



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RECOMMANDATION

Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place du Covid-19 Vaccine Astra-Zeneca®

Validé par le Collège le 2 février 2021

Mis à jour en janv. 2021

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre la Covid-19 Place du Covid-19 Vaccine AstraZeneca®
Méthode de travail	AVIVAC
Objectif(s)	Définir la place du vaccin AZD1222 du laboratoire AstraZeneca dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19
Cibles concernées	Professionnels de santé, décideurs publics
Demandeur	Direction générale de la Santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Karine PETITPREZ, Clément PIEL
Recherche documentaire	Marina RENNESSON, Sylvie LASCOLS
Auteurs	Thierno DIATTA, Rémy DUMONT, Olivia ING, Karine PETITPREZ, Clément PIEL, Laura ZANETTI
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 2 février 2021
Actualisation	
Autres formats	

This document and its bibliographic reference are available to download at www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – février 2021 – ISBN : 978-2-11-162620-1

Sommaire

Tables des tableaux et des figures	5
Synthèse	7
Introduction	15
1. Informations générales sur le vaccin	16
1.1. Caractéristiques du vaccin	16
1.1.1. Classification	16
1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin	16
1.1.3. Conservation	16
1.2. Autorisation de mise sur le marché	16
1.2.1. Indications	16
1.2.2. Posologie et schéma vaccinal	17
1.2.3. Contre-indications	17
1.2.4. Précautions d'emploi	17
1.2.5. Co-administration	17
1.2.6. Interchangeabilité	17
1.3. Autres vaccins	17
2. Présentation des données disponibles	20
2.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin AZD1222	20
2.2. Données d'immunogénicité	24
2.2.1. Etudes pré-cliniques	24
2.2.2. Immunité anti-vecteur	24
2.2.3. Choix de la dose et modalités d'injection	24
2.2.4. Etude de phase I / II (COV001)	24
2.2.5. Etudes de phase II / III (COV002 et COV003)	25
2.3. Données d'efficacité	27
2.3.1. Efficacité vaccinale selon critère de jugement principal	29
2.3.2. Analyses exploratoires	31
2.3.2.1. Efficacité après la première dose	31
2.3.2.2. Efficacité selon les intervalles entre les doses	32
2.3.2.3. Efficacité chez les personnes atteintes de comorbidités	32
2.3.2.4. Efficacité chez les personnes âgées de 65 ans et plus	32
2.3.2.5. Efficacité contre les formes asymptomatiques	33
2.3.2.6. Efficacité en fonction de la gravité des cas de Covid-19	33
2.4. Données de tolérance	35

2.4.1. Utilisation antérieure du vecteur viral ChAdOx1	35
2.4.2. Analyse poolée des études cliniques	35
2.4.3. Caractéristiques de la population considérée	36
2.4.4. Tolérance évaluée sur 7 jours après chaque injection	40
2.4.5. Analyses biochimiques et hématologiques	40
2.4.6. Les événements indésirables non sollicités	41
2.4.7. Les événements indésirables graves	41
2.4.8. Focus : EI remarquables considérés comme d'intérêt particulier par la HAS	41
2.4.9. Les décès	42
2.4.10. Les cas de Covid-19 sévères	42
2.4.11. Événements indésirables conduisant à une sortie prématurée de l'étude	43
2.4.12. Grossesses	43
2.4.13. Analyses des données de tolérance par sous-groupes	43
2.4.14. Données complémentaires sur la tolérance	44
2.5. Données manquantes	47
2.6. Modélisation mathématique	48
2.6.1. Description du modèle et des stratégies simulées	48
2.6.2. Résultats	50
2.7. Autres informations disponibles	53
2.7.1. Recommandations internationales	53
2.7.2. Études en cours et à venir	54
Recommandations concernant le Covid-19 vaccine AstraZeneca	56
Table des annexes	61
Références bibliographiques	75
Abréviations et acronymes	79

Tables des tableaux et des figures

Table des tableaux

Tableau 1. Place des différents vaccins disponibles contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale	18
Tableau 2. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin AZD1222	21
Tableau 3. Principales caractéristiques des participants inclus dans l'analyse principale d'efficacité (première analyse intermédiaire avec un suivi jusqu'au 4 novembre 2020)	29
Tableau 4. Résumé des principaux résultats d'efficacité vaccinale disponibles (seconde analyse intermédiaire avec un suivi jusqu'au 7 décembre 2020)	30
Tableau 5. Résumé des résultats d'efficacité vaccinale disponibles dans les analyses exploratoires	33
Tableau 6 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion (population d'analyse de tolérance toutes doses)	37
Tableau 7. Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques	45
Tableau 8. Panorama des études en cours et à venir dans le cadre du développement du vaccin AZD1222	55
Tableau 9 : Quantification des anticorps anti-S en fonction des différentes sous-populations	64
Tableau 10 : Quantification des anticorps neutralisants du SARS-CoV-2 évaluée par test de pseudoneutralisation en fonction des différentes sous population	66
Tableau 11 : Quantification des anticorps anti-S en fonction de différents schémas vaccinaux (dose et intervalle des doses) (sérologie SARS-CoV-2 négative à l'inclusion)	68
Tableau 12 : Quantification des anticorps neutralisants du SARS-CoV-2 évaluée par test de pseudoneutralisation en fonction de différents schémas vaccinaux (dose et intervalle des doses) (sérologie SARS-CoV-2 négative à l'inclusion)	69
Tableau 13 : Caractéristiques des populations incluses pour l'analyse d'efficacité (SDSD séronégatif avec 4 à 12 semaines d'intervalles entre les doses, suivi jusqu'au 7 décembre 2020)	70
Tableau 14 : Résumé des principaux résultats d'efficacité vaccinale disponibles dans la première analyse intermédiaire (suivi jusqu'au 4 novembre 2020)	71
Tableau 15 : Efficacité vaccinale après la première dose standard selon le délai pendant lequel les événements sont pris en compte après la première injection, COV002 et COV003, suivi jusqu'au 4/11/2020)	72
Tableau 16. Résumé du nombre d'événements indésirables sollicités dans les 7 jours après chaque dose (analyse poolée, avec une DS en première dose)	73
Tableau 17. Événements indésirables non sollicités recueillis durant 28 jours après chaque dose (analyse poolée, avec une DS en première dose)	74

Table des figures

Figure 1 : Courbes d'incidences cumulatives des cas COVID-19 symptomatiques, virologiquement confirmés, à partir du 15ème jour suivant la 2nde dose vaccinale (population DS/DS séronégative, COV002 et COV003, suivi jusqu'au 4 novembre 2020)	31
Figure 2 : Impact attendu des trois stratégies de distribution pour des vaccins efficaces sur les formes sévères de la Covid-19, considérant une EV des vaccins à ARN de 90% et une EV des vaccins à vecteurs viraux de 70%	50
Figure 3 : Impact attendu des trois stratégies de distribution pour des vaccins efficaces sur les formes sévères de la Covid-19, considérant une EV des vaccins à ARN de 90% et une EV des vaccins à vecteurs viraux de 50%	52
Figure 4 : Impact attendu des trois stratégies de distribution pour des vaccins sans impact sur la transmission sur les admissions journalières à l'hôpital et les décès évités pour différentes dates de reprise épidémique et un nombre de reproduction effectif Re	52
Figure 5 : Recommandations internationales concernant le vaccin AZD1222	54

Synthèse

Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a été saisie par la DGS le 13 juillet 2020 pour engager une réflexion sur la stratégie vaccinale d'utilisation d'un vaccin contre le SARS-CoV-2. Il est notamment attendu de la HAS qu'elle précise les modalités de mise en œuvre de la campagne de vaccination et précise la place de chaque candidat vaccin au sein de la stratégie vaccinale.

Les recommandations préliminaires sur la stratégie vaccinale du 28 juillet dernier ont été affinées et ont donné lieu à l'adoption d'un rapport concernant les recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner, adopté par décision du 27 novembre 2020¹ (HAS).

Ces recommandations ont été à nouveau précisées le 18 décembre 2020 en réponse à la saisine complémentaire de la DGS du 10 décembre 2020.

Le 15 décembre 2020, la DGS a saisi à nouveau la HAS afin de « procéder à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'État. Afin de garantir l'adoption d'une recommandation par le collège et sa publication dans les meilleurs délais possibles après l'octroi de l'AMM centralisée du vaccin, cette instruction devrait pouvoir débuter dès la disponibilité des données nécessaires à cette instruction. Les services ministériels seraient ainsi en capacité de préparer et de publier, sans retard, les textes prévus dans le cadre de l'État d'urgence sanitaire, qui garantiront un accès rapide des patients à ces nouveaux vaccins. »

Le vaccin Covid-19 vaccine AstraZeneca®, nommé AZD1222 ci-après, développé par la firme AstraZeneca a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 29/01/2021. Le vaccin AZD1222 est le troisième vaccin indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Le vaccin AZD1222 (vaccin ChAdOx1 nCoV-19) est un vaccin à vecteur viral recombinant codéveloppé par l'université d'Oxford et le laboratoire AstraZeneca. Il repose sur l'utilisation du vecteur ChAdOx1, un adénovirus de chimpanzé non répliquatif, contenant le gène de la glycoprotéine de surface structurale du SARS-CoV-2, la protéine S (pour *Spike protein*), principal antigène du virus. Le potentiel protecteur de l'AZD1222 est conféré par l'expression de la protéine S puis l'induction d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire dirigée contre cette protéine S².

L'objectif de ces recommandations vaccinales est de déterminer la place du vaccin AZD1222 dans la stratégie vaccinale actuelle contre la Covid-19.

Cette recommandation sera réexaminée à la lumière des données complémentaires prochainement disponibles notamment chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_2020-11-30_10-40-59_242.pdf

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_-_immunit%C3%A9_au_cours_de_linfection_par_le_sars-cov-2_2020-11-30_17-25-10_860.pdf

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

1/ Le nouveau contexte d'évolution épidémique avec une circulation du SARS-CoV-2 à un niveau élevé, une mortalité liée à la Covid-19 toujours élevée et un risque important de diffusion très rapide dans les prochaines semaines de nouveaux variants

2/ Les résultats des études cliniques :

L'ensemble des données d'immunogénicité observées en phase I / II montre qu'une injection par voie IM d'une dose standard de 5×10^{10} particules virales d'AZD1222 induit d'une part une réponse cellulaire T CD4 de type Th1 et CD8, et d'autre part une réponse humorale (IgG anti-S et anticorps (Ac) neutralisants) qui est augmentée par une 2e injection (dose standard ou faible), avec un intervalle de 4 ou 8 semaines entre les injections.

La réponse humorale d'Ac anti-S, anti-RBD et Ac neutralisant le SARS-CoV-2 induite à J28 après une 1ère dose, est boostée par une 2e dose (standard), aussi bien chez des sujets âgés de 18 à 64 ans que chez des sujets âgés de 65 ans et plus. Cette réponse apparaît plus élevée chez les sujets jeunes comparativement aux sujets âgés. Elle est mesurée 28 jours après l'injection de la seconde dose, mais il n'y a pas de données quant à sa persistance dans le temps. L'allongement de l'intervalle entre les 2 injections augmente cette réponse humorale.

La présence d'une comorbidité (obésité, maladie cardio-vasculaire ou respiratoire, diabète) chez les sujets n'affecte pas leur réponse humorale. Aucune donnée sur la réponse immunologique n'est disponible chez des sujets immunodéprimés.

Un effet anamnétique de la réponse humorale est observé chez les sujets présentant une séropositivité pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion, mais une seconde dose n'augmente pas la réponse.

Il est cependant important de rappeler qu'aucun corrélat de protection n'a encore été démontré.

Les données d'efficacité disponibles pour le vaccin AZD1222 sont issues de l'analyse de données poolées provenant de trois essais de phase II/III. Au total, 16 437 volontaires ont été inclus dans l'analyse intermédiaire, dont 8 241 ont reçu le vaccin AZD1222 selon un schéma à 2 doses (DS/DS ou DF/DS). La durée médiane de suivi, uniquement disponible pour la première analyse intermédiaire (*cut off au 4 novembre*), était de 19 semaines après la première injection et de 9 semaines après la seconde).

L'analyse principale en intention de traiter à partir des données poolées (suivi jusqu'au 7 décembre 2020) a montré une efficacité de 66,07% (IC95%, 56,54 ; 73,52)³. L'analyse complémentaire de la population ayant reçu le schéma DS/DS (schéma retenu par l'AMM) a montré une efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques de 62,17% (IC95%, 50,56 ; 71,05)⁴,

Des analyses exploratoires ont permis d'apporter les résultats complémentaires suivants par sous-groupes :

- Les données suggèrent une protection approximativement 3 semaines après la première injection, qui persiste au moins jusqu'à 12 semaines après la première injection, jusqu'à ce que la seconde dose soit administrée. L'efficacité vaccinale (EV) après une première dose standard

³ groupe vaccin AZ : 84 / 8241 ; groupe contrôle : 243 / 8196

⁴ groupe vaccin AZ : 74 / 6845 ; groupe contrôle : 192 / 6794

(DS) était de 71,66 % (IC95%, 52,17 ; 83, 21)⁵, soit une efficacité similaire à celle observée à partir de 15 jours après la seconde dose (DS/DS).

- Les données suggèrent également que l’allongement de l’intervalle entre les deux doses a un impact positif sur l’efficacité vaccinale constatée après la seconde injection. L’EV est estimée à 56,00 % [39,27 ; 68,12]⁶ lorsque l’intervalle entre les deux doses est compris entre 4 à 8 semaines à 70,48 % [42,42 ; 84,87]⁷ entre 9 à 12 semaines et à 75,40 % [46,70 ; 88,65]⁸ à plus de 12 semaines
- Les effectifs étaient trop limités pour évaluer l’efficacité selon le schéma prévu par l’AMM (DS/DS) chez les patients présentant au moins une comorbidité à l’inclusion, mais dans la population poolée (DSDS ou DF/DS), l’efficacité vaccinale était de 73,43% (IC95%, 48,49 ; 86,29)⁹ soit une efficacité similaire à celle observée pour l’ensemble de la population d’étude avec ce schéma.
- En outre, le recul reste encore limité sur l’EV avec le schéma de vaccination à 2 doses standards (DS/DS) prévu dans l’AMM sur les formes graves de la Covid-19 ayant conduit à une hospitalisation¹⁰.
- En raison du faible effectif selon le schéma prévu par l’AMM, il n’est pas possible de conclure sur l’EV chez les participants âgés de 65 ans et plus, 44,82 % [-88,81 ; 83,88]¹¹ : 4 cas sont survenus chez les personnes vaccinées avec AZD1222 (N=687), versus 7 dans le groupe contrôle (N=666).
- A ce stade, aucune conclusion ne peut être tirée sur la prévention des formes graves ou asymptomatiques, ni sur la durée de l’immunité conférée (durée de suivi encore limitée : 132 jours après la 1ère dose dans la première analyse intermédiaire).

