

Stratégie de vaccination contre la COVID-19 : report de la 2^e dose en contexte de pénurie

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

18 décembre 2020, version 1.0

Contexte

Le nombre de cas, d'hospitalisations et de décès dus à la COVID-19 est en croissance au Québec depuis le mois d'août 2020. En plus des souffrances vécues par les personnes touchées et leurs proches, la prise en charge des malades et de leurs contacts impose un fardeau considérable aux travailleurs de la santé, qui sont fréquemment infectés, et cela constitue une menace pour l'intégrité de notre système de santé. L'évolution de l'épidémie au cours des prochains mois dépendra de l'observance par la population des recommandations à minimiser les contacts, à maintenir la distanciation physique, à porter le masque et à se laver les mains. Elle dépendra aussi des mesures générales décrétées par le gouvernement. À moins d'une amélioration marquée de l'observance de la population ou de mesures générales beaucoup plus strictes, on ne peut espérer une décroissance rapide du nombre hebdomadaire de nouvelles hospitalisations et de nouveaux décès sans vaccination. À court terme, l'impact de la vaccination dépendra des groupes ciblés, de la couverture vaccinale obtenue dans ces groupes et de l'efficacité du vaccin.

Contribution de chacun des groupes prioritaires au fardeau causé par la COVID-19

Le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a identifié un ordre de priorisation des groupes à vacciner (1). La contribution au nombre de cas, d'hospitalisations, d'admissions aux unités de soins intensifs (USI) et de décès entre le 1^{er} septembre et le 6 décembre 2020 varie beaucoup au sein des six premiers groupes prioritaires (tableau 1). Les personnes vivant en CHSLD ont la plus grande proportion de décès (39,5 %), les personnes âgées de 70 à 79 ans vivant dans la communauté ont le plus fort pourcentage d'admission en USI (26,7 %), le pourcentage de toutes les hospitalisations est élevé pour les résidents des résidences privées pour aînés (RPA) (21,6 %), les personnes de ≥ 80 ans (19,4 %) et celles de 70 à 79 ans (17,9 %) vivant dans la communauté. Les travailleurs de la santé constituent 11,8 % des cas de COVID-19 du Québec, alors qu'ils ne représentent qu'environ 3-4 % de la population totale. Ensemble, les personnes vivant en CHSLD, en RPA, les travailleurs de la santé et les personnes de ≥ 70 ans dans la communauté ont contribué à 24,8 % des cas, 65,3 % des hospitalisations, 54,5 % des admissions aux USI et 92,3 % des décès au Québec. Une vaccination rapide de l'ensemble de ces groupes permettrait de réduire de manière substantielle le fardeau de la COVID-19, surtout des cas sévères (hospitalisations et décès). Il est à noter que l'inclusion des personnes qui résident dans des régions isolées et éloignées est justifiée par un risque d'éclosion pouvant avoir de graves conséquences dans ces milieux qui comportent une proportion élevée de personnes ayant des maladies chroniques les rendant vulnérables, la difficulté d'appliquer des mesures d'isolement pour les personnes infectées et un accès réduit à des services de santé spécialisés.

Tableau 1 **Ordre de priorisation pour la vaccination contre la COVID-19 au Québec et pourcentage de tous les cas, hospitalisations, admissions aux unités de soins intensifs (USI) et décès entre le 1^{er} septembre et le 6 décembre 2020 selon le groupe**

Rang	Groupes	Nombre estimé	Nombre cumulatif	Cas N = 90 575 % (n)	Hospitalisations N = 4 460 % (n)	USI N = 724 % (n)	Décès N = 1 482 % (n)
1	Résidents en CHSLD	40 000	40 000	2,8 % (2 507)	3,9 % (174)	2,9 % (21)	39,5 % (585)
2	Travailleurs du réseau de la santé	325 000	365 000	11,8 % (10 695)	2,5 % (110)	2,9 % (21)	0,9 % (13)
3	Personnes vivant en RPA	136 000	501 000	3,7 % (3 307)	21,6 % (961)	7,9 % (57)	24,9 % (369)
4	Résidents communautés isolées et éloignées	46 000	547 000	ND	ND	ND	ND
5	Personnes âgées de ≥ 80 ans dans la communauté	418 000	965 000	2,8 % (2 547)	19,4 % (864)	14,1 % (102)	16,5 % (244)
6	Personnes âgées de 70-79 ans dans la communauté	768 000	1 733 000	3,7 % (3 375)	17,9 % (798)	26,7 % (193)	10,5 % (156)
	Total groupes 1 à 6	1 733 000		24,8 %	67,5 %	54,5 %	92,3 %

