

Covid: doubler le nombre de vaccinés en donnant des demi-doses

BERNARD HIRSCHTEL

Rev Med Suisse 2021; 17: 363-5

L'efficacité des vaccins Covid, selon les autorités de surveillance, dépend de l'administration de deux doses consécutives de 30 µg (vaccin Pfizer) ou 100 µg (vaccin Moderna). Par analyse de résultats publiés, cet article démontre qu'une dose diminuée des deux vaccins serait également efficace. Vu l'urgence sanitaire et les échecs de prévention en Europe, il apparaît donc raisonnable de combattre la pénurie des vaccins en divisant les doses par deux et ainsi de doubler le nombre de vaccinés.

C'était, il y a quelques semaines encore, une excellente stratégie: on s'accommode, cahin-caha, de confinements partiels tout en vaccinant au maximum. Puis en mars, après levée du confinement, le virus résurgent se cassera les dents sur une population largement immune et le navire sanitaire suisse voguera enfin sur les eaux calmes d'un printemps ensoleillé.

Seulement voilà: il n'y a pas assez de vaccins. Même les quantités modestes prévues ne sont pas livrées ou livrées avec retard. Les projections sont révisées à la baisse; les centres de vaccination, à peine ouverts, fermés.

Que faire? On cherche des coupables: la Confédération par exemple, qui aurait dû acheter davantage l'automne passée, si nécessaire en mettant le prix pour s'assurer d'une livraison prioritaire; AstraZeneca qui aurait trop donné aux Anglais et pas assez aux Allemands; Pfizer et Moderna suspectés de retenir des livraisons... Mais ce genre de controverse ne produit aucune dose supplémentaire. Des vaccins livrés prioritairement à un pays particulier auraient manqué ailleurs; la pénurie est mondiale. Il est possible d'augmenter la production, mais pas tout de suite, même avec la meilleure volonté du monde.

Il y aurait cependant un moyen de doubler le nombre de vaccinés immédiatement: diminuer les doses. Ainsi, avec un flacon prévu pour 10 personnes on pourrait en immuniser 20. Ci-dessous, nous allons expliquer pourquoi c'est une proposition raisonnable, soutenue par des données de

très bonne qualité et déjà appliquée à large échelle dans une situation d'urgence sanitaire passée.

Commençons par le Brésil: entre 2016 et 2018, ce pays dut faire face à une résurgence de cas de fièvre jaune. Les stocks de vaccin disponibles insuffisants poussèrent le pays à vacciner quelques millions de personnes avec une dose diluée par 5.¹ Les Brésiliens s'appuyèrent sur une étude menée sur des volontaires vaccinés par la dose habituelle ou la dose réduite. Résultat: la dose réduite produisit une réponse immunologique suggérant fortement un effet protecteur contre la maladie.²

Pour appliquer la même stratégie aux vaccins contre le Covid, il faut donc disposer de données similaires, suggérant qu'une dose inférieure produit une réponse immunologique protectrice. Ces données existent.^{3,4}

QUEL TYPE DE RÉPONSE IMMUNE PROTÈGE CONTRE LE COVID?

Les données proviennent: a) des résultats de la phase 3 des vaccins et b) des

investigations sur l'immunité naturelle de patients atteints par le Covid durant la première vague.

Résultats de la phase 3

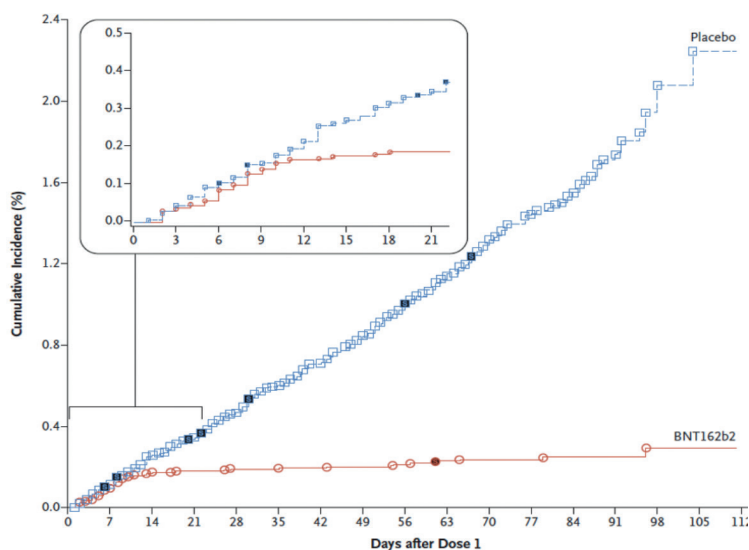
Pour rappel, l'efficacité de la vaccination (Moderna et Pfizer) dépend de l'administration de 2 doses consécutives à 3 ou 4 semaines d'intervalle. Cependant, les essais cliniques confirment pour les deux vaccins une efficacité survenant environ 2 semaines après la première dose (c'est-à-dire avant la deuxième).