Enfin, l’efficacité chez l’enfant, chez la femme au cours de la grossesse et chez les personnes immunodéprimées n’a pas été étudiée.

Il convient de noter que l’hétérogénéité entre les études (schéma des doses, doses faible vs standard, répartition différente de la population âgée, intervalles multiples entre deux doses) qui ont été regroupées, la durée de suivi limitée et les réserves méthodologiques complexifient l’interprétation des résultats.

3/ Les résultats de l’étude clinique de phase III qui indiquent un profil de tolérance du vaccin globalement satisfaisant à la date d’analyse des données de l’étude (cut-off du 4 novembre).

Les données de tolérance portent sur une analyse poolant 23 475 sujets inclus dans 4 études aux schémas vaccinaux très différents. L’analyse comprend 12 021 sujets ayant reçu au moins 1 dose de vaccin AZD1222 et 11 723 sujets ayant reçu au moins 1 dose du vaccin contrôle/solution physiologique, sur une durée médiane de suivi respectivement de 105 jours et 104 jours après la première injection.

La plupart des manifestations locales et évènements systémiques rapportés sont essentiellement des douleurs au point d’injection, des céphalées, de la fatigue, des myalgies, des malaises, fièvre et

⁵ groupe vaccin AZ : 18 / 8835 ; groupe contrôle : 63 / 8801

⁶ groupe vaccin AZ : 54 / 4779 ; groupe contrôle : 117 / 4662

⁷ groupe vaccin AZ : 11 / 1053 ; groupe contrôle : 39 / 1101

⁸ groupe vaccin AZ : 8 / 807 ; groupe contrôle : 33 / 828

⁹ groupe vaccin AZ : 11 / 2070 ; groupe contrôle : 43 / 2133

¹⁰ groupe vaccin AZ : 0 / 6845 ; groupe contrôle : 8 / 6794 (analyse selon le schéma prévu par l’AMM)

¹¹ groupe vaccin AZ : 4 / 687 ; groupe contrôle : 7 / 666

frissons, qui disparaissent généralement en 5 à 7 jours après l'injection. Ces événements indésirables (EI) sont moins fréquents après l'injection de la 1ère dose qu'après l'injection de la 2e dose

Les EI non sollicités¹² sont de même nature.

L'incidence des EIG est <1% que ce soit dans le groupe vacciné par AZD1222 (3 EIG) ou dans le groupe contrôle (2 EIG).

Quelques EI d'intérêt particulier sont à relever (0,8% dans le groupe AZD1222 vs 1,1% dans le groupe contrôle)¹³, dont des événements neurologiques ou des troubles neurologiques potentiellement à médiation immunitaire (paresthésie, hypoesthésie et faiblesses musculaires), mais d'incidence inférieure dans le groupe vacciné par AZD1222 (sauf pour les 3 paralysies faciales survenues dans chaque groupe).

Un cas de myélite transverse et un autre de sclérose en plaque (antécédents préexistants mais non identifiés) sont survenus dans le groupe vacciné par AZD1222. Un autre cas de myélite transverse est survenu dans le groupe contrôle (vacciné par MENACWY).

A la date d'extraction des données de l'étude (4/11/2020), 6 décès sont survenus (2 dans le groupe AZD1222 et 4 dans le groupe contrôle), sans lien avec la vaccination.

Le profil de tolérance est en général similaire selon les groupes d'âge, seule la réactogénicité apparaît d'intensité plus légère et moins fréquente chez les sujets âgés de 65 ans et plus (mais d'effectif limité, près de 9% des sujets) comparativement au groupe des 18-64 ans. Une augmentation de la réactogénicité avec l'allongement de l'intervalle entre les 2 injections est observée.

Le profil de tolérance n'est pas différent selon la présence de comorbidité¹⁴ (plus de 35% des sujets), le statut sérologique pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion ou le pays où l'étude est menée.

4/ L'indication qui a été délivrée par l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du Vaccin AZ dans « l'immunisation active pour prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 18 ans et plus »

5/ La stratégie de vaccination qui vise à réduire la morbi-mortalité attribuable à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès) et à maintenir les activités du pays, et particulièrement le système de santé en période d'épidémie.

6/ Le contexte de disponibilité contrainte des doses des différents vaccins

7/ les résultats issus du modèle populationnel - de type transmission dynamique – développé à la demande de la HAS par l'Institut Pasteur et l'EHESP en collaboration avec Santé publique France et l'INSERM qui montrent qu'à termes, sous les hypothèses retenues, la réduction des décès évités est d'autant plus importante que les personnes les plus à risques (plus de 65 ans) ont été vaccinées avec des vaccins ARNm leur conférant une meilleure protection, malgré un avantage à utiliser en début de

¹² EI non sollicités : EI dont le report n'a pas été demandé, ces EI sont recherchés après chaque injection durant 28 jours (J1 étant le jour de la vaccination),

¹³ 12 021 sujets ont reçu au moins 1 dose de vaccin AZD1222 et 11 723 sujets au moins 1 dose du vaccin contrôle

¹⁴ Obésité, maladies cardio-vasculaires ou respiratoires, diabète

campagne les vaccin à vecteurs viraux dans toutes les tranches d'âge du fait des capacités de vaccination accrues avec ceux-ci.

Concernant la place du Vaccin AZ dans la stratégie vaccinale, la HAS estime donc que :

- **Le vaccin AZD1222 développé par Astra Zeneca peut être utilisé, conformément à son AMM et dans le cadre de la stratégie vaccinale préalablement définie par la HAS.** Toutefois, dans l'attente de données supplémentaires, la HAS **recommande de privilégier les vaccins à ARNm chez les personnes âgées de 65 ans et plus**, en commençant par les plus âgées et présentant des comorbidités conformément aux populations prioritaires définies dans la stratégie vaccinale. En effet les données disponibles actuellement chez les personnes âgées de 65 ans ou plus sont limitées par une faible taille de l'échantillon et ne permettent pas de conclure sur la sécurité et l'efficacité du vaccin AZD1222 dans cette population. **Le vaccin AZ est donc recommandé préférentiellement aux professionnels du secteur de la santé ou du médico-social de moins de 65 ans et aux personnes de moins de 65 ans, en commençant par les personnes âgées de 50 à 64 ans et qui présentent des comorbidités.** Ces populations correspondent aux populations prioritaires en phase 3 de la stratégie vaccinale qui comprend également les 18 - 49 ans avec comorbidités et les opérateurs essentiels et professionnels des secteurs essentiels au fonctionnement du pays qui devront donc également être vaccinés dès que les doses seront disponibles.
- **L'AMM prévoit un délai de 4 à 12 semaines entre les deux doses. Toutefois compte tenu des données d'efficacité et d'immunogénicité disponibles montrant l'impact positif de l'allongement de la durée entre les doses et la persistance jusqu'à 12 semaines de la protection conférée par la première dose, la HAS recommande de privilégier un intervalle de 9 à 12 semaines entre les deux doses.** Cet allongement de l'intervalle peut être particulièrement pertinent dans un contexte de circulation active du virus et d'allocations de doses temporairement limitées de vaccin. En cas de retard à l'injection de la seconde dose, la vaccination peut reprendre quel que soit le retard (il n'est pas nécessaire de recommencer le schéma vaccinal dès le début). La HAS rappelle qu'une seconde dose doit absolument être administrée.
- En l'absence de données de tolérance et d'efficacité du vaccin AZD1222 au cours de la grossesse, conformément au RCP, la HAS souligne que son utilisation chez la femme enceinte doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels semblent l'emporter sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus. Il est conseillé de ne pas vacciner durant l'allaitement.
- Aucune donnée ne permet d'estimer l'efficacité de ce vaccin sur certaines populations vulnérables, susceptibles de développer des formes graves de la Covid-19, telles que personnes immunodéprimées, qui pourraient présenter une diminution de la réponse au vaccin. Cependant, il n'y a pas d'arguments pour penser que le rapport bénéfice-risque puisse être défavorable chez ces personnes.
- La HAS souligne que la vaccination par voie IM est possible chez les patients sous anticoagulants avec un traitement anticoagulant équilibré, à conditions de respecter certaines précautions (recourir à une aiguille de petit calibre, exercer une pression ferme au point d'injection sans masser ni frotter pendant au moins 2 minutes, informer du risque d'hématome. Pour les personnes présentant un trouble de l'hémostase, la vaccination par voie IM pourra être réalisée dans les mêmes conditions si, de l'avis du médecin référent, l'intérêt de la vaccination l'emporte sur le risque.
- Il n'y a pas de données disponibles sur l'interchangeabilité du vaccin AZD1222 avec d'autres vaccins contre la Covid-19 pour compléter la série de vaccination. Les personnes qui ont reçu une

dose du vaccin AZD1222 doivent recevoir une deuxième dose de ce même vaccin pour compléter la série de vaccinations.

- La vaccination contre la Covid19 initiée avec un vaccin doit être complétée avec le même vaccin
- En l'absence de données disponibles à ce jour, la HAS ne recommande pas la co-administration du vaccin AZD1222 avec d'autres vaccins. L'expérience acquise avec d'autres vaccins fait craindre qu'une co-administration puisse entraîner une réponse immunitaire légèrement atténuée à l'un ou l'autre des vaccins. De plus cela rendrait plus difficile l'attribution de tout événement indésirable à l'un ou l'autre des vaccins. Si d'autres vaccins doivent être administrés, un intervalle d'au moins 14 jours devra être respecté.
- **Au vu des données limitées à ce jour sur l'impact de la vaccination avec l'AZD1222 sur le risque de transmission du SARS-CoV-2, la HAS insiste sur la nécessité de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation sociale.**
- **Le vaccin AZD1222 se distingue également des autres vaccins disponibles par ses conditions de conservation. Ce vaccin doit être conservé au réfrigérateur entre 2-8°C. Après sa première ouverture, le flacon peut être conservé moins de 6 heures à température ambiante (à moins de 30°C) ou 48 heures au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.**
- **Conformément à ses recommandations intermédiaires sur les modalités de mise en œuvre de la vaccination¹⁵, la HAS recommande de simplifier le plus possible l'accès à la vaccination.** Elle rappelle que, dès lors que les contraintes organisationnelles le permettront, la vaccination soit accessible en ambulatoire, à proximité des lieux de vie ou de soins habituels de la population ciblée, et soit organisée de manière à favoriser la mise en œuvre d'un temps unique entre la prescription et l'acte vaccinal. Sur le plan logistique, les conditions de conservation du vaccin AZD1222 devraient permettre de simplifier le parcours vaccinal et d'augmenter les capacités journalières de vaccination. En effet, même si le conditionnement multidose du vaccin AZD1222 reste un frein potentiel, des adaptations des modalités d'organisation devrait permettre la réalisation des vaccinations en ambulatoire. A cette fin, en complément des acteurs habituels de la vaccination que sont les médecins et les infirmiers, la HAS préconise de permettre aux sages-femmes et pharmaciens d'officine déjà formés à la vaccination et ayant déclaré une telle activité (pour la grippe) de prescrire et de réaliser la vaccination avec le vaccin AZ et, dans tous lieux (lieux d'exercice, centres de vaccination, équipes mobiles, etc.). La HAS rappelle le rôle essentiel des médecins dans la campagne de vaccination et recommande aux patients qui présentent des comorbidités ou des situations spécifiques (grossesse, allaitement, allergie...) et les personnes qui ont déjà présenté une Covid-19 d'échanger avec leur médecin sur la vaccination dans le cadre de la démarche médicale pour la vaccination contre la Covid-19¹⁶ et de la décision médicale partagée¹⁷.

Par ailleurs, la HAS note, à ce stade que :

- L'efficacité vaccinale n'a pu être évaluée chez les sujets les plus jeunes (<18 ans)
- L'efficacité vaccinale sur la transmission virale n'est pas établie
- L'efficacité vaccinale chez les personnes immunodéprimées n'est pas établie

¹⁵ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_-_recommandations_intermediaires_sur_les_modalites_de_mise_en_oeuvre_de_la_vac.pdf

¹⁶ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/reponses_rapides_dans_le_cadre_de_la_covid-19_-_consultation_de_prevaccination_contre_la_covid-19_en_soins_de_premier_recour.pdf

¹⁷ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234447/fr/covid-19-se-vacciner-decider-avec-son-medecin

La HAS insiste sur le fait que les résultats de l'essai de phase 3 mené aux Etats-Unis sur 30 000 sujets vaccinés selon un schéma vaccinal de 2 doses standard injectées entre 4 à 12 semaines d'intervalle, sont attendus. Ils permettront de disposer de données plus homogènes d'immunogénicité, d'efficacité, en particulier concernant les populations de 65 ans et plus, et de tolérance, notamment à plus long terme.

La HAS souhaite être informée des résultats des analyses plus fines en sous-groupes dans cet essai de phase 3, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR).

La HAS encourage la mise en place :

- D'études chez les personnes immunodéprimées,
- D'études sur les nouveaux variants de SARS -Cov-2,
- D'études avec séquençage des souches virales afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, notamment chez les patients infectés après vaccination.

Enfin, à ce jour, aucune comparaison directe ou indirecte entre les vaccins à ARNm et l'AZD1222 n'est disponible, sur le plan clinique

Enfin, la HAS rappelle que :

- Il n'y a pas lieu, à ce stade, de vacciner systématiquement les personnes ayant déjà développé une Covid-19 et en toute hypothèse pas avant un délai minimal de 3 mois à partir du début des symptômes. La HAS va émettre prochainement des recommandations sur la vaccination des ces personnes.
- La HAS recommande que les personnes récemment en contact avec un cas confirmé de Covid-19 se fassent tester pour confirmer ou infirmer une infection active selon les recommandations déjà émises, avant d'envisager une vaccination. Il ne faut en revanche pas interrompre la vaccination dans un EHPAD en cas de circulation virale.
- Cette recommandation sera revue en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des résultats complémentaires du vaccin AZD1222 dans l'essai de phase 3 américain, des autres vaccins ayant obtenus une AMM et des données épidémiologiques.