Source : Extraction de la banque de données Trajectoire de santé publique (TSP, MSSS) le 6 décembre 2020. ND = non disponible.

Calendrier vaccinal et approvisionnement prévisible en vaccin

Le premier vaccin ARNm BNT162b2 de Pfizer-BioNTech a été autorisé au Canada selon un calendrier à deux doses espacées d'un minimum de 21 jours (2) et le vaccin ARNm-1273 de Moderna pourrait être bientôt autorisé selon un calendrier à deux doses espacées d'un minimum de 28 jours.

En supposant une couverture vaccinale à 85 % dans les groupes cités plus haut, il faudrait disposer d'environ 3 millions de doses de vaccins pour vacciner ces six premiers groupes prioritaires pour espérer avoir un impact important sur les décès, les admissions aux USI et les hospitalisations tout en protégeant les travailleurs de la santé. L'impact épidémiologique réel à court terme sera beaucoup plus faible à cause du contexte de pénurie de vaccins et d'une arrivée des doses qui sera très graduelle. Le nombre de doses qui seront livrées au Québec d'ici au 31 mars 2021 est inconnu, mais il sera nettement inférieur à 3 millions de doses. Il pourrait vraisemblablement se situer autour de 1,3 million de doses. Ce nombre permettrait de vacciner 650 000 personnes avec 2 doses, soit celles visées dans les quatre premiers groupes, mais très peu des personnes âgées de 70 ans et plus vivant dans la communauté qui ont contribué à 27 % des décès, 40,8 % des admissions aux USI et 37,3 % des hospitalisations du 1^{er} septembre au 6 décembre 2020.

En période de pénurie, on pourrait maximiser l'impact sanitaire des doses disponibles en utilisant une stratégie où on administrerait une 1^{re} dose de vaccin à toutes les personnes appartenant aux six premiers groupes prioritaires avant de commencer à leur administrer la 2^e dose.

Efficacité du vaccin après 1 et 2 doses

Il n'existe pas de corrélat immunologique de la protection chez l'humain, mais des études expérimentales chez le macaque avec le vaccin BNT162b2 ont mis en évidence une protection associée à de faibles niveaux d'anticorps neutralisants dans le sérum (3).

Le calendrier utilisant 2 doses de vaccin BNT162b2 a démontré une efficacité à court terme de 95 %, mesurée durant la période débutant le 7^e jour après l'administration de la deuxième dose et avec un suivi d'environ 2 mois en moyenne après cette date (4,5). Cependant, l'essai clinique qui a démontré cette très grande efficacité a aussi montré que le vaccin offrait une très bonne protection avec la 1^{re} dose, cette protection apparaissant vers le 12^e jour et perdurant au moins jusqu'à l'administration de la deuxième dose et jusqu'à la période d'une semaine qui est d'habitude nécessaire à l'effet de rappel.

Les données de l'essai clinique présentées dans la figure 3 de l'article publié dans le New England Journal of Medicine montrent que l'incidence de la COVID-19 dans le groupe vacciné est semblable à celle du groupe placebo durant les 10-12 premiers jours, mais qu'à partir de là, le groupe vacciné a une incidence qui diverge abruptement et qui reste stable par la suite (4). Après la 1^{re} dose et avant la 2^e dose, 39 cas sont survenus dans le groupe vacciné et 82 dans le groupe placebo, pour une efficacité de 52 %. Cette valeur sous-estime grandement la protection conférée par la première dose, puisqu'elle inclut les premiers jours suivants la première dose où aucune efficacité n'est attendue, le temps que la réponse immunitaire s'active. Le manufacturier a aussi publié dans les documents soumis à la FDA américaine le nombre de cas cumulés jusqu'au jour 7 et 14 après la 1^{re} dose pour chacun des groupes (5). À partir de ces chiffres, on peut calculer l'efficacité vaccinale en excluant les cas survenus avant le jour 7 (21 vaccinés et 25 placebos) ou avant le jour 14 (37 vaccinés et 55 placebos), périodes durant lesquelles l'immunité vaccinale suivant la 1^{re} dose n'était pas encore pleinement activée (tableau 2).