Par la suite, nous allons illustrer notre propos par une analyse du vaccin Pfizer (BNT162b2)³ mais les données pour le vaccin Moderna sont identiques.⁴

Dans le graphique de la **figure 1**, l'axe vertical représente l'incidence des nouvelles infections et l'axe horizontal le temps en jours depuis la première dose. Les deux courbes montrent l'incidence d'infections chez les personnes non vaccinées (placebo) et vaccinées (BNT162b2).

On note une divergence des courbes après 10 à 14 jours, qui signale que la protection par le vaccin devient effective à

FIG 1 Analyse du vaccin Pfizer (30 µg)⁵



ce moment-là. Cela est particulièrement bien visible dans l'encart.

Conclusion: Une réponse immune protectrice est atteinte 10-14 jours après la première dose de 30 µg du vaccin Pfizer.

Protection contre la réinfection (immunité naturelle)

Les meilleures données nous proviennent du Royaume Uni, grâce à une étude sur le personnel hospitalier. Durant la première vague, certains employés furent infectés et d'autres restèrent indemnes. Entre juin et novembre 2020 tous furent testés par PCR toutes les deux semaines. Résultat: le taux d'infection chez les patients infectés durant la première vague était 83% inférieur à celui de ceux qui ne l'avaient pas été.⁶

Déduction: l'exposition au virus crée une immunité protectrice. Une vaccination est efficace si elle produit une réponse immune au moins aussi forte que l'infection.

RÉPONSE IMMUNOLOGIQUE APRÈS DEUX DOSES DE VACCIN

La réponse naturelle et la réponse après la première dose de vaccination sont toutes deux relativement faibles comparée à celle observée après la deuxième dose du vaccin. Il y a de nombreuses façons de mesurer la réponse immune. Dans le cas du vaccin Pfizer, tous les tests sont concordants, ce qui renforce la crédibilité des résultats. Parmi les mesures proposées, l'apparition d'anticorps neutralisants est considérée par les vaccinologues comme étant un des meilleurs corrélats de la protection⁷ (tableau 1):

- Si on injectait 15 µg du vaccin Pfizer, la réponse immune se situerait entre celle observée pour 10 et 30 µg.
- Les titres après la deuxième injection de 10 µg [158] sont plus élevés que ceux obtenus après une seule injection de 30 µg [28] que l'on sait protecteurs.
- Ils sont également plus élevés que les titres obtenus après l'infection naturelle [94], protecteurs eux aussi.
- En conclusion, 15 µg devraient suffire.
- La diminution de la dose permettrait de doubler le nombre de vaccinés.

Plus spéculatif: dans la perspective d'émergence de mutants qui échappent à

TABLEAU 1		Titres des anticorps neutralisants pour le vaccin Pfizer ³	
Jour	10 µg	30 µg	Sérums de convalescents
1	< 10	< 10	94
22 ^a	21	28	
29 ^b	158	308	

Moyennes géométriques.

^a Prise de sang juste avant la deuxième dose de vaccin ;

^b 7 jours après la deuxième dose.

la réponse immune et à la vaccination, il faudrait alors utiliser un vaccin polyvalent, efficace contre les anciennes et les nouvelles souches. Ceci impliquerait une augmentation de la dose totale. Or, la survenue d'effets secondaires est clairement liée au dosage. Ainsi, pour le vaccin Pfizer, la dose de 60 µg fut abandonnée après seulement une injection à cause de ces effets indésirables.

Face à ces raisons convaincantes, qu'est-ce qui s'oppose à l'adoption des demi-doses? En un mot, le règlement. La dose testée chez des dizaines de milliers

de personnes fut de 30 µg pour le vaccin Pfizer et de 100 µg pour le vaccin Moderna, les dossiers soumis et approuvés par Swissmedic ne parlaient que de 30 et 100 µg, et Punkt. Schluss. Rien ne bougera sans prises de positions fermes des commissions d'experts. Mais ces commissions fédérales ne sont pas connues pour leur initiatives originales – c'est, en général, le plus pusillanime des membres qui emporte consensus et décision.

Pourtant il y a – rarement – des exceptions à cette règle. En 1996 par exemple, quand il s'est agi d'accélérer la mise à disposition de médicaments anti-VIH. Ou en 2008, quand une commission a dit tout haut ce que beaucoup pensaient tout bas – que les patients VIH traités n'étaient plus contagieux. Osons espérer que les décideurs actuels en prendront acte et exemple.

De la difficulté de trouver la bonne dose – une expérience personnelle

Pour rappel, dans la phase 1 du développement d'un médicament ou d'un vaccin, chez une dizaine ou vingtaine de volontaires, on explore la pharmacocinétique et la toxicité. La phase 2 cherche la bonne posologie et fournit une première estimation d'efficacité. En général, 2 ou 3 doses sont testées chez une centaine de participants. Enfin, la phase 3 vise à comparer le nouveau traitement avec des options thérapeutiques existant chez environ 1000 (pour les vaccins, 10 fois plus) patients ou volontaires sains, en utilisant une dose unique. Sur la base des résultats de la phase 3, le médicament ou le vaccin est approuvé, à une dose unique qui n'est pas nécessairement la meilleure ou la seule efficace, mais celle testée. Appliquée sans discernement au joueur de rugby de 25 ans et à sa frêle aïeule de 94 ans, la dose unique approuvée risque d'empoisonner celle-ci et de sous-doser celui-là.