Place des différents vaccins disponibles à date dans la stratégie vaccinale

Dans un contexte de disponibilité contrainte des doses des différents vaccins, le principe de la stratégie vaccinale établie par la HAS consiste à apporter le plus rapidement possible une protection vaccinale efficace aux populations les plus vulnérables (essentiellement les personnes les plus âgées et présentant des comorbidités) et les plus exposées, en particulier les professionnels du secteur sanitaire et du médico-social.

1/ Conformément à sa stratégie de priorisation des populations à vacciner pendant les premières phases critiques d’approvisionnement, la HAS recommande les vaccins à ARNm préférentiellement :

- Aux personnes âgées de plus de 75 ans, en commençant par les personnes les plus âgées et/ou celles présentant une ou plusieurs comorbidité(s).
- Puis les personnes de 65-74 ans en commençant par celles ayant des comorbidités.

2/ Pour accélérer la campagne de vaccination pendant les premières phases critiques d’approvisionnement, la HAS recommande le vaccin AZD1222, dès sa mise à disposition, préférentiellement aux personnes de moins de 65 ans :

- A risque du fait de leur âge (50-64 ans) en commençant par celles ayant des comorbidités.
- Aux professionnels des secteurs de la santé et du médico-social de 18 à 64 ans (quel que soit le mode d’exercice). La HAS rappelle l’importance, à ce stade de la campagne vaccinale, de proposer un vaccin à tous les professionnels du secteur sanitaire et du médico-social.
- Ces populations correspondent aux populations priorisées en phase 3 de la stratégie vaccinale qui comprend également les 18 - 49 ans avec comorbidités et les opérateurs essentiels et professionnels des secteurs essentiels au fonctionnement du pays qui devront donc également être vaccinés dès que les doses seront disponibles.

Cette priorisation des populations cibles pour les différents vaccins sera revue dès lors que de nouvelles données seront disponibles pour le vaccin AZD1222 (notamment chez les personnes âgées de 65 ans et plus) et pour d’autres vaccins ayant obtenu une AMM.

Introduction

La HAS a pour mission de participer à l'élaboration de la politique de vaccination et d'émettre des recommandations vaccinales, y compris en urgence à la demande du ministre chargé de la santé (article L.161-37 du CSS).

Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a été saisie par la DGS le 13 juillet 2020 pour engager une réflexion sur la stratégie vaccinale d'utilisation d'un vaccin contre le SARS-CoV-2. Il est notamment attendu de la HAS qu'elle précise les modalités de mise en œuvre de la campagne de vaccination et précise la place de chaque candidat vaccin au sein de la stratégie vaccinale.

Les recommandations préliminaires sur la stratégie vaccinale du 28 juillet dernier ont été affinées et ont donné lieu à l'adoption d'un rapport concernant les recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner, adopté par décision du 27 novembre 2020 (1). Ces recommandations ont été à nouveau précisées le 17 décembre 2020 (2) en réponse à la saisine complémentaire de la DGS du 10 décembre 2020.

Le 15 décembre 2020, la DGS a saisi à nouveau la HAS afin de « procéder à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'État. Afin de garantir l'adoption d'une recommandation par le collège et sa publication dans les meilleurs délais possibles après l'octroi de l'AMM centralisée du vaccin, cette instruction devrait pouvoir débuter dès la disponibilité des données nécessaires à cette instruction. Les services ministériels seraient ainsi en capacité de préparer et de publier, sans retard, les textes prévus dans le cadre de l'État d'urgence sanitaire, qui garantiront un accès rapide des patients à ces nouveaux vaccins. »

Le vaccin Covid-19 Vaccine AstraZeneca®, nommé ci-après ADZ1222, développé par la firme AstraZeneca a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 29/01/2021 (3, 4). Le vaccin AZD1222 est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Ces recommandations vaccinales s'inscrivent dans un contexte épidémique fragile, avec la persistance de la circulation du SARS-CoV-2 à un niveau élevé, et une mortalité liée à la Covid-19 toujours élevée (5). Alors que les taux d'incidence, de positivité et de dépistage se stabilisent au niveau national, on observe une augmentation du nombre de cas chez les 75 ans et plus, et dans les établissements d'hébergements pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), ainsi qu'une augmentation des hospitalisations et admissions en service de réanimation depuis début janvier. De plus, des variants émergents du SARS-CoV-2 ont été identifiés, avec au 27 janvier 2021, 299 cas d'infection dans toutes les régions métropolitaines au variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) et de 40 cas d'infection au variant 501Y.V2 (Afrique du Sud) dans 9 régions. Selon les résultats de l'enquête Flash CNR Virus des infections respiratoires des 7 et 8 janvier 2021, le variant 20I/501Y.V1 était responsable de 3,3 % des cas de Covid-19 diagnostiqués par RT-PCR en France au moment de l'enquête. A la date du 26 janvier 2021, 1 130 753 personnes ont reçu au moins une dose du vaccin, soit environ 1,7 % de la population française¹⁸.

L'objectif de ces recommandations vaccinales est de déterminer la place du vaccin AZD1222 dans la stratégie vaccinale actuelle contre la Covid-19.

¹⁸ Source : <https://www.data.gouv.fr>

1. Informations générales sur le vaccin

1.1. Caractéristiques du vaccin

1.1.1. Classification

Le vaccin AZD1222 (vaccin ChAdOx1 nCoV-19) est un vaccin à vecteur viral recombinant codéveloppé par l'université d'Oxford et le laboratoire AstraZeneca. Il repose sur l'utilisation du vecteur ChAdOx1, un adénovirus de chimpanzé non réplicatif, contenant le gène de la glycoprotéine de surface structurale du SARS-CoV-2, la protéine S (pour *Spike protein*), principale cible de la réponse humorale neutralisante. Le potentiel protecteur de l'AZD1222 est conféré par l'expression de la protéine S puis l'induction d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire dirigée contre cette protéine S (6, 7).

Le mécanisme d'action des vaccins à vecteurs viraux recombinants est connu et a déjà été utilisé pour d'autres vaccins disponibles chez l'homme, tel que le vaccin ERVEBO en prévention de la maladie à virus Ebola. Il consiste à utiliser un virus initialement peu pathogène et rendu non pathogène et d'intégrer dans son génome la séquence codant la protéine d'intérêt (protéine S dans le cas du SARS-CoV-2).

Le ChAdOx1 est un adénovirus de chimpanzé déficient, précédemment étudié notamment dans un essai de phase 1 mené avec un candidat vaccin anti-MERS-CoV (8). Il correspond au sérotype Y25 dont les gènes E1 et E3 ont été supprimés afin de le rendre non réplicatif. Ce virus étant d'origine simienne, la séroprévalence des anticorps contre ce virus est extrêmement faible chez l'homme et permet ainsi d'éviter une potentielle inefficacité liée à une immunité anti-vecteur préexistante.

1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin

Le vaccin AZD1222 est disponible en solution pour injection sous forme de flacons multidose de 4 ml (8 doses) ou de 5ml (10 doses) (3).

Chaque dose de vaccin de 0,5 ml est prélevée dans une seringue pour injection à administrer par voie intramusculaire (IM), de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras. Une aiguille et une seringue stériles distinctes sont à utiliser pour chaque individu. Il est normal que du liquide reste dans le flacon après le prélèvement de la dose finale.

1.1.3. Conservation

Le vaccin AZD1222 doit être conservé au réfrigérateur entre 2-8°C à l'abri de la lumière, dans son emballage d'origine. Le flacon non ouvert peut être conservé 6 mois au réfrigérateur. Il ne doit pas être congelé (3).

Après sa première ouverture, le flacon peut être conservé moins de 6 heures à température ambiante (à moins de 30°C) ou 48 heures au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Au-delà de cette durée, le flacon doit être jeté.

1.2. Autorisation de mise sur le marché

1.2.1. Indications

Le vaccin AZD1222 est indiqué dans l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles (3).

1.2.2. Posologie et schéma vaccinal

Conformément à son AMM, le schéma de vaccination par le vaccin AZD1222 comprend l'administration de deux doses distinctes de 0,5 ml chacune.

La seconde dose doit être administrée entre 4 et 12 semaines après la première dose (3).

1.2.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit (3).

1.2.4. Précautions d'emploi

L'expérience est limitée sur l'utilisation de COVID-19 Vaccine AstraZeneca chez les femmes enceintes. Les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal sont en cours. Sur la base des résultats de l'étude préliminaire, aucun effet nocif n'est attendu sur le développement du fœtus (voir rubrique 5.3). L'administration de COVID-19 Vaccine AstraZeneca au cours de la grossesse doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Comme pour les autres injections par voie intramusculaire, le vaccin doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (telle que l'hémophilie) car un saignement ou une ecchymose peut survenir après administration intramusculaire chez ces personnes (3).

1.2.5. Co-administration

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'administration concomitante du COVID-19 Vaccine AstraZeneca avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

1.2.6. Interchangeabilité

Il n'existe aucune donnée sur l'interchangeabilité de COVID-19 Vaccine AstraZeneca avec d'autres vaccins COVID-19 pour compléter le schéma de vaccination. Les individus ayant reçu une première dose de COVID-19 Vaccine AstraZeneca doivent recevoir une deuxième dose de COVID-19 Vaccine AstraZeneca afin que le schéma de vaccination soit complet. (3).

1.3. Autres vaccins

Actuellement, deux vaccins contre la Covid-19 ont reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle de l'EMA : le 21 décembre pour le vaccin COMIRNATY® (BNT162b2) (9) et le 6 janvier 2021 pour le vaccin COVID-19 mRNA (nucleoside modified) (mRNA-1273) (10). Il s'agit de deux vaccins à ARN messager (Tableau 1) :

- le vaccin COMIRNATY® (BNT162b2) du laboratoire Pfizer est indiqué 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 schéma vaccinal est en 2 doses, administrées à J0 et J21 (avec au moins 21 jours d'intervalle) ;
- le vaccin COVID-19 mRNA (nucleoside modified) (mRNA-1273) du laboratoire Moderna est indiqué 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. Le schéma vaccinal est en 2 doses, administrées à J0 et J28.

Des recommandations sur l'utilisation des vaccins ont été respectivement publiées par la HAS le 24 décembre 2020 (11) et le 8 janvier 2021 (12). La HAS place les deux vaccins sans distinction particulière dans la stratégie vaccinale de priorisation établie, ces deux vaccins étant notamment recommandés chez les personnes âgées de plus de 75 ans et chez les patients avec des comorbidités, qui sont à risque de développer une forme grave de Covid-19.

Aucune donnée comparative entre ces 2 vaccins, ni avec le vaccin AZD1222 d'AstraZeneca n'est disponible à ce jour.

Tableau 1. Place des différents vaccins disponibles contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale

Nom (DCI) Laboratoire	Caractéristiques du vaccin (AMM)	Recommandation vaccinale
COMIRNATY (BNT162b2) Pfizer / BioNTech	<p>Type de vaccin : vaccin à ARN messager (à nucléoside modifié) encapsulé dans une nanoparticule lipidique - dispersion à diluer pour solution injectable</p> <p>Voie d'administration : intramusculaire (IM)</p> <p>Dose : 0,3mL (dont 30 mcg de vaccin à ARNm)</p> <p>Indication : immunisation active pour prévenir la Covid-19 due au virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus.</p> <p>Schéma de vaccination : 2 doses (de 0,3mL chacune) espacées d'au moins 21 jours</p> <p>Conditionnement primaire : flacons multidoses (6 doses) contenant 0,45mL de dispersion à diluer</p> <p>Prêt à l'emploi : non (à diluer avec 1,8mL de chlorure de sodium 0,9%)</p> <p>Conditions de conservation : jusqu'à 6 mois au congélateur entre -90°C et -60°C (flacon non ouvert). Une fois sorti du congélateur, le vaccin (non ouvert) peut être conservé jusqu'à 5 jours entre 2 °C et 8 °C, et pendant un maximum de 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C, avant utilisation.</p>	<p>Recommandation de la HAS du 24 décembre 2020 :</p> <p>La HAS conclut à une efficacité vaccinale du BNT162b2 contre les cas de Covid-19 symptomatiques, l'efficacité restant toutefois à confirmer contre les formes sévères et à démontrer pour les hospitalisations et la mortalité, ainsi que contre l'infection ou la transmission virale.</p> <p>La HAS estime que le vaccin BNT162b2 peut être utilisé à partir de l'âge de 16 ans, y compris chez les personnes plus âgées, comme le prévoit son AMM conditionnelle, du fait de son efficacité vaccinale et de son profil de tolérance satisfaisant, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la Covid-19.</p>
VACCIN COVID-19 Moderna (mRNA-1273) Moderna	<p>Type de vaccin : vaccin à ARN messager (à nucléoside modifié) encapsulé dans une nanoparticule lipidique - dispersion pour injection</p> <p>Voie d'administration : intramusculaire (IM)</p> <p>Dose : 0,5mL (dont 100 mcg de vaccin à ARNm)</p> <p>Indication : 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.</p> <p>Schéma de vaccination : 2 doses (de 0,5mL chacune) espacées de 28 jours</p> <p>Conditionnement primaire : flacon multidoses (10 doses)</p> <p>Prêt à l'emploi : oui</p> <p>Conditions de conservation : jusqu'à 7 mois au congélateur entre -25°C et -15°C (flacon non</p>	<p>Recommandation de la HAS du 8 janvier 2021 :</p> <p>La HAS conclut à une efficacité vaccinale du mRNA-1273 contre les cas de Covid-19 symptomatiques, l'efficacité restant toutefois à confirmer contre les formes sévères et à démontrer pour les hospitalisations et la mortalité, ainsi que contre l'infection ou la transmission virale.</p> <p>La HAS estime que le vaccin mRNA-1273 peut être utilisé à partir de l'âge de 18 ans, y compris chez les personnes plus âgées, comme le prévoit son AMM conditionnelle, du fait de son efficacité vaccinale et de son profil de tolérance satisfaisant, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la Covid-19.</p>

Nom (DCI) Laboratoire	Caractéristiques du vaccin (AMM)	Recommandation vaccinale
	ouvert). Une fois sorti du congélateur, le flacon (non ouvert) peut être conservé jusqu'à 30 jours entre 2°C et 8°C, et pendant un maximum de 12 heures avant ouverture entre 8°C et 25°C et un maximum de 6h après ouverture.	