Tableau 2 Efficacité vaccinale d'une ou de deux doses selon la période d'observation après la dose

Période d'observation	Vaccin N = 21 669 Cas	Placebo N = 21 686 Cas	Efficacité vaccinale	IC 95 %
Après la dose 1				
Entre la dose 1 et la dose 2	39	82	52,4 %	30 %-68 %
7 jours après dose 1 à dose 2 (moins les cas survenus avant le jour 7)	18 (21)	57 (25)	68,3 %	46 %-81 %
14 jours après dose 1 à dose 2 (moins les cas survenus avant le jour 14)	2 (37)	27 (55)	92,3 %	69-98 %
Après la dose 2				
Entre dose 2 et 7 jours après dose 2	2	21	90,5 %	61-99 %
À partir de 7 jours après la 2 ^e dose (analyse principale de l'étude)	9	172	94,8 %	90-98 %

Lorsqu'on exclut les cas survenus dans les 14 jours suivant la 1^{re} dose, l'efficacité vaccinale est de 92,3 %, ce qui est équivalent à l'efficacité mesurée de 90,5 % au cours des 7 jours suivant la 2^e dose et de 95 % pour tout le suivi plus de 7 jours après la 2^e dose. Les intervalles de confiance à 95 % de l'efficacité vaccinale entre le jour 14 après la 1^{re} dose et la 2^e dose vont de 69 % à 98 %, ce qui suggère une protection élevée (69 %) d'une seule dose durant cette période d'observation même dans le scénario le plus pessimiste.

Par ailleurs, l'étude de phase III du vaccin m-RNA 1273 de Moderna a aussi démontré une excellente efficacité après une seule dose. Dans les documents soumis par Moderna au FDA pour l'homologation de leur vaccin aux États-Unis, figurent des informations sur l'efficacité vaccinale après une ou deux doses de vaccin (6). Dans l'analyse intérimaire de l'essai de Phase 3 P301, l'efficacité du vaccin à prévenir la COVID-19 dans la période débutant 14 jours après l'administration de la 2^e dose était de 94,5 % (IC 95 % : 86,5 % à 97,8 %) et l'efficacité était de 100 % contre les maladies définies comme graves : aucun cas dans le groupe expérimental contre 11 cas dans le groupe de contrôle. L'examen de la fréquence cumulée des cas de COVID-19 dans le groupe expérimental et de contrôle met en évidence une divergence qui débute le 13^e jour après la randomisation et qui se poursuit de manière monotone par la suite. L'efficacité du vaccin chez les participants n'ayant reçu qu'une seule dose de vaccin était de 50,8 % (IC 95 % : -53,6 % à 86,6 %) durant les 14 premiers jours et de 92,1 % (IC 95 % : 68,8 % à 99,1 %) par la suite. Dans le groupe expérimental, 2 cas classés comme graves sur la base d'une désaturation de la concentration en oxygène dans le sang, mais sans autre complication ont été dénombrés contre 4 dans le groupe de contrôle. Dans une autre analyse, les participants qui étaient séronégatifs lors de l'administration de la première dose ont reçu un test de dépistage par PCR lors de l'administration de la deuxième dose. Dans le groupe expérimental, une infection par le SRAS-CoV-2 a été documentée chez 14 des 14 134 participants contre 38 sur 14 073 dans le groupe de contrôle. Ce résultat suggère qu'une dose de vaccin diminue de 63 % le risque d'infection 4 semaines après son administration. Toutes ces données indiquent une bonne efficacité à court terme d'une seule dose de mRNA-1273 pour prévenir tant l'infection que la maladie.

