteur viral lors d'immunisation répétée(13), étant donné la plus grande sécurité des vaccins à ARNm et les données émergentes sur la bonne réponse immunitaire et efficacité terrain avec un calendrier mixte(14-18).

Intervalles minimaux et doses additionnelles pour les vaccins contre la COVID-19 non autorisés par Santé Canada

En date du 18 août 2021, quatre vaccins contre la COVID-19 ont été autorisés par Santé Canada (Pfizer, Moderna, AstraZeneca/Covishield, Johnson & Johnson). De nombreux autres vaccins sont autorisés hors du Canada et leur efficacité varie. Par exemple, les vaccins entiers inactivés pourraient avoir une efficacité moindre que ceux à ARNm ou à vecteur viral, particulièrement contre certains variants(19-21). Les vaccins NVX-CoV2373 de Novavax et Sputnik V (Gam-COVID-Vac) ont quant à eux montré un bon niveau de protection dans les études cliniques(22,23). Cependant, moins de données d'immunogénicité et d'efficacité sont disponibles pour l'ensemble des vaccins non autorisés au Canada.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a approuvé certains vaccins non autorisés au Canada à la suite d'une évaluation de leur qualité, de leur innocuité, de leur efficacité et en fonction de critères préétablis(24). D'autres vaccins sont en cours d'évaluation par l'OMS, mais certains n'ont pas été soumis pour examen.

L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) a récemment émis des recommandations pour optimiser la protection individuelle des personnes ayant reçu des vaccins non autorisés au Canada et qui vont vivre au pays, par exemple, pour travailler ou étudier(25). Les recommandations de l'ASPC poursuivent trois buts, soit d'offrir une protection optimale contre la COVID-19 aux personnes visées, de limiter les manifestations cliniques inhabituelles (MCI) des vaccins en limitant le nombre de doses additionnelles offertes, et de proposer une approche facile à mettre en œuvre. L'ASPC recommande une dose additionnelle de vaccin à ARNm pour ceux ayant reçu une ou deux doses d'un vaccin non autorisé au Canada. Un intervalle de 4 semaines ou plus entre la dernière dose de vaccin reçue à l'étranger et la dose additionnelle de vaccin à ARNm est recommandé. Aucune dose additionnelle n'est prévue pour les personnes ayant déjà reçu 3 doses d'un vaccin non autorisé au Canada.

Le CIQ considère souhaitable, à des fins d'harmonisation et au vu de la pertinence des objectifs de l'ASPC, d'utiliser les mêmes critères que ceux proposés par l'ASPC pour améliorer la protection individuelle des personnes ayant reçu une ou deux doses d'un vaccin contre la COVID-19 non autorisé au Canada et prévoyant vivre au Québec, soit de recommander une dose additionnelle d'un vaccin à ARNm. Il n'apparaît pas nécessaire à l'heure actuelle de donner une série complète de deux doses de vaccin à ARNm aux personnes ayant reçu des vaccins non autorisés au Canada. Bien que peu de données soient disponibles et que cet élément soit basé sur une opinion d'experts, la ou les doses reçues (*priming*) permettront vraisemblablement une réponse immunologique robuste suite à l'administration de la dose de vaccin à ARNm et cette stratégie évitera les manifestations cliniques inhabituelles qui pourraient rarement survenir après une 2^e dose de vaccin à ARNm (ex. myocardite). Le CIQ considère toutefois qu'une personne ayant reçu trois doses d'un vaccin non autorisé au Canada devrait également se voir offrir une dose additionnelle de vaccin à ARNm afin d'optimiser sa protection. C'est principalement pour les vaccins entiers inactivés que des schémas à trois doses sont parfois prévus et peu de données sont disponibles sur le degré d'efficacité d'un tel calendrier.

Dans toutes les situations, la dose additionnelle de vaccin à ARNm pourrait être offerte 4 semaines ou plus après la dernière dose reçue. Cette dose pourrait cependant être considérée valide si elle a été administrée 21 jours ou plus après la dernière dose reçue.

Il y a peu de données sur l'impact d'une infection antérieure sur l'immunogénicité ou l'efficacité des vaccins non autorisés au Canada. Une des seules études disponibles suggère que, contrairement aux vaccins à ARNm, deux doses du vaccin entier inactivé Sinovac seraient nécessaires chez les personnes infectées par le SRAS-CoV-2 antérieurement(26). Pour cette raison et à des fins de conformité avec les recommandations de l'ASPC, une infection antérieure ne devrait pas modifier les recommandations vaccinales d'une personne ayant reçu des vaccins non autorisés au Canada.

Finalement, en cohérence avec un avis du CIQ sur la vaccination des personnes immunodéprimées(27), une dose supplémentaire de vaccin à ARNm pourrait être offerte aux personnes immunodéprimées, 4 semaines ou plus après la dernière dose reçue. Ces personnes immunodéprimées ayant reçu un ou des vaccins non autorisés au Canada se verraient donc offrir un total de deux doses de vaccin à ARNm.

Pour les personnes dont on ne connaît pas le nom générique ou commercial du vaccin, elles devraient recevoir une série complète de deux doses de vaccin à ARNm, débutant 4 semaines ou plus après la dernière dose de type inconnu administrée.

Pour terminer, il faut souligner que les critères de protection et de validation des doses qui seraient utilisés au Québec pourraient ne pas s'appliquer pour les voyages internationaux ou pour certaines recommandations de nature administrative. Pour les visiteurs entrant au Canada, ce sont les critères adoptés par le gouvernement fédéral qui s'appliquent. Cet avis est préliminaire et sera modulé en fonction des données qui deviendront disponibles sur les différents vaccins contre la COVID-19 utilisés au Canada et à l'étranger.

Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19: Agence de la santé publique du Canada - Gouvernement du Canada; mise à jour 22 juillet 2021 [Internet]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/recommandations-utilisation-vaccins-covid-19.html>
2. 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;383(27):2603-15.
3. 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*. 2021;384(5):403-16.
4. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
5. World Health Organization. Who summary of product characteristics. COVID-19 Vaccine AstraZeneca [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur : <https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/smpc-azd1222-en.pdf>
6. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1372-4.
7. Callegaro A, Borleri D, Farina C, Napolitano G, Valenti D, Rizzi M, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccination is extremely vivacious in subjects with previous SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2021;93(7):4612-5.
8. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals after mRNA vaccination. *Sci Immunol*. 2021;6(58):eabi6950.
9. Samanovic MI, Cornelius AR, Gray-Gaillard SL, Allen JR, Karmacharya T, Wilson JP, et al. Robust immune responses after one dose of BNT162b2 mRNA vaccine dose in SARS-CoV-2 experienced individuals [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 févr [cité 18 août 2021]. Disponible sur : <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.07.21251311>
10. Mazzoni A, Di Lauria N, Maggi L, Salvati L, Vanni A, Capone M, et al. First-dose mRNA vaccination is sufficient to reactivate immunological memory to SARS-CoV-2 in subjects who have recovered from COVID-19. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(12):e149150.
11. Camara C, Lozano-Ojalvo D, Lopez-Granados E, Paz-Artal E, Pion M, Correa-Rocha R, et al. Differential effects of the second SARS-CoV-2 mRNA vaccine dose on T cell immunity in naïve and COVID-19 recovered individuals [Internet]. *Immunology*; 2021. Disponible sur : <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.22.436441>
12. Levi R, Azzolini E, Pozzi C, Ubaldi L, Lagioia M, Mantovani A, et al. One dose of SARS-CoV-2 vaccine exponentially increases antibodies in individuals who have recovered from symptomatic COVID-19. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(12):e149154.
13. Bar-Zeev N, Inglesby T. COVID-19 vaccines: early success and remaining challenges. *The Lancet*. 2020;396(10255):868-9.

14. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Ramos GM, et al. Humoral and cellular immune response against SARS-CoV-2 variants following heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. Disponible sur : <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.06.01.21258172>
15. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thibeault C, Kasper S, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. Disponible sur : <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.19.21257334>
16. Gram MA, Nielsen J, Schelde AB, Nielsen KF, Moustsen-Helms IR, Bjørkholt Sørensen AK, et al. Vaccine effectiveness when combining the ChAdOx1 vaccine as the first dose with an mRNA COVID-19 vaccine as the second dose [Internet]. *Epidemiology*; 2021. Disponible sur : <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.07.26.21261130>
17. Groß R, Zaroni M, Seidel A, Conzelmann C, Gilg A, Kravek D, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. Disponible sur : <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.30.21257971>
18. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez Olmeda MT, Castaño L, Jesús Bertrán M, García-Pérez J, et al. Reactogenicity and Immunogenicity of BNT162b2 in Subjects Having Received a First Dose of ChAdOx1s: Initial Results of a Randomised, Adaptive, Phase 2 Trial (CombiVacS). *SSRN Journal* [Internet]. 2021; Disponible sur : <https://www.ssrn.com/abstract=3854768>
19. Alhinai ZA, Elsidig N. Countries with similar COVID-19 vaccination rates yet divergent outcomes: are all vaccines created equal? *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;110:258-60.
20. Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021;39(32):4423-8.
21. Harder T, Koch J, Vygen-Bonnet S, Külper-Schiek W, Pilic A, Reda S, et al. Efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection: interim results of a living systematic review, 1 January to 14 May 2021. *Eurosurveillance* [Internet]. 15 juill 2021;26(28). Disponible sur : <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.28.2100563>
22. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine Against the B.1.1.7 Variant [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. Disponible sur : <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.13.21256639>
23. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021;397(10275):671-81.
24. World Health Organization. Regulation and Prequalification [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur : <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eu/covid-19>
25. Agence de la santé publique du Canada. COVID-19 : Recommandations pour les personnes vaccinées avec des vaccins non autorisés par Santé Canada pour ceux qui restent au Canada pour vivre, travailler ou étudier [Internet]. 2021. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/document-orientation/recommandations-personnes-vaccinees-avec-vaccins-non-autorises-par-sante-canada-restent-canada-vivre-travailler-etudier.html>

26. Muenza NA, García-Salum T, Pardo-Roa C, Serrano EF, Levican J, Avendaño MJ, et al. Long-lasting neutralizing antibody responses in SARS-CoV-2 seropositive individuals are robustly boosted by immunization with the CoronaVac and BNT162b2 vaccines [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. Disponible sur : <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.17.21257197>
27. Comité sur l'immunisation du Québec. Avis du Comité sur l'immunisation du Québec portant sur la pertinence d'une troisième dose de vaccin contre la COVID-19 pour les personnes ayant une immunodépression (à paraître). 2021.

Validation des doses de vaccin contre la COVID-19 reçues à l'étranger

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec

RÉDACTEUR

Philippe De Wals
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

COLLABORATEURS

Ngoc Yen-Giang Bui
Nicholas Brousseau
Chantal Sauvageau
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

MISE EN PAGE

Marie-France Richard
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec (2021)

N° de publication : 3164