D'autres vaccins contre l'infection par le SARS-CoV-2 sont en cours de développement : à la date du 26 janvier 2021, selon la liste OMS (13), 63 candidats vaccins font l'objet d'essais cliniques et, parmi ceux-ci, 22 sont en phase III : 4 sont des vecteurs viraux non répliquatifs (vaccin d'AstraZeneca et de Janssen, vaccin Sputnik V de l'institut Gamaleya développé en Russie, et vaccin CanSinoBio développé en Chine), 6 sont des vaccins inactivés (4 vaccins développés en Chine, un vaccin développé au Kazakhstan et un vaccin développé en Inde), 3 sont des vaccins à ARN (vaccins de Moderna, de BioNTech/Pfizer et de CureVac en Allemagne), 5 sont des vaccins protéiques (vaccin de Novavax, un vaccin développé en Chine, un vaccin de Cloverbiopharmaceuticals en association avec GSK et Dynavax, un vaccin taiwanais et un vaccin du laboratoire Covaxx et United Biomedical Inc), 1 vaccin *Virus-Like Particle* (de l'entreprise Medicago) et 3 sont des vaccins à ADN (du laboratoire Inovio aux Etats-Unis, un vaccin japonais du laboratoire AnGes et Takara Bio en collaboration avec l'université d'Osaka et un vaccin du laboratoire indien Zydus Cadila).

2. Présentation des données disponibles

2.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin AZD1222

Le développement clinique du vaccin AZD1222 repose essentiellement sur 4 essais cliniques contrôlés, randomisés et en aveugle (Tableau 2) :

- une étude de phase I/II, COV001, au Royaume-Uni ;
- une étude de phase II/III, COV002, au Royaume-Uni ;
- une étude de phase III, COV003, au Brésil ;
- une étude de phase I/II, COV005, en Afrique du Sud.

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient globalement comparables entre les études. L'ensemble des études a inclus des personnes âgées de 18 à 55 ans et les études COV002 et COV003 ont également inclus des personnes âgées de 56 ans et plus. Les inclusions étaient limitées aux personnes sans comorbidités pour l'étude COV001 ou n'ayant pas de maladies graves ou non équilibrées pour les autres études. Les personnes présentant une immunosuppression sévère et les femmes enceintes et allaitantes ont également été exclues. Les personnes séropositives vis-à-vis du SARS-CoV-2 pouvaient être incluses.

Ces études sont toujours en cours et un suivi jusqu'à 12 mois est prévu. Certaines données de ces essais ont été poolées et des analyses intermédiaires ont été réalisées pour évaluer la tolérance (COV001, COV002, COV003, COV005) et l'efficacité vaccinale (COV002, COV003, COV005).

Tableau 2. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin AZD1222

Nom de l'étude	COV001 (NCT04324606) Royaume-Uni	COV002 (NCT04400838) Royaume-Uni	COV003 (ISRCTN89951424) Brésil	COV005 (NCT04444674) Afrique du Sud
Sponsor	Université d'Oxford	Université d'Oxford	Université d'Oxford	Université d'Oxford
Date de début	Avril 2020	Mai 2020	Juin 2020	Juin 2020
Statut de l'essai clinique	En cours	En cours	En cours	En cours
Phase	Phase I/II	Phase II/III	Phase II/III	Phase I/II
Design de l'étude	Simple aveugle Randomisé Groupe contrôle	Simple aveugle Randomisé Groupe contrôle	Simple aveugle Randomisé Groupe contrôle	Double aveugle Randomisé Groupe contrôle
Nombre de participants	1 077	12 390	10 300	2 070
Caractéristiques des participants	18-55 ans Volontaires sains	18 ans et plus Volontaires sains	18 ans et plus Volontaires sains	18-65 ans Volontaires sains
Nombre de dose (IM)	1 ou 2	1 ou 2	2	2
Doses AZD1222	DS* : 5x10 ¹⁰ pv DF** : 2,5x10 ¹⁰ pv	DS : 5x10 ¹⁰ pv DF : 2,2x10 ¹⁰ pv	DS : 5x10 ¹⁰ pv	DS : 5x10 ¹⁰ pv DF : 2,2x10 ¹⁰ pv
Bras contrôle	MenACWY***	MenACWY	MenACWY (1ère dose) Chlorure de sodium 0,9% (2nd dose)	Chlorure de sodium 0,9%
Intervalle des doses	4 à 8 semaines	4 à 6 semaines	4 à 12 semaines	4 semaines
Détection des cas	Passive	Passive et active (RT-PCR SARS-CoV-2 après un écouvillonnage hebdomadaire)	Passive	Passive et active (RT-PCR SARS-CoV-2 après un écouvillonnage salivaire et/ou nasal hebdomadaire)
Durée totale de suivi prévue au protocole	364 jours après la dernière dose	364 jours après la dernière dose	364 jours après la dernière dose	364 jours après la dernière dose

*DS : Dose standard

**DF : Dose faible

***Vaccin contre le méningocoque du type ACWY

pv : particules virales

Essais COV001 et COV005 de phase I/II

L'essai COV001 ([NCT04324606](#)) est une étude de phase I/II, réalisée dans 5 sites au Royaume-Uni. Cet essai a inclus 1 077 volontaires en bonne santé âgés de 18 à 55 ans, en simple aveugle, où les participants du bras contrôle recevaient un vaccin méningococcique conjugué MenACWY (dans le but d'éviter une levée de l'insu, la survenue d'une réaction locale typique d'une vaccination pouvant avoir lieu dans les deux groupes). Les doses de vaccin contenaient chacune 2,5 x10¹⁰ (dose faible, DF) ou 5x10¹⁰ (dose standard, DS) particules virales et les participants ont été répartis en différents groupes : le groupe 1, qui correspond à l'essai de phase 1, composé de 88 sujets (44 vaccinés avec AZD1222

et 44 avec MenACWY), les groupes 2 et 4 associant 489 sujets vaccinés avec AZD1222 et 490 avec MenACWY et le groupe 3 composé de 10 sujets vaccinés avec AZD1222 (groupe non randomisé). Un amendement au protocole dans deux sites a permis d'évaluer l'administration de paracétamol prophylactique avant la vaccination.

L'essai COV005 ([NCT04444674](#)) de phase I/II est réalisé en Afrique du Sud sur 2 130 personnes âgées de 18 à 65 ans, en double aveugle, avec un schéma vaccinal comprenant 2 doses injectées à 4 semaines d'intervalle versus un soluté physiologique comme placebo. Cet essai a inclus un sous-groupe de 100 patients séropositifs pour le VIH/SIDA.

Essais COV002 et COV003 de phase II/III

Dans l'essai COV002 ([NCT04400838](#)) de phase II/III réalisé sur 20 sites au Royaume-Uni, les participants du bras contrôle ont reçu un vaccin méningococcique conjugué MenACWY, justifié par la crainte de voir l'insu levé par la survenue d'une réaction locale. Afin de rechercher des infections à SARS CoV-2 asymptomatiques, il a été demandé, uniquement aux participants de cet essai, de fournir, à partir de la semaine suivant la primo-vaccination, un auto-écouvillonnage hebdomadaire du nez et de la gorge pour recherche d'ARN viral. Au moment de l'analyse intermédiaire, seuls les résultats des prélèvements provenant d'Angleterre et du Pays de Galles étaient disponibles (ceux provenant d'Ecosse ne l'étaient pas) (14).

Lors de la mise en œuvre de l'essai COV002, un contrôle qualité d'un lot de vaccin produit (lot K.0007) a conduit à mettre en évidence une erreur de dosage des particules virales injectées, due aux différentes méthodes utilisées : un facteur approximatif de 2,3 était observé entre la dose standard (DS) et la dose faible (DF), soit 5×10^{10} particules virales estimées par spectrophotométrie pour une dose standard et $2,2 \times 10^{10}$ particules virales estimées par PCR quantitative pour la faible dose. En raison de cet incident technique, 2 741 participants de COV002 ont reçu par erreur une dose faible de vaccin à la 1^{ère} injection. L'emploi de cette dose faible a également affecté, dans une moindre mesure, l'essai COV005. Ces personnes ont ensuite reçu une dose complète (DS, dose standard) à la 2^e injection. L'essai COV002 regroupe donc 2 741 personnes vaccinées selon un schéma DF/DS et 4 807 selon un schéma DS/DS.

Dans cet essai, le délai entre les 2 injections a été très variable : l'intervalle initialement prévu de 4 à 6 semaines n'a pas pu être respecté et a été allongé parfois jusqu'à 26 semaines. Les intervalles médians entre les doses sont de 84 jours dans le groupe DF/DS et de 69 jours dans le groupe DS/DS. Cette variabilité est liée à une modification du schéma de vaccination au cours de l'essai COV002 suite aux données d'immunogénicité provenant de l'essai COV001 montrant la meilleure réponse immunitaire conférée avec un schéma à deux doses (15). Ainsi, les participants qui devaient initialement recevoir une dose unique de vaccin ont finalement reçu une seconde injection, les intervalles entre les doses ont été allongés, notamment pour des raisons logistiques liées au manque de disponibilité des doses. Cet allongement de l'intervalle entre les doses a été constaté dans les 4 essais, mais a surtout affecté les études britanniques COV001 et COV002.

Au total, l'essai COV002 a inclus environ 12 390 volontaires répartis dans des groupes définis en fonction de la tranche d'âge (18-55 ans, 56-69 ans, 70 ans et plus), de la posologie administrée pour la première dose (dose faible et dose standard) et du schéma de vaccination (schéma à une dose ou schémas à deux doses avec des intervalles variables). Les 1 006 participants âgés de plus de 55 ans, ayant été inclus plus tardivement dans l'essai, sont principalement représentés dans le groupe DS/DS où les deux doses ont été administrées à 4 semaines d'intervalle.

L'essai COV003 ([ISRCTN89951424](#)) multicentriques de phase II/III a été réalisé au Brésil sur 4 088 personnes âgées de plus de 18 ans. Les participants ont reçu soit deux doses standards (DS/DS) du vaccin à un intervalle allant de 4 à 12 semaines, soit pour le bras contrôle un vaccin MenACWY pour la première dose et du sérum physiologique pour la deuxième dose. Comme dans l'essai COV002, les 412 participants âgés de plus de 55 ans ont été inclus plus tardivement dans l'essai COV003.

Ces deux essais sont randomisés, en simple aveugle, comparant le vaccin AZD1222 versus un contrôle. Seul l'opérateur réalisant l'injection avait connaissance du produit utilisé, ni le participant, ni l'investigateur n'étaient supposés le connaître. Un comité scientifique indépendant a évalué en aveugle les cas de Covid-19 chez tous les participants ayant une infection à SARS-CoV-2 virologiquement confirmée. Les participants étaient préférentiellement choisis parmi des personnes ayant un fort risque d'exposition au SARS CoV-2, personnels de santé et travailleurs sociaux notamment. Ils pouvaient avoir une maladie chronique à condition qu'elle soit stable.

Malgré les différences méthodologiques décrites ci-dessus entre les études, des analyses poolées ont été réalisées. Ces deux études sont toujours en cours et d'autres analyses intégrant les données des autres essais en cours et basées sur des temps de suivi plus importants sont programmées. Les erreurs portant sur le dosage des particules virales ont conduit à des schémas vaccinaux très hétérogènes, tant en concentration (DF/DS vs DS/DS) qu'en délai d'injection entre 2 doses (variant de 4 à 26 semaines), rendant l'interprétation de ces données particulièrement complexe. Le comparateur a également été variable (vaccin MenACWY, sérum physiologique, ou mixte de l'un puis l'autre). Enfin, le recrutement progressif des sujets, modifié par des amendements successifs, a introduit des disparités entre les groupes vaccinés et les groupes contrôles.

Compte tenu des résultats de phases I et II disponibles à ce jour et du schéma de vaccination retenu dans le cadre de l'AMM, le choix a été fait de présenter en priorité, dès lors que les données disponibles le permettaient, les résultats obtenus selon le schéma à 2 doses standards (DS/DS). Les autres résultats disponibles sont présentés lorsqu'ils apportent des informations complémentaires en termes de sous-groupes d'âges, de présence de comorbidités, d'antécédents de la Covid-19, ou encore du pays où se déroulait l'essai.

Le développement clinique du vaccin AZD1222 repose essentiellement sur 4 essais cliniques contrôlés, randomisés et en simple aveugle conduits chez des adultes âgées de 18 ans et plus : deux études de phases I/II (COV001 et COV005) et deux études de phase II/III (COV002 et COV003). Certaines données de ces essais ont été analysées de façon regroupée (poolée) pour évaluer la tolérance (COV001, COV002, COV003, COV005) et l'efficacité vaccinale (COV002, COV003, COV005).

En raison d'écarts au protocole, les schémas vaccinaux mis en œuvre dans ces essais sont très hétérogènes, à la fois pour le dosage du vaccin AZ1222 (dose faible ou dose standard), l'intervalle entre les deux doses (variant de 4 à 26 semaines), les populations incluses (inclusion ou non des personnes âgées de 65 ans et plus) et le comparateur utilisé (vaccin MenACWY et/ou sérum physiologique). Ces différences rendent particulièrement complexe l'interprétation des données d'efficacité et de tolérance.

2.2. Données d'immunogénicité

2.2.1. Etudes pré-cliniques

Différentes études de toxicité ont démontré l'innocuité du vaccin AZD1222. L'évaluation de la toxicité sur le développement et la reproduction est en cours.

Dans l'étude de van Doremalen *et al.* (16), des groupes de 6 macaques rhésus ont été immunisés par voie IM avec 1 dose d'AZD1222 28 jours avant leur infection par SARS-CoV-2, ou avec 2 doses injectées à 28 et 56 jours avant leur infection (chacune avec $2,5 \times 10^{10}$ particules virales comparativement à la même dose de ChAdOx1 GFP dans le groupe contrôle). Une réponse humorale (IgG anti-S et Ac neutralisants) et cellulaire (IFN γ ELISpot) était induite avec une dose, mais seule la réponse humorale était boostée avec une seconde dose. La réponse en Ac neutralisants n'était pas corrélée avec celle en Ac anti-vecteur. Les auteurs rapportent une réduction significative de la charge virale dans les liquides broncho-alvéolaires et dans les tissus des voies respiratoires inférieures. Aucun signe de pneumonie n'a été observé par analyse histologique 7 jours post-infection. Aucune différence n'a été mise en évidence dans le portage nasal entre les groupes vaccinés et le groupe contrôle suite à l'infection.