Ces résultats qui démontrent une très bonne efficacité de la 1^{re} dose de vaccin ne sont pas surprenants. Pour plusieurs des vaccins avec un calendrier à plus d'une dose, c'est la 1^{re} dose qui fournit de loin la plus grande part de la protection. Ce phénomène a été démontré pour les vaccins contre la coqueluche, la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle, le pneumocoque et l'hépatite A (7-12). Les doses additionnelles servent surtout à assurer la protection à long terme.

La durée de l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 de Pfizer et Moderna n'est pas connue ni pour 1 ni pour 2 doses puisque les participants aux essais cliniques de phase III ont été suivis pendant un maximum de quatre mois. Même si les études se poursuivent, il ne sera pas possible de documenter l'efficacité de la seule première dose sur plusieurs mois, car la plupart des participants ont reçu une deuxième dose entre 19 et 42 jours après la première. Par contre, il sera possible de documenter l'efficacité à moyen terme d'un calendrier comportant 2 doses espacées de 21 jours ou 28 jours tel que recommandé par les fabricants. Il est possible que la protection conférée par une seule dose diminue graduellement et plus vite qu'avec 2 doses. Il est cependant peu probable que la protection conférée par une première dose se termine brusquement et rapidement.

S'il y a une incertitude sur la durée de l'efficacité d'une seule dose de vaccin, il existe une vraie certitude : tant que les individus ne sont pas vaccinés, ils demeurent à risque de contracter la COVID-19 et de développer des complications. Avec l'incidence de la COVID-19 qui restera élevée dans les premiers mois de 2021, l'absence de vaccination des personnes âgées de 70 ans et plus vivant en communauté entraînera des centaines d'hospitalisations et de décès par la COVID-19.

Vu la situation épidémiologique qui prévaut actuellement au Québec et l'efficacité d'une seule dose de vaccin, la stratégie qui devrait prévenir le plus grand nombre de cas serait d'offrir le plus rapidement possible une 1^{re} 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 manufacturiers. La 2^e dose serait offerte en fonction de la disponibilité des vaccins et selon la durée observée de l'efficacité de la 1^{re} dose. 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^{re} dose dans certains groupes ou, au contraire, de conforter une position attentiste pour une deuxième dose.

Cette stratégie pose également la question de l'interchangeabilité entre les vaccins. Les vaccins de Pfizer et de Moderna comportent tous les deux un ARN messenger qui encode la protéine spiculaire qui va générer ultimement une réponse immunitaire. Même si les deux produits diffèrent dans leur composition et dans la séquence génétique exacte de l'ARNm, il est probable qu'un effet de rappel survienne dans un calendrier mixte utilisant ces deux vaccins. Il pourrait en être de même pour un calendrier mixte comportant deux produits utilisant des plateformes technologiques différentes, mais qui visent à produire des anticorps contre la protéine spiculaire S. Un suivi des données scientifiques sur l'interchangeabilité des vaccins COVID-19 sera nécessaire pour s'assurer de fournir une protection optimale aux vaccinés.

Objectifs de la stratégie de vaccination contre la COVID-19 et aspects éthiques

Les objectifs du programme de vaccination contre la COVID-19 qui débute sont les suivants :

- 1) Protéger les personnes les plus vulnérables et prévenir les maladies graves et les décès;
- 2) Prévenir la maladie et l'absentéisme chez les travailleurs de la santé pour assurer un bon fonctionnement des services et soins de santé.

Ces objectifs énoncés dans l'avis du CIQ sur les groupes prioritaires pour la vaccination (1) s'appuient sur les valeurs de bienfaisance, d'égalité, de justice, d'équité et de réciprocité. Bien que l'homologation du vaccin se soit faite sur la base d'un calendrier à deux doses rapprochées, une seule dose de vaccin COVID-19 à ARNm a démontré une protection très élevée à court terme. Dans le contexte épidémiologique actuel où tout retard à vacciner certains groupes très vulnérables entraîne un grand risque de maladie grave ou mortelle, une stratégie qui offrira une 1^{re} dose de vaccin à deux fois plus de personnes très vulnérables paraît essentielle en vertu des objectifs et des valeurs éthiques poursuivis par le Programme d'immunisation contre la COVID-19 au Québec.