La pratique médicale en tient compte. Selon une commission fédérale qui s'est penchée sur la problématique de l'utilisation des médicaments hors indications (off label),⁸ 20 et 60% des ordonnances en Suisse s'écartent des recommandations officielles – les médecins suisses jurent par Hippocrate et non pas par le Compendium.

Ci-après quelques exemples parlant auxquels nous avons été confrontés:

À son introduction, la dose recommandée de téicoplanine, utilisé contre des staphylocoques résistants était de 200 mg par jour. Un essai⁹ chez des patients septicémiques a failli tourner au désastre à cause d'échecs thérapeutiques. La dose recommandée a depuis été révisée à 800 mg/jour.

Les études de phase 3 de l'efavirenz, médicament largement utilisé contre le VIH, étaient prévues à un dosage de 200 mg par jour. Au dernier moment, par crainte de développement de résistance, la dose a été augmentée à 600 mg/j. Commercialisée, cette dose a provoqué de fréquents troubles du sommeil et cauchemars. Souvent, 200 ou 400 mg suffisent et causent moins d'effets indésirables.

À l'inverse, la phase 3 pour la rilpivirine, prévue à 75 mg, a finalement utilisé 25 mg, en raison d'une suspicion d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies cardiaques. Cette dose est cependant insuffisante en cas de charge virale élevée tandis que les craintes d'arythmogénicité se sont avérées infondées.

Concernant les vaccins, on peut citer, outre la fièvre jaune déjà mentionnée, la vaccination contre la variole, où un dixième de la dose habituelle suffit.¹⁰

1 de Oliveira Figueiredo P, Stoffella-Dutra AG, Barbosa Costa G et al. Re-emergence of yellow fever in Brazil during 2016-2019: Challenges, lessons learned, and perspectives. *Viruses* 2020;12:1233.

2 Juan-Giner A, Kimathi D, Grantz KH et al. Immunogenicity and safety of fractional doses of yellow fever vaccine. *Lancet* 2021; 397:119

3 Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T H 1 T cell responses. *Nature* 2020;586:594-9.

4 Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; 383:1920-31.

5 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.

6 <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249642>

7 Van Blargan LA, Goo L, Pierson TC: Deconstructing the Antiviral Neutralizing-Antibody Response: Implications for Vaccine Development and Immunity. *Microbiol Mol Biol Rev* 2016;80:989-1010.

9 Recommandations de l'association des pharmaciens cantonaux concernant l'offlabel use de médicaments, voir www.ne.ch/autorites/DFS/SCSP/pharmacien-cantonal/Documents/RecommandationsOffLabelUse_251016.pdf

9 Calain P, Krause KH, Vaudaux P, et al. Early termination of a prospective, randomized trial comparing teicoplanin and flucloxacillin for treating severe staphylococcal infections. *J Infect Dis* 1987;155:187-91.

10 Hsieh SM, Chen SY, Sheu GC et al. Clinical and immunological response to diluted and undiluted smallpox vaccine. *Vaccine* 2006;24:510.

PR BERNARD HIRSCHTEL

Président de la Commission cantonale d'éthique de la recherche
1207 Genève
bernard@hirschtel.ch



ETAT DE FRIBOURG
STAAT FREIBURG

La Collaboration interinstitutionnelle (CII) du canton de Fribourg recrute un(e) :

Médecin-conseil CII (sur mandat)

Dans le cadre de notre prestation Medval, vous faites partie d'une équipe interdisciplinaire composée de spécialistes de l'insertion professionnelle (ORP, Office AI, services sociaux), et apportez un éclairage médical à la situation de personnes, qui en raison d'une atteinte à la santé, rencontrent des difficultés d'intégration.

Vous contribuez à impliquer les médecins traitants en évoquant avec eux les projets d'insertion envisagés et les possibilités de soutien des institutions sociales.

Vous aimez le travail en équipe, le contact avec vos confrères, et les domaines de l'insertion professionnelle et des assurances sociales vous intéressent. Vous êtes titulaire d'un diplôme fédéral de médecine, et êtes disponible pour des séances de réseau deux demi-journées par mois à Bulle ou Romont.

Le cahier des charges complet et plus d'informations sont disponibles sur notre site: www.fr.ch/cii ou auprès de M. Nicolas Gehriger, coordinateur cantonal CII, 026 / 305 52 25, nicolas.gehriger@fr.ch

Dossiers de candidature: nicolas.gehriger@fr.ch ou Collaboration interinstitutionnelle, M. Nicolas Gehriger, Confidentiel, p.a. Office AI, Impasse de la Colline 1, 1762 Givisiez. Début: 1^{er} avril 2021 ou à convenir.

1009315