2.2.2. Immunité anti-vecteur

L'adénovirus ChAdOx1 étant d'origine simienne, la séroprévalence des anticorps contre ce virus est extrêmement faible chez l'homme et permet ainsi d'éviter une potentielle inefficacité du vaccin AZD1222 liée à une immunité anti-vecteur préexistante. Dans l'étude COV001 de phase I / II évaluant la tolérance et l'immunogénicité du vaccin AZD1222, les titres en Ac anti-ChAdOx1 induits après une première injection étaient similaires que ce soit avec une dose standard ou une faible dose, mais ils n'étaient pas augmentés suite à l'injection d'une 2^e dose (15, 17), ni corrélés aux titres en Ac anti-S à J28 après la 2^e dose chez des sujets âgés de 18 à 55 ans. Les titres d'Ac neutralisants anti-ChAdOx1 n'étaient pas non plus corrélés à la réponse cellulaire T CD8 spécifique à la protéine S estimée à J28 après une vaccination par 2 doses standards de vaccin AZD1222 (15).

2.2.3. Choix de la dose et modalités d'injection

Le laboratoire AstraZeneca a soutenu le développement clinique initial du vaccin AZD1222 réalisé avec la dose à 5.10^{10} particules virales à partir des données d'immunogénicité et de tolérance obtenues avec le vaccin MERS-CoV (18-20). Des déviations au protocole dans certaines études de phase I/II ou une étude de phase II/III du vaccin AZD1222 (cf. supra) ont conduit à distinguer l'évaluation d'une dose faible ($2,2.10^{10}$ ou $2,5.10^{10}$ particules virales) vs la dose standard.

Alors que des injections hétérologues de vaccins à vecteurs adénoviraux sont bien connues pour induire une forte réponse immunitaire, un vaccin Ebola ayant pour vecteur l'adénovirus de type 5 a montré que l'injection d'une seconde dose homologue boostait à la fois la réponse immunitaire cellulaire et humorale (d'un facteur 9 concernant les moyennes géométriques des titres en Ac, comparativement à celles induites après une seule dose) (21). C'est donc cette stratégie qui a été retenue pour le développement du vaccin AZD1222.

2.2.4. Etude de phase I / II (COV001)

L'évaluation de la réponse humorale et cellulaire induite par le vaccin AZD1222 a été menée dans la phase I / II de l'étude COV001 (cf. Annexe 1).

L'ensemble des données d'immunogénicité observées en phase I / II montre qu'une injection par voie IM d'une dose de 5×10^{10} particules virales d'AZD1222 induit d'une part une réponse cellulaire T CD4 de type Th1 et CD8, et d'autre part une réponse humorale (IgG anti-S et Ac neutralisants) qui est elle-même augmentée par une 2^e injection (dose standard ou faible), avec un intervalle de 4 ou 8 semaines entre les injections.

2.2.5. Etudes de phase II / III (COV002 et COV003)

Environ 15 % des sujets analysés pour l'évaluation de la tolérance ont été inclus dans les analyses évaluant la réponse humorale (avec moins d'échantillons dédiés à l'estimation des Ac neutralisants par *pseudoneutralisation assay* complétée par *live neutralisation assays* (8 % des échantillons) qu'à celle des Ac anti-S et anti-RDB). Ces sujets étaient séronégatifs pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion sauf mention contraire.

Sont présentées ci-après des données d'immunogénicité distinctes pour les schémas DS/DS, DF/DS et des données mixant ces 2 schémas. Les résultats et effectifs des différents groupes considérés sont rapportés en annexes 2 (Tableau 9) et 3 (Tableau 10).

Réponse humorale : analyses par sous-groupes

Le vaccin AZD1222 induit une forte réponse humorale en termes d'Ac anti-S, anti-RBD et d'Ac neutralisants du SARS-CoV-2 (estimée à J28 après la 1^{ère} et à J28 après la 2^e dose), quel que soit le schéma vaccinal considéré. La réponse en Ac anti-RBD étant toujours étroitement corrélée à la réponse en Ac anti-S, seule cette dernière est rapportée ci-après.

Chez les sujets de 65 ans et plus, les moyennes géométriques des titres (MGT) en Ac anti-S et en Ac neutralisants (pseudoneutralisation) sont numériquement inférieures comparativement aux sujets plus jeunes, que ce soit après la 1^{ère} ou la 2^e dose (Tableau 9 annexe 2 et Tableau 10 en annexe 3). Il est intéressant de souligner que l'intervalle entre les injections dans cette population âgée est majoritairement < à 6 semaines, ce qui pourrait contribuer - selon l'interprétation du laboratoire AstraZeneca - à minimiser les titres observés, étant donné l'influence de l'allongement de l'intervalle entre les injections constaté vis-à-vis de la réponse immune (cf. ci-après).

Il est à noter qu'il n'est pas possible de comparer les schémas d'immunisation entre les groupes d'âge, en l'absence de sujets âgés de plus de 65 ans dans le groupe immunisé par DF/DS.

Chez les sujets présentant une comorbidité à l'inclusion, aucune différence n'est observée en termes de réponse humorale (Ac anti-S et Ac neutralisant à J28 après chaque dose) comparativement aux sujets sans comorbidité (Tableau 9 annexe 2 et Tableau 10 en annexe 3), que ce soit après la 1^{ère} dose ou après la 2^e, quel que soit le schéma vaccinal adopté (DS/DS vs DF/DS)

Chez des sujets séronégatifs (pour le SARS-CoV-2) à l'inclusion, on observe une réponse en Ac anti-S à J28 suite à l'injection de la 1^{ère} dose, qui est boostée suite à l'injection de la 2^e dose. Il est intéressant de souligner que le boost suite à la 2^e dose n'est pas retrouvé chez des sujets séropositifs

à l'inclusion, ces derniers ayant très probablement atteints un « plateau d'immunité », mais que la réponse préexistante est tout de même boostée après une 1ère dose.

En fonction des pays d'inclusion des sujets, à savoir la Grande-Bretagne (COV002), le Brésil (COV003) ou l'Afrique du Sud (COV005) mais de faible effectif, aucune différence n'est sensiblement observée dans la réponse humorale induite avec le schéma DS/DS.

Analyse exploratoire : effet de la faible dose sur la réponse humorale

Une déviation au protocole a conduit de fait à immuniser un certain nombre de sujets avec une faible dose en particules virales. Ainsi le schéma DF/DS concerne uniquement des participants à l'étude britannique (COV002), alors que le schéma DS/DS concerne des participants à la fois britanniques et brésiliens (COV002 et COV003), mais des différences importantes sont à souligner entre les bras, en âge (pas de sujets de 65 ans et plus dans le schéma DF/DS), origine ethnique, prévalence de comorbidité, et surtout l'intervalle entre injections (intervalle > à 9 semaines majoritairement dans le schéma DF/DS) et durée de suivi (Tableau 3).

Les MGT en Ac (anti-S, anti-RBD et neutralisants) du groupe immunisé selon le schéma DF/DS sont supérieures à celles du groupe immunisé selon le schéma DS/DS. Les mécanismes potentiels avancés par le laboratoire selon lesquels une première dose plus faible pourrait permettre une amplification de la réponse suite à un boost, sont d'une part une réponse plus forte des cellules T CD4 spécifique ou une différenciation préférentielle des cellules B en cellules mémoire à long terme plutôt qu'en cellules plasmiques (22). Un éventuel effet antagoniste moins marqué d'une immunité anti-vecteur peut être évoqué, mais cela n'est pas corroboré par les titres en Ac neutralisants anti- ChAdOx1 observés après la 2^e dose, sans association avec Ac anti-S induits à J28 après la 2^e dose chez des sujets âgés de 18 à 55 ans (15). L'effet antagoniste d'Ac anti-vecteur préexistants impactant la réponse neutralisante anti-S et la réponse lymphocytaire T a pu être observé dans d'autres modèles, notamment avec le vaccin chinois développé avec l'Ad5 (23).

L'explication la plus probable repose sur le fait que les sujets immunisés avec le schéma DF/DS ont pour 85,3 % (168/197) reçu les injections à un intervalle > à 12 semaines, vs seulement 17,8 % (235/1320) pour les sujets immunisés selon le schéma DS/DS (cf. ci-dessous). En effet, en règle générale, en immunologie, l'espacement des doses de vaccin est un facteur d'amélioration de la réponse immune plutôt qu'un facteur de non-réponse (24, 25).

Analyse exploratoire : effet de l'intervalle entre les 2 injections sur la réponse humorale

Une indisponibilité de la seconde dose liée aux conditions rapides de mise en place des essais a conduit à l'injecter à des intervalles au-delà des 12 semaines maximales préconisées par le protocole initialement (jusqu'à 26 semaines).

Dans le groupe immunisé par le schéma DS/DS (Tableau 11 en annexe 4 et Tableau 12 en annexe 5), alors qu'une 1ère dose induit une réponse humorale similaire quel que soit l'intervalle entre les injections, on observe clairement une réponse en Ac anti-S et en Ac neutralisant qui s'intensifie avec l'allongement de celui-ci. Pour le groupe immunisé selon le schéma DF/DS, les effectifs sont insuffisants voire inexistantes (pour les plus de 65 ans) pour comparer avec un intervalle < à 9 semaines. Pour des

intervalles compris entre 9 et 11 semaines, et ceux ≥ 12 semaines, les titres atteints en Ac après la 2^e dose sont similaires entre les groupes DS/DS et DF/DS.

Ces analyses exploratoires suggèrent fortement le rôle prépondérant de l'allongement de l'intervalle entre les injections sur celui du schéma d'immunisation DF/DS, quant à induire une réponse humorale élevée.

Le vaccin AZD1222 administré à raison de 5×10^{10} particules virales (dose standard) par voie IM, induit une réponse humorale d'Ac anti-S, anti-RBD et Ac neutralisant le SARS-CoV-2, à J28 après une 1^{ère} dose, qui est boostée par une 2^e dose (standard), aussi bien chez des sujets âgés de 18 à 64 ans que chez des sujets âgés de 65 ans et plus. Cette réponse apparaît numériquement plus élevée chez les sujets jeunes comparativement aux sujets âgés (mais il faut souligner que l'intervalle entre les injections dans cette population âgée était majoritairement inférieur à 6 semaines).

La réponse humorale est mesurée à J28 après l'injection de la seconde dose, mais il n'y a pas de données quant à sa persistance dans le temps.

L'allongement de l'intervalle entre les 2 injections conduit à augmenter cette réponse humorale.

La présence d'une comorbidité (obésité, maladies cardio-vasculaires ou respiratoires, diabète) chez les sujets n'affecte pas leur réponse humorale. Aucune donnée immunologique n'est disponible chez des sujets immunodéprimés.

Un effet anamnétique de la réponse humorale est observé chez les sujets présentant une séropositivité pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion, mais une seconde dose n'augmente pas la réponse.

Il est cependant important de rappeler qu'aucun corrélat de protection n'a encore été démontré.

2.3. Données d'efficacité

Les données d'efficacité clinique disponibles à ce jour reposent sur l'analyse intermédiaire, *planifiée a priori*, des données combinées des études COV002, COV003 et COV005 (en considérant comme date de point le 7 décembre 2020) : 327 événements inclus (DS/DS et DF/DS), dont 266 dans le groupe DS/DS (données non publiées). Une première analyse intermédiaire a été réalisée à partir des études COV002, COV003 (le nombre d'événements dans l'étude COV005 était insuffisant pour être inclus dans cette analyse intermédiaire) en retenant comme date de point le 4 novembre 2020 (14). Dans cette première analyse, 131 événements ont été inclus dans l'analyse du critère principal (EV), dont 98 déclarés chez des sujets ayant reçu le schéma à 2 doses standards de vaccin (DS/DS). Certains résultats d'efficacité sont disponibles uniquement dans la première analyse intermédiaire, et d'autres uniquement dans la seconde analyse intermédiaire, ces deux analyses sont donc complémentaires.

Le critère de jugement principal était la survenue, à partir de J15 après la seconde dose, d'au moins un symptôme de Covid-19, parmi fièvre à 37,8° C ou plus, toux, dyspnée, anosmie ou agueusie, et une infection à SARS-CoV-2 prouvée par la mise en évidence de l'ARN viral dans un écouvillonnage. Les participants étaient exclus de l'analyse d'efficacité si leur sérologie SARS CoV-2 était positive ou indisponible lors de l'inclusion et si un prélèvement pour recherche d'ARN viral était positif avant les 15 jours suivant la deuxième dose.

L'analyse principale de l'efficacité a été évaluée chez les participants qui ont reçu deux injections (indépendamment de la dose utilisée : DS/DS ou DF/DS), séronégatifs à l'inclusion, en intention de traiter (ITT). L'analyse complémentaire de la population ayant reçu le schéma DS/DS (schéma retenu par l'AMM) était également prévue et le choix a été fait de présenter ci-après en priorité les principaux résultats obtenus selon le schéma à 2 doses standards (DS/DS). Les résultats de la seconde analyse intermédiaire (suivi jusqu'au 7 décembre 2020) étant incomplets, ceux de la première analyse intermédiaire (suivi jusqu'au 4 novembre 2020) sont présentés lorsqu'ils apportent des informations complémentaires. La même règle a été respectée pour les résultats des analyses exploratoires (efficacité chez les personnes âgées de 65 ans et plus, chez les participants souffrant de comorbidités, efficacité après la première dose, selon l'intervalle entre les deux doses, selon le pays où se déroulait l'essai, efficacité contre les formes graves et contre les formes asymptomatiques).

Dans la première analyse intermédiaire, un total de 11 636 participants a été inclus dans l'analyse principale, dont 5 807 dans le bras expérimental et 5 829 dans le bras contrôle. Parmi ces participants, 8 895 sont dans le groupe DS/DS, dont 4 440 dans le bras expérimental et 4 445 dans le bras contrôle (Tableau 3). La majorité des participants inclus dans l'analyse principale étaient âgés de 18 à 55 ans à l'inclusion (87 % des participants au Royaume-Uni et 90 % au Brésil), 12,2 % avaient plus de 55 ans (N=1 418), 5,7 % 65 ans et plus (N=660, aucun n'a reçu le schéma DF/DS) et 3,8 % avaient 70 ans et plus (N=444). La population d'analyse était composée de 61 % de femmes (66 % des participants dans le groupe DF/DS et 59 % dans le groupe DS/DS) et 83 % des participants étaient blancs (92,4 % au Royaume-Uni et 67,5 % au Brésil). Environ un tiers des participants (36 %) avaient une comorbidité à l'inclusion, dont 54,4 % une obésité (IMC \geq 30 kg/m²), 17,4 % une hypertension artérielle et 16,7 % un asthme. La durée médiane de suivi dans la première analyse intermédiaire est de 132 jours (soit 19 semaines) après la première dose (entre 41 et 158 jours) et de 48 jours (7 semaines) à partir de 15 jours après la seconde dose (entre 1 et 79 jours).