Conformité des programmes

Les comités techniques sur la vaccination à travers le monde recommandent d'administrer 2 doses du vaccin contre la COVID-19 à 21 jours d'intervalle puisque c'est cet intervalle qui a été étudié dans une étude de Phase III. Au Canada, le Comité national sur l'immunisation recommande d'administrer 2 doses du vaccin ARNm BNT162b2 de Pfizer-BioNTech (2) avec un intervalle de 21 ou 28 jours entre les 2 doses. Cet intervalle doit être au minimum de 19 jours, mais aucun intervalle maximal n'est mentionné dans le but de laisser aux provinces et territoires un maximum de latitude dans l'implantation de leur programme en fonction des contraintes opérationnelles relatives aux services de vaccination et aux approvisionnements en vaccins. La recommandation qui est faite plus bas est donc conforme à l'esprit de la recommandation du CCNI.

Recommandation pour le Programme d'immunisation contre la COVID-19 au Québec

Le Comité sur l'immunisation du Québec recommande donc que la stratégie de vaccination contre la COVID-19 au Québec en contexte de pénurie et de circulation du virus à un niveau élevé soit d'offrir une 1^{re} dose de vaccin au plus grand nombre de personnes appartenant aux six premiers groupes prioritaires. Lorsque toutes ces personnes auront eu l'occasion de recevoir leur 1^{re} dose, on pourra alors entreprendre d'offrir la 2^e dose si les études d'efficacité montrent un déclin de la protection après la première dose. Si ces études montrent au contraire une protection élevée et durable, cette 2^e dose devrait être reportée à plus tard pour permettre la vaccination des autres groupes de la population.

Le Comité sur l'immunisation du Québec recommande aussi que soit menée une surveillance étroite, en temps quasi réel et continue de l'efficacité du vaccin tout au long de l'année 2021 pour permettre de faire rapidement et si besoin les ajustements à la stratégie de vaccination préconisée ici.

Références

1. Comité sur l'immunisation du Québec. Avis préliminaire sur les groupes prioritaires pour la vaccination contre la COVID-19 au Québec. Institut national de santé publique du Québec. Novembre 2020. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3085-groupes-prioritaires-vaccination-covid19.pdf>
2. Comité consultatif national en immunisation. Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19. Agence de santé publique du Canada, 12 décembre 2020. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-cdni/recommandations-utilisation-vaccins-covid-19.html>
3. McMahan, K, Yu J, Mercado NB et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 4 Dec 2020. Disponible à : <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03041-6>
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10. Online ahead of print.
5. Pfizer-BioNtech COVID-19 vaccine (BNT162,PF-07302048). Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Briefing Document. 10 December 2020. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/144246/download>
6. Moderna COVID-19 vaccine. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Briefing Document. 17 December 2020. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/144434/download>
7. Tiwari TS, Baughman AL, Clark TA. First pertussis vaccine dose and prevention of infant mortality. *Pediatrics.* 2015 Jun;135(6):990-9.
8. Uzicanin A, Zimmerman L. Field effectiveness of live attenuated measles containing vaccines: a review of published literature. *J Infect Dis.* 2011; 204(Suppl 1):S133-48.
9. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, et al. Vaccines for measles, mumps, rubella and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 20;4(4):CD004407.
10. Perella D, Wang C, Civen R, et al. Varicella vaccine effectiveness in preventing community transmission in the 2-dose era. *Pediatrics.* 2016 Apr;137(4):e20152802.
11. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet.* 2006;368:1495-1502
12. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med.* 1992 Aug;327(7):453-7.

Stratégie de vaccination contre la COVID-19 : report de la 2^e dose en contexte de pénurie

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec

RÉDACTEURS

Gaston De Serres

Philippe De Wals

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

MISE EN PAGE

Marie-France Richard, agente administrative

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

© Gouvernement du Québec (2020)

N° de publication : 3098