La description des caractéristiques de la population incluse dans la seconde analyse intermédiaire est disponible uniquement pour le sous-groupe de participants ayant reçu 2 doses standards (DS/DS) espacées de 4 à 12 semaines et séronégatifs à l'inclusion (Tableau 13 en annexe). Ce sous-groupe correspond à 11 595 participants, dont 5 832 dans le bras expérimental et 5 763 dans le bras contrôle. Parmi ces participants, 1 127 sont issus de l'étude sud-africaine (COV005). La majorité des participants avaient entre 18 et 55 ans à l'inclusion (77 %, N=8 908). Les participants de plus de 65 ans représentaient 11,7 % de la population analysée (N=1 353), et 8,2 % avaient plus de 70 ans (N=951). Les participants qui présentaient une comorbidité à l'inclusion représentaient 37,7 %. Le participant le plus âgé à l'inclusion avait 65 ans dans l'étude COV005, 86 ans dans l'étude COV003 et 88 ans dans l'étude COV002. La distribution des temps de suivi n'était pas disponible pour cette seconde analyse intermédiaire.

Tableau 3. Principales caractéristiques des participants inclus dans l'analyse principale d'efficacité (première analyse intermédiaire avec un suivi jusqu'au 4 novembre 2020)

	COV002 (Royaume-Uni) DF/DS ; N=2 741		COV002 (Royaume-Uni) DS/DS ; N=4 807		COV003 (Brésil) DS/DS ; N=4 088	
	AZD1222 (n=1 367)	Contrôle (n=1 374)	AZD1222 (n=2 377)	Contrôle (n=24 30)	AZD1222 (n=2 063)	Contrôle (n=2 025)
Age à l'inclusion						
Médian (années)	40,0	40,0	44,0	44,0	37,0	37,0
≥ 65 ans, n	0	0	277 (11,7)	279 (11,5)	64 (3,1)	40 (2,0)
Sexe, n (%)						
Femme	886 (64,8)	927 (67,5)	1378 (58,0)	1437 (59,1)	1261 (61,1)	1156 (57,1)
Homme	481 (35,2)	447 (32,5)	999 (42,0)	993 (40,9)	802 (38,9)	869 (42,9)
Personnels de santé ou médico-social, n (%)	1236 (90,4)	1253 (91,2)	1441 (60,6)	1513 (62,3)	1833 (88,9)	1775 (87,7)
IMC (kg/m²), médiane	25,2 (22,8-28,7)	25,3 (22,7-28,8)	25,4 (22,9-28,7)	25,5 (22,9-29,1)	25,6 (22,8-29,1)	25,6 (23,1-29,0)
Comorbidités*, n (%)						
Toutes comorbidités	459 (33,6)	463 (33,7)	852 (35,8)	935 (38,5)	759 (36,8)	735 (36,3)
Maladies cardiovasculaires	104 (7,6%)	92 (6,7%)	264 (11,1%)	266 (10,9%)	271 (13,1%)	244 (12,0%)
Maladies respiratoires	158 (11,6%)	176 (12,8%)	285 (12,0%)	316 (13,0%)	215 (10,4%)	210 (10,4%)
Diabète	18 (1,3%)	15 (1,1%)	58 (2,4%)	60 (2,5%)	59 (2,9%)	60 (3,0%)
Intervalles entre les deux doses (semaines), n (%)						
Médiane	12	12	10	10	5	5
Moins de 6	0	0	453 (19,1)	454 (18,7)	1249 (60,5)	1244 (51,4)
De 6 à 9	6 (0,4)	6 (0,4)	317 (13,3)	277 (11,4)	245 (11,9)	244 (12,0)
De 9 à 11	388 (28,4)	378 (27,5)	653 (27,5)	718 (29,5)	403 (19,5)	392 (19,4)
12 ou plus	973 (71,2)	990 (72,1)	854 (40,1)	981 (40,4)	166 (8,0)	145 (7,2)
Durée de suivi après la première dose (jours)						
Médiane	154,0	154,0	136,0	136,0	100,0	99,0

DF : Dose faible, DS : Dose standard, IMC : Indice de Masse Corporelle, *Présence de comorbidités : Oui si présence d'une des comorbidités suivantes : IMC ≥ 30kg/m², maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires ou diabète (les inclusions dans ces essais étaient limitées aux personnes n'ayant pas de maladies graves ou non équilibrées)

2.3.1. Efficacité vaccinale selon critère de jugement principal

L'analyse principale à partir des données poolées des essais COV002, COV003 et COV005 (suivi jusqu'au 7 décembre 2020) a montré une efficacité de 66,07 % (IC95 %, 56,54 ; 73,52) (Tableau 4). En raison d'écart aux protocoles, les schémas vaccinaux mis en œuvre dans ces essais sont très hétérogènes, à la fois pour le dosage du vaccin AZD1222 (dose faible ou dose standard), le délai entre les deux doses (variant de 4 à 26 semaines) et le comparateur utilisé (vaccin MenACWY et/ou sérum

physiologique). L'analyse complémentaire de la population ayant reçu le schéma DS/DS (schéma retenu par l'AMM) a montré une efficacité vaccinale de 62,17 % (IC95 %, 50,56 ; 71,05). Ce résultat est respectivement de 70,02 %, 56,61 % et 37,13 % dans les essais COV002, COV003 et COV005. La distribution des temps de suivi dans cette analyse n'était pas disponible.

Tableau 4. Résumé des principaux résultats d'efficacité vaccinale disponibles (seconde analyse intermédiaire avec un suivi jusqu'au 7 décembre 2020)

	AZD1222	Contrôle	Efficacité (EV)
	n / N (%)	n / N (%)	% [IC95%]
Analyse en intention de traiter (ITT) : schéma à deux doses (DS/DS et DF/DS) *			
COV002, COV003 et COV005 (DS/DS et DF/DS)	84 / 8241 (1,02)	243 / 8196 (2,96)	66,07 % [56,54 ; 73,52]
COV002 (DS/DS et DF/DS)	33 / 4071 (0,81)	128 / 4136 (3,09)	74,34 % [62,39 ; 82,50]
COV005 (DS/DS et DF/DS)	2 / 756 (0,26)	3 / 721 (0,42)	37,04 % [-277,20 ; 89,49]
Analyse restreinte à la population ayant reçu le schéma à deux doses standards (DS/DS) *			
COV002, COV003 et COV005 (DS/DS)	74 / 6845 (1,08)	192 / 6794 (2,83)	62,17 % [50,56 ; 71,05]
COV002 (DS/DS)	23 / 2692 (0,85)	77 / 2751 (2,80)	70,02 % [52,56 ; 81,18]
COV003 (DS/DS)	49 / 3414 (1,44)	112 / 3339 (3,35)	57,61 % [40,73 ; 69,68]
COV005 (DS/DS)	2 / 739 (0,27)	3 / 704 (0,43)	37,13 % [-276,69 ; 89,51]

* Critère de jugement principal : cas symptomatiques survenant à partir du 15^e jour après la seconde dose)

Dans la première analyse intermédiaire (suivi jusqu'au 4 novembre 2020), l'analyse conduite à partir des données poolées des essais COV002 et COV003 a montré une efficacité vaccinale du même ordre que celle observée dans la seconde analyse intermédiaire (Tableau 14 en annexe 7), de 70,42 % (IC95 %, 54,84 ; 80,63) après deux doses (DS/DS ou DF/DS) et de 62,10 % (IC95 %, 39,96 ; 76,08) selon le schéma DS/DS (Figure 1). L'efficacité vaccinale moyenne estimée dans l'analyse principale est plus élevée car, de façon contre-intuitive, l'efficacité dans le groupe DF/DS est estimée à 90,05 % (IC95 %, 65,84 ; 97,10). Toutefois, outre des différences de posologie, des différences notables existent entre le groupe DF/DS et les groupes de participants ayant reçu deux doses standards (Tableau 3). En particulier, l'intervalle entre les deux doses était plus important dans le groupe DF/DS, aucun participant de plus de 55 ans n'appartenait à ce groupe et la population de ce groupe était constituée à 90 % de professionnels de santé. Outre ces limites méthodologiques, d'autres hypothèses, notamment immunologiques, ont été avancées pour expliquer ces potentielles différences d'efficacité, mais aucune n'a été confirmée à ce jour.

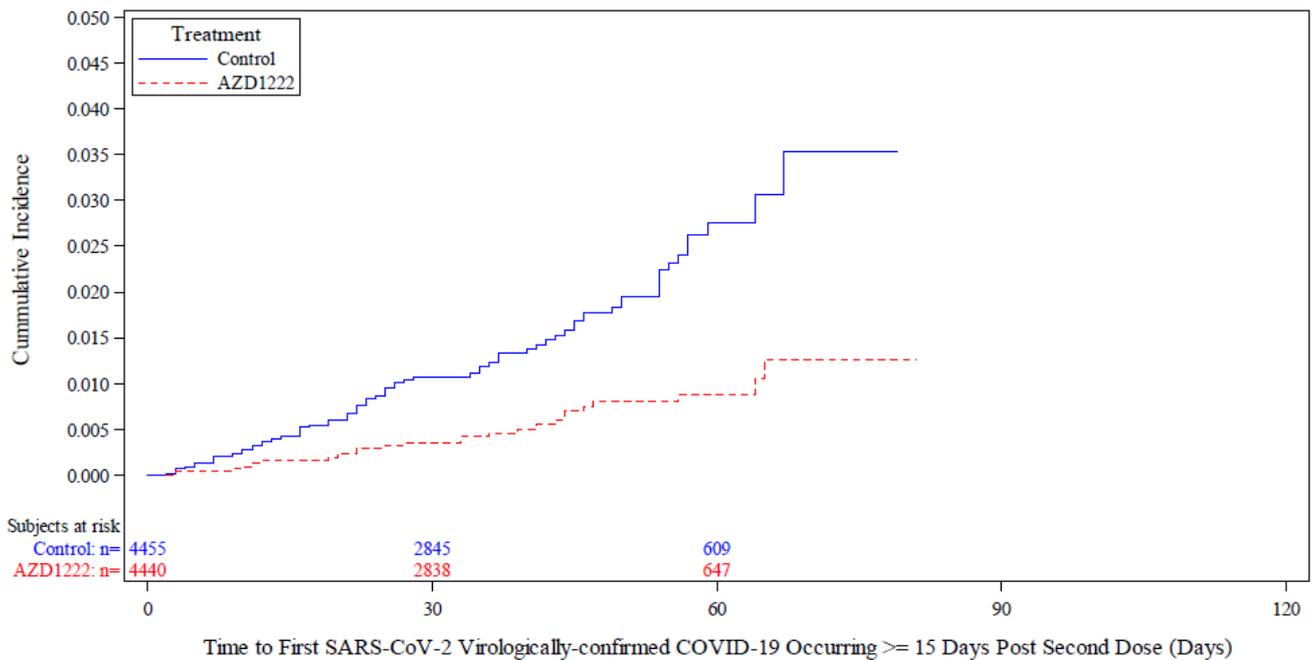


Figure 1 : Courbes d'incidences cumulatives des cas COVID-19 symptomatiques, virologiquement confirmés, à partir du 15ème jour suivant la 2nde dose vaccinale (population DS/DS séronégative, COV002 et COV003, suivi jusqu'au 4 novembre 2020)

2.3.2. Analyses exploratoires

2.3.2.1. Efficacité après la première dose

L'efficacité vaccinale sur la survenue d'une forme symptomatique de Covid-19 a été évaluée dans la seconde analyse intermédiaire (suivi jusqu'au 7 décembre 2020) à partir de 22 jours après l'administration de la première dose et jusqu'à l'administration de la seconde dose ou, à défaut, jusqu'à 12 semaines après la première dose (Tableau 5). Les participants dont la recherche d'ARN viral était positive au cours des 21 jours suivants la première dose, après l'administration de la seconde dose ou plus de 12 semaines après la première injection ont été exclus de cette analyse. L'efficacité vaccinale après une première dose standard (DS) était de 71,66 % (IC95 %, 52,17 ; 83,21), soit une efficacité similaire à celle observée à partir de 15 jours après la seconde dose (DS/DS), et 81 cas sont survenus, dont 18 dans le groupe vaccin.

Dans la première analyse intermédiaire (COV002 et COV003, suivi jusqu'au 4 novembre 2020), une analyse complémentaire a été réalisée pour évaluer l'efficacité vaccinale après une première dose jusqu'à l'administration de la seconde dose (les sujets ont été censurés lors de la seconde dose ou, à défaut, 12 semaines après la première dose), en faisant varier le délai à partir duquel les événements sont pris en compte après la première injection (Tableau 15 en annexe). L'efficacité vaccinale était de 53,82 % (IC95 %, 30,15 ; 69,47) à partir de 7 jours après la première injection, de 73,20 % (IC95 %, 53,38 ; 84,59) à partir de 14 jours et de 73,02 % (IC95 %, 48,90 ; 85,75) à partir de 21 jours. Les intervalles de confiance sont toutefois larges et se chevauchent. Cette analyse suggère que la protection conférée par le vaccin AZD1222 apparaît approximativement 3 semaines après la première injection.

A l'inverse, une analyse complémentaire a examiné l'efficacité vaccinale à partir de 22 jours après l'administration de la première dose et avant la seconde injection en faisant varier la durée de suivi après la première dose (Tableau 15 en annexe). L'efficacité vaccinale était de 100 % (IC95 %,

60,55 ; ND) jusqu'à 4 semaines après la première injection, de 83,07 % (IC95 %, 56,13 ; 93,47) jusqu'à 8 semaines, de 76,38 % (IC95 %, 52,86 ; 88,17) jusqu'à 12 semaines (les données ne permettent pas de démontrer l'efficacité au-delà de 12 semaines). Cette analyse montre que la protection conférée après la première dose persiste pendant au moins 12 semaines, jusqu'à l'administration de la seconde dose.

2.3.2.2. Efficacité selon les intervalles entre les doses

L'efficacité vaccinale du schéma à deux doses standards (DS/DS) a été estimée jusqu'au 7 décembre 2020 selon l'intervalle entre les deux doses (de 4 à 8 semaines, de 9 à 12 semaines et plus de 12 semaines). L'efficacité vaccinale a été de 56,00 % (IC95 %, 39,27 ; 68,12) lorsque la seconde injection a été administrée entre 4 et 8 semaines après la première injection, de 70,48 % (IC95 %, 42,41 ; 84,87) lorsque la seconde injection a été administrée entre 9 et 12 semaines après la première injection et de 75,40 % (IC95 %, 46,70 ; 88,65) lorsque la seconde injection a été administrée plus de 12 semaines après la première injection. L'efficacité vaccinale était de 59,41 % (IC95 %, 45,82 ; 69,59) lorsque la seconde injection a été administrée entre 4 et 12 semaines après la première injection. Cette analyse exploratoire met en évidence l'impact positif sur l'efficacité vaccinale (à partir de 15 jours après la seconde dose) de l'allongement de l'intervalle entre les doses (Tableau 5). Ce résultat nécessite toutefois d'être confirmé par des analyses multivariées car les caractéristiques de la population selon l'intervalle entre les doses n'ont pas été prises en compte dans l'analyse.

2.3.2.3. Efficacité chez les personnes atteintes de comorbidités

Les résultats d'efficacité chez les personnes atteintes de comorbidités sont disponibles uniquement pour la première analyse intermédiaire (suivi jusqu'au 4 novembre). Environ 36 % de la population incluse dans l'analyse principale étaient atteinte de comorbidité(s) à l'inclusion telles que : maladie cardiovasculaire, respiratoire, diabète de type 2 ou IMC \geq 30 kg/m² (Tableau 3). La répartition de ces participants était globalement équilibrée entre les groupes. Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'obésité (54,4 %), l'hypertension (17,4 %) et l'asthme (16,7 %). Pour rappel, les personnes présentant une maladie grave ou non équilibrée n'ont pas été inclus dans les essais.

Chez les patients présentant au moins une comorbidité à l'inclusion, l'efficacité vaccinale n'était pas disponible pour le schéma à deux doses standards (DS/DS). Dans la population poolée (DS/DS ou DF/DS), l'efficacité vaccinale du vaccin AZD1222 contre les cas symptomatiques de COVID-19 virologiquement confirmés a été de 73,43 % (IC95 %, 48,49 ; 86,29) à compter du 15^{ème} jour après la seconde dose vaccinale (Tableau 5), soit une efficacité similaire à celle observée pour l'ensemble de la population d'étude avec ce schéma.

2.3.2.4. Efficacité chez les personnes âgées de 65 ans et plus

Une analyse exploratoire chez les participants âgés de 65 ans et plus a été réalisée dans la seconde analyse intermédiaire (analyse restreinte aux participants du groupe DS/DS, séronégatifs à l'inclusion et dont l'intervalle entre les doses est compris entre 4 et 12 semaines). Au total, 1 353 participants âgés de 65 ans et plus ont été intégrés dans cette analyse : 687 participants dans le groupe AZD1222 et 666 participants dans le groupe contrôle (Tableau 5). Le nombre d'événements observés jusqu'au 7 décembre 2020 était limité (4 dans le bras expérimental, 7 dans le bras contrôle) et l'efficacité du vaccin n'a pas été démontrée dans cette population (EV=44,82 [IC95 %, -88,81 ; 83,88], p=0,343). Dans cette analyse, 89,6 % des participants âgés de 65 ans et plus ont reçu leur seconde dose moins de 6 semaines après la première. Ce résultat ne permet pas de conclure sur l'efficacité du vaccin AZD1222 chez les patients âgés de 65 ans et plus.

2.3.2.5. Efficacité contre les formes asymptomatiques

Les résultats d'efficacité vaccinale pour la prévention des formes asymptomatiques (détectées par des PCR hebdomadaires dans l'essai COV002) sont disponibles uniquement pour la première analyse intermédiaire (suivi jusqu'au 4 novembre). Le nombre de prélèvements positifs utilisables était limité et 31 cas de formes asymptomatiques de la Covid-19 ont été inclus dans les analyses, 19 avec le schéma DS/DS (dont 8 dans le groupe AZD1222). L'efficacité du vaccin AZD1222 dans la prévention des formes asymptomatiques n'a pas été démontrée (Tableau 5).

Les auteurs ont réalisé une analyse complémentaire en incluant dans la définition des cas les participants pour lesquels l'existence des symptômes était inconnue, pour augmenter la puissance statistique. Avec cette définition, l'analyse intermédiaire comprenait 45 cas avec le schéma DS/DS (dont 22 dans le groupe AZD1222) et 24 avec le schéma DF/DS (dont 7 dans le groupe AZD1222). Une tendance a été observée avec le schéma DF/DS (EV=59,03 % [IC95 %, 1,40 ; 82,97], p=0,046), mais l'efficacité n'a pas été démontrée avec le schéma DS/DS (EV=3,94 % [-72,14 ; 46,40], p=0,89). Le recul est encore limité pour conclure sur la prévention des formes asymptomatiques.

2.3.2.6. Efficacité en fonction de la gravité des cas de Covid-19

La gravité des cas de Covid-19 a été définie selon l'échelle proposée de l'OMS (26). Au 7 décembre 2020, 8 cas ayant conduit à une hospitalisation (score OMS \geq 4) sont survenus, tous dans le groupe contrôle, et l'efficacité vaccinale a été estimée à 100 % (IC95 %, 42,58 ; ND) en termes de prévention des hospitalisations. Aucun cas de Covid-19 n'a conduit au décès d'un participant et le nombre de formes sévères (définis par un score \geq 6 selon l'échelle de l'OMS) restait très limité (1 cas observé dans le bras contrôle), ce qui ne permet pas d'estimer l'efficacité vaccinale contre les formes sévères et le décès.

Tableau 5. Résumé des résultats d'efficacité vaccinale disponibles dans les analyses exploratoires

	AZD1222	Contrôle	Efficacité (EV)
	n / N (%)	n / N (%)	% [IC95%]
Efficacité vaccinale après la première dose (cas survenant à partir de 22 jours après la 1ère dose et jusqu'à la 2nddose ou, à défaut, jusqu'à 12 semaines suivant la 1ère dose, suivi jusqu'au 07/12/2020)			
COV002, COV003 et COV005 (DS)	18 / 8835 (0,20)	63 / 8801 (0,72)	71,66 % [52,17 ; 83,21]
Efficacité après la seconde dose selon les intervalles entre les deux doses (schéma à 2 doses standards, DS/DS, cas survenant à partir du 15e jour après la seconde dose, suivi jusqu'au 07/12/2020)			
De 4 à 8 semaines	54 / 4779 (1,13)	117 / 4662 (2,51)	56,00 % [39,27 ; 68,12]
De 9 à 12 semaines	11 / 1053 (1,04)	39 / 1101 (3,54)	70,48 % [42,42 ; 84,87]
Plus de 12 semaines	8 / 807 (0,99)	33 / 828 (3,99)	75,40 % [46,70 ; 88,65]
De 4 à 12 semaines	65 / 5832 (1,11)	156 / 5763 (2,71)	59,41 % [45,82 ; 69,59]
Efficacité chez les participants souffrants de comorbidités* (cas survenant à partir du 15e jour après la seconde dose, suivi jusqu'au 4/11/2020)			
COV002 et COV003 (DS/DS)	ND	ND	ND
COV002 et COV003 (DS/DS et DF/DS)	11 / 2070 (0,53)	43 / 2133 (2,02)	73,43 % [48,49 ; 86,29]

	AZD1222	Contrôle	Efficacité (EV)
Efficacité chez les personnes âgées de 65 ans et plus (cas survenant à partir du 15e jour après la seconde dose, avec un intervalle entre les doses de 4 à 12 semaines et un suivi jusqu'au 7/12/2020)			
COV002, COV003 et COV005 (DS/DS)	4 / 687 (0,58)	7 / 666 (1,05)	44,82 % [-88,81 ; 83,88]
Efficacité vaccinale contre cas de Covid-19 ayant conduit à une hospitalisation (cas survenant à partir du 15e jour après la seconde dose, suivi jusqu'au 7/12/2020)			
COV002, COV003 et COV005 (DS/DS)	0 / 6845	8 / 6794 (0,12)	100 % [42,58 ; ND]
COV002, COV003 et COV005 (DS/DS et DF/DS)	0 / 5807	9 / 8196 (0,11)	100 % [50,19 ; ND]
Efficacité sur les formes asymptomatiques (cas survenant à partir du 15e jour après la seconde dose, suivi jusqu'au 4/11/2020)			
COV002 (DS/DS)	8 / 2377 (0,34)	11 / 2430 (0,45)	26,94 % [-81,50 ; 70,59]
COV002 (DF/DS)	3 / 1367 (0,22)	9 / 1374 (0,66)	66,83 % [-22,32 ; 91,01]
Efficacité sur les formes asymptomatiques ou pour lesquelles l'apparition des symptômes était inconnue (cas survenant à partir du 15e jour après la seconde dose, suivi jusqu'au 4/11/2020)			
COV002 (DS/DS)	22 / 2377 (0,93)	23 / 2430 (0,95)	3,94 % [-72,14 ; 46,40]
COV002 (DF/DS)	7 / 1367 (0,51)	17 / 1374 (1,24)	59,03 % [1,40 ; 82,97]
COV002 (DS/DS ou DS/DS)	ND	ND	ND

*Présence de comorbidités : Oui si présence d'une des comorbidités suivantes : IMC \geq 30kg/m², maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires ou diabètes (les inclusions dans ces essais étaient limitées aux personnes n'ayant pas de maladies graves ou non équilibrées)

Les données d'efficacité disponibles pour le vaccin AZD1222 sont issues de l'analyse de données poolées provenant de trois essais de phase II/III menés au Royaume-Uni (COV002), au Brésil (COV003) et en Afrique du Sud (COV005). Au total, 16 437 volontaires ont été inclus dans l'analyse intermédiaire un suivi jusqu'au 7 décembre, dont 8 241 ont reçu le vaccin AZD1222 selon un schéma à 2 doses (DS/DS ou DF/DS). La durée médiane de suivi pour la première analyse intermédiaire (suivi jusqu'au 4 novembre) était de 19 semaines après la première injection et de 9 semaines après la seconde (information non disponible pour la seconde analyse intermédiaire avec un suivi jusqu'au 7 décembre 2020).

L'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques de la Covid-19 évaluée 15 jours après la seconde injection a été estimée à 62,17 % (IC95 %, 50,56 ; 71,05) avec le schéma de vaccination à 2 doses standards (DS/DS) prévu dans l'AMM. Le nombre de participants de 65 ans et plus était trop faible pour estimer l'efficacité vaccinale dans cette population : 4 cas sont survenus chez les personnes vaccinées avec AZD1222 (N=687), versus 7 dans le groupe contrôle (N=666).

L'interprétation plus fine des données d'efficacité pour le vaccin AZD1222 est complexe en raison de l'hétérogénéité entre les études qui ont été regroupées, de la durée de suivi encore limitée et de limites méthodologiques importantes dans les essais. Une des difficultés d'interprétation des données d'efficacité présentées est la meilleure efficacité (environ 90 %) constatée chez les participants ayant reçu par erreur une première dose faible puis une deuxième dose standard dans l'essai COV002 (résultat disponible uniquement pour la première analyse intermédiaire), résultat qui n'a pas reçu d'explication définitive à ce jour.

Des analyses exploratoires ont permis d'apporter des résultats complémentaires par sous-groupes. Les données analysées suggèrent que la première dose confère une protection similaire à celle observée après la seconde injection approximativement 3 semaines après l'injection, qui persiste au moins jusqu'à 12 semaines après la première injection, jusqu'à ce que la seconde dose soit administrée. Les données suggèrent par ailleurs que l'allongement de l'intervalle entre les deux doses a un impact positif sur l'efficacité vaccinale constatée après la seconde injection.

En outre, les données analysées montrent une efficacité du vaccin AZD1222 sur les formes de la Covid-19 ayant conduit à une hospitalisation (8 cas sont survenus, tous dans le groupe contrôle). Les effectifs étaient trop limités pour évaluer l'efficacité selon le schéma prévu par l'AMM (DS/DS) chez les patients présentant au moins une comorbidité à l'inclusion, mais dans la population poolée (DS/DS ou DF/DS), l'efficacité vaccinale était de 73,43 % (IC95 %, 48,49 ; 86,29), soit une efficacité similaire à celle observée pour l'ensemble de la population d'étude avec ce schéma. Aucune conclusion ne peut être tirée sur la prévention des formes graves ou asymptomatiques, ni sur la durée de l'immunité conférée (durée de suivi encore limitée : 132 jours après la 1^{ère} dose dans la première analyse intermédiaire). Enfin, l'efficacité chez l'enfant, chez la femme au cours de la grossesse et chez les personnes immunodéprimées n'a pas été étudiée.

Des données complémentaires provenant d'un essai de phase III sont indispensables pour confirmer l'efficacité vaccinale selon le schéma de vaccination à deux doses standards espacées de 4 à 12 semaines, en particulier chez les participants de plus de 65 ans.

2.4. Données de tolérance

2.4.1. Utilisation antérieure du vecteur viral ChAdOx1

La plateforme vaccinale ChAdOx1 a été utilisée pour développer différents candidats vaccins prophylactiques, contre notamment la grippe (27, 28), la tuberculose (29), l'hépatite B, contre les infections à virus chikungunya (20), Zika, MERS-CoV (8), ou des candidats vaccins thérapeutiques contre le cancer de la prostate (30, 31), ou l'infection par le VIH. L'ensemble de ces candidats vaccins est actuellement testé dans le cadre d'essais cliniques et l'ensemble des données publiées dans ces essais préliminaires montre que le vecteur est globalement bien toléré.

2.4.2. Analyse poolée des études cliniques

L'évaluation de la tolérance du vaccin AZD1222 est fondée sur l'analyse intermédiaire de données poolant 4 études en cours (COV001, COV002, COV003 et COV005), dont l'Université d'Oxford est promoteur et dont les critères d'inclusion/exclusion, les critères de tolérance et la fréquence des mesures sont similaires, sur une période arrêtée au 4 novembre 2020. Les effectifs inclus pour chacune des études sont les suivants :

- Etude COV001 (Royaume-Uni) N=1 067 (4,5%)
- Etude COV002 (Royaume-Uni) N=10 663 (44,9%)
- Etude COV003 (Brésil) N=10 002 (42,1%)
- Etude COV005 (Afrique du Sud) N= 2 013 (8,5%).

Le groupe contrôle comprend les données poolées obtenues soit avec un vaccin actif (MenACWY administré à 1 ou 2 doses dans les études COV001 et COV002, mais à 1 dose dans l'étude COV003), soit avec une solution physiologique, soit avec les 2 à la fois (solution physiologique en 2^e dose dans

l'étude COV003, et pour les 2 doses dans l'étude COV005). Ce point complexifie l'analyse des données de tolérance.

Les données de tolérance prises en compte dans le pool de ces 4 études comprennent :

- les évènements indésirables (EI) « sollicités », EI dont le report est demandé (recherché systématiquement), et communément rencontrés lors des vaccinations pendant les 7 jours suivant chaque injection,
- les EI « non sollicités » (codés selon terminologie MedDRA Version 23.1) après chaque injection durant 28 jours (J1 étant le jour de la vaccination),
- les EI graves (décès compris) survenus sur la période de l'étude considérée, soit après une ou deux injections jusqu'à la date du cut-off,
- les EI mettant en jeu le pronostic vital (évènements neurologiques, vasculaires, hématologiques et immunologiques) survenus également après la dernière vaccination jusqu'à la date du cut-off.

2.4.3. Caractéristiques de la population considérée

Au total, la population sur laquelle a porté l'évaluation de la tolérance est constituée de 23 745 sujets ayant reçu au moins une dose, avec 12 021 sujets vaccinés par AZD1222 comparativement à 11 724 sujets dans le groupe contrôle, sur une durée de suivi médian respectivement de 105 jours et 104 jours (

Tableau 6). La durée médiane de suivi était de 62 jours après la seconde dose.

La plupart des sujets étaient âgés de 18 à 64 ans (91,1%), avec 8,9% de sujets âgés de 65 ans et plus. La majorité des participants était de sexe féminin (55,8%). La plupart des sujets (95,1%) étaient séronégatifs pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion et approximativement 1/3 présentaient une comorbidité (cf. infra). L'étude a exclu les femmes enceintes ou allaitantes, ainsi que les sujets présentant une immunodépression sévère (une sous-population de sujets VIH+ ont été inclus dans les études COV002 et COV003, mais ils ont été exclus de cette analyse).

Environ 2/3 des sujets ont reçu 2 injections dans le groupe AZD1222 (68,8% soit 8 266 sujets) et dans le groupe contrôle (68,7%), selon le schéma DS/DS pour 54,6% du groupe AZD1222 et avec une seule dose pour 28,7% d'entre eux. Au total, les intervalles d'injection étaient respectivement, pour 1/3 des sujets chacun, inférieur à 6 semaines, compris entre 6 et 11 semaines ou \geq à 12 semaines.

L'incidence des EI sollicités ou non a été établie pour la population ayant reçu une 1ère dose standard de vaccin AZD1222 (N=10 069), et une analyse des sujets ayant reçu une faible dose de vaccin AZD1222 (N=1 947) a également été menée, comparativement aux groupes contrôles correspondants.

Tableau 6 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion (population d'analyse de tolérance toutes doses)

	Groupe AZD1222 N = 12 021	Groupe Contrôle N = 11 724	Total N = 23 745
Sexe n (%)			
Femme	6711 (55,8)	6550 (55,9)	13 261 (55,8)
Homme	5310 (44,2)	5171 (44,1)	10481 (44,1)
Transgenre	0	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Donnée manquante	0	2 (<0,1)	2 (<0,1)
Age n (%)			
Moyenne +/- écart type	42,07 +/- 14,71	41,54 +/- 14,18	41,81 +/- 14,45
Min - Max	18,0 – 87,0	18,0 – 88,0	18,0 – 88,0
18 – 64 ans	10852 (90,3)	10783 (92,0)	21635 (91,1)
> 65 ans	1169 (9,7)	940 (8,0)	2109 (8,9)
18 – 55 ans	9802 (81,5)	9788 (83,5)	19590 (82,5)
56 - 69 ans	1398 (11,6)	1296 (11,1)	2694 (11,3)
>70 ans	821 (6,8)	639 (5,5)	1460 (6,1)
Origine ethnique n (%)			
Blanc	9081 (75,5)	8887 (75,8)	17968 (75,7)
Asiatique	425 (3,5)	371 (3,2)	796 (3,4)
Noir	1211 (10,1)	1210 (10,3)	2421 (10,2)
Autre	798 (6,6)	752 (6,4)	1550 (6,5)
Mixte	489 (4,1)	483 (4,1)	972 (4,1)
Non connue	16 (0,1)	17 (0,1)	33 (0,1)
Donnée manquante	1 (<0,1)	4 (<0,1)	5 (<0,1)
IMC (kg/m²)			
Moyenne +/- écart type	26,28 +/- 5,152	26,39 +/- 5,105	26,33 +/- 5,129
Médiane	25,40	25,50	25,50
Min - Max	12,5 – 149,6	2,1 – 64,1	2,1 – 149,6
<30kg/m ²	9305 (77,4)	8998 (76,7)	18303 (77,1)
>30kg/m ²	2308 (19,2)	2318 (19,8)	4626 (19,5)
Donnée manquante	408 (3,4)	408 (3,5)	816 (3,4)
Statut sérologique à J0 n (%)			
Négatif	11445 (95,2)	11139 (95,0)	22584 (95,1)
Positif	345 (2,9)	373 (3,2)	718 (3,0)
Donnée manquante	231 (1,9)	212 (1,8)	443 (1,9)

	Groupe AZD1222 N = 12 021	Groupe Contrôle N = 11 724	Total N = 23 745
--	--	---	-----------------------------------

Maladie cardiovasculaire n (%)

Oui	1540 (12,8)	1435 (12,2)	2975 (12,5)
Non	10477 (87,2)	10287 (87,7)	20764 (87,4)
Donnée manquante	4 (<0,1)	2 (<0,1)	6 (<0,1)
Insuffisance cardiaque chronique	2 (<0,1)	1 (<0,1)	3 (<0,1)
Maladie cardiaque ischémique (incluant l'angine de poitrine)	39 (0,3)	24 (0,2)	63 (0,3)
Fibrillation atriale	22 (0,2)	26 (0,2)	48 (0,2)
Maladie vasculaire périphérique	12 (0,1)	12 (0,1)	24 (0,1)
Maladie cardiaque valvulaire	20 (0,2)	32 (0,3)	52 (0,2)
Hypertension	767 (6,4)	714 (6,1)	1481 (6,2)
Infarctus du myocarde	19 (0,2)	15 (0,1)	34 (0,1)
Autre	288 (2,4)	253 (2,2)	541 (2,3)
Maladie cardiovasculaire autre	355 (3,0)	333 (2,8)	688 (2,9)
Maladie cardiovasculaire autre (donnée non collectée) *	16 (0,1)	25 (0,2)	41 (0,2)

Maladie respiratoire n (%)

Oui	1253 (10,4)	1229 (10,5)	2482 (10,5)
Non	10764 (89,5)	10493 (89,5)	21257 (89,5)
Donnée manquante	4 (<0,1)	2 (<0,1)	6 (<0,1)
MPOC (incluant la bronchite chronique et l'emphysème)	19 (0,2)	20 (0,2)	39 (0,2)
Bronchectasie	9 (0,1)	9 (0,1)	18 (0,1)
Asthme	702 (5,8)	716 (6,1)	1418 (6,0)
Autre	184 (1,5)	147 (1,3)	331 (1,4)
Maladie respiratoire autre	289 (2,4)	287 (2,4)	576 (2,4)
Maladie respiratoire autre (donnée non collectée) *	50 (0,4)	50 (0,4)	100 (0,4)

Diabète n (%)

	Groupe AZD1222 N = 12 021	Groupe Contrôle N = 11 724	Total N = 23 745
Oui	339 (2,8)	290 (2,5)	629 (2,6)
Non	11142 (92,7)	10898 (93,0)	22040 (92,8)
Donnée non collectée	534 (4,4)	533 (4,5)	1067 (4,5)
Donnée manquante	6 (<0,1)	3 (<0,1)	9 (<0,1)
Diabète de type 1	16 (0,1)	16 (0,1)	32 (0,1)
Diabète de type 2 sans insuline	156 (1,3)	114 (1,0)	270 (1,1)
Diabète de type 2 avec traitement par insuline	18 (0,1)	15 (0,1)	33 (0,1)
Autre	59 (0,5)	67 (0,6)	126 (0,5)
Diabète (autre sous-catégorie)	90 (0,7)	78 (0,7)	168 (0,7)
Présence de comorbidités** n (%)			
Oui	4293 (35,7)	4217 (36,0)	8350 (35,8)
Non	6977 (58,0)	6764 (57,7)	13741 (57,9)
Donnée manquante	751 (6,2)	743 (6,3)	1494 (6,3)
Sujet actuellement fumeur n (%)			
Oui	991 (8,2)	1034 (8,8)	2025 (8,5)
Non	11026 (91,7)	10682 (91,1)	21708 (91,4)
Donnée manquante	4 (<0,1)	8 (0,1)	12 (0,1)
Sujet anciennement fumeur n (%)			
Oui	1889 (15,7)	1795 (15,3)	3684 (15,5)
Non	8075 (67,2)	7810 (66,6)	15885 (66,9)
Donnée non collectée*, ***	1542 (12,8)	1538 (13,1)	3080 (13,0)
Donnée manquante	515 (4,3)	581 (5,0)	1096 (4,6)

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique

* : Données non collectées dans l'étude COV001

** : Présence de comorbidité à l'inclusion définie par : IMC > 30 kg/m² ou présence d'une maladie cardiovasculaire ou respiratoire ou d'un diabète

*** : Données non collectées dans l'étude COV005

2.4.4. Tolérance évaluée sur 7 jours après chaque injection

Dans une sous-population de sujets vaccinés par 1 dose standard (N=2 648), les événements sollicités relevaient de manifestations locales au point d'injection et d'EI systémiques pour 74,7% et 73,0% respectivement vs 50,4% et 59,6% dans le groupe contrôle (N=2 497) qui pouvait avoir reçu le vaccin actif MenACWY et/ou une solution physiologique (cf. supra).

Les manifestations locales au point d'injection les plus fréquemment observées (groupe vacciné vs groupe contrôle) sont :

- une sensibilité (63,7% vs 39,5%),
- une douleur (54,2% vs 36,7%);

et au moins 10% des sujets vaccinés,

- une sensation de chaleur (17,7% vs 14,5%),
- une rougeur (14,0% vs 8,8%),
- une démangeaison (12,7% vs 7,5%),
- un œdème (10,0% vs 5,8%).

Les événements systémiques rapportés étaient :

- une fatigue (53,1% vs 38,2%),
- une céphalée (52,6% vs 39,0%),
- une douleur musculaire (44,0% vs 21,6%),
- un malaise (44,2% vs 20,2%),
- une fébrilité (33,6% vs 10,7%),
- des frissons (31,9% vs 8,3%),
- une nausée (21,9% vs 13,1%),
- une fièvre (7,9% vs 1,2%).

D'intensité légère à modérée, les EI sollicités après la 1^{ère} injection du vaccin AZD1222, étaient moins fréquemment rapportés après la 2^e injection (pas de données disponibles en fonction des groupes d'âge). La réactogénicité était la plus forte le jour suivant l'injection d'AZD1222, mais généralement de courte durée ($\leq 2\%$ chez la plupart des sujets à partir du 5^e jour post-injection) (cf. Annexe 6).

A noter qu'en fonction de l'intervalle entre les injections, la réactogénicité était inférieure avec un intervalle de moins de 6 semaines comparativement à celle observée chez des sujets vaccinés avec un intervalle $>$ à 6 semaines : les manifestations locales sollicitées et événements systémiques étaient respectivement de 38,0% et 36,7% suite à une 2^e dose à moins de 6 semaines d'intervalle, vs des manifestations locales sollicitées comprises entre 58,3% et 74,3% et des événements systémiques compris entre 49,2% et 67,1% pour un intervalle $>$ à 6 semaines. La même réactogénicité augmentée avec l'allongement de l'intervalle était rapportée dans le groupe contrôle.

2.4.5. Analyses biochimiques et hématologiques

Des analyses biochimiques et hématologiques ont été réalisées dans une sous-population de sujets inclus dans les études COV001, COV002 et COV005, et leurs résultats (à J3, J7, J14 et J28 après chaque injection) ont été gradés selon l'échelle de sévérité de la FDA.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre le groupe vacciné par AZD1222 et le groupe contrôle, si ce n'est de faibles diminutions (non significatives) en leucocytes, neutrophiles et thrombocytes

observées dans le groupe vacciné ; mais aucune leucopénie, neutropénie ou thrombopénie n'a conduit à un EI dans le groupe vacciné par AZD1222.

2.4.6. Les événements indésirables non sollicités

Dans la population globale considérée pour l'analyse de la tolérance (N=23 745), 37,8% des sujets vaccinés par l'AZD1222 et 27,9% des sujets dans le groupe contrôle, ont présenté des EI non sollicités dans les 28 jours qui ont suivi les injections. Ces EI étaient majoritairement d'intensité légère à modérée (1,9% d'EI de grade ≥ 3 dans le groupe AZD1222 vs 1,5% dans le groupe contrôle).

Dans la population ayant reçu une dose standard, l'EI non sollicité le plus fréquent est la douleur au point d'injection (11,9% dans le groupe AZD1222 vs 7,4% dans le groupe contrôle), les autres sont de nature cohérente avec les EI sollicités précités (cf. Annexe 10).

Les EI non sollicités les plus fréquemment rapportés surviennent durant les 7 jours après l'injection et aucun n'a une incidence $\geq 2\%$ 7 jours après l'injection.

2.4.7. Les événements indésirables graves

Dans la population globale considérée pour l'analyse de la tolérance (N=23 745), un EI grave (EIG) a été observé chez moins d'1% des sujets vaccinés par AZD1222 et chez 0,8% des sujets dans le groupe contrôle.

Cinq EIG ont été rapportés en lien avec l'intervention, dont 3 dans le groupe vacciné par AZD1222 (une pyrexie, une augmentation de la protéine C et une myélite transverse, cf. ci-après) et deux EIG survenus dans le groupe contrôle (une anémie hémolytique auto-immune et une myélite).

Les EIG les plus fréquemment rapportés sont (SOC) : des infections et infestations (0,1% soit 18 sujets vaccinés par AZD1222 et 0,2% soit 27 sujets dans le groupe contrôle), et des lésions/empoisonnements ou complications procédurales ($< 0,1\%$ soit 10 sujets vaccinés par AZD1222 et 0,1% soit 13 sujets dans le groupe contrôle).

2.4.8. Focus : EI remarquables considérés comme d'intérêt particulier par la HAS

Événements neurologiques et troubles neurologiques potentiellement à médiation immunitaire

Un cas de myélite transverse et un cas de sclérose en plaques sont survenus dans le groupe vaccinés par l'AZD1222 et un cas de myélite transverse est également survenu dans le groupe contrôle ; aucun de ces EI n'a été considéré comme lié à l'administration du vaccin par l'investigateur.

La myélite transverse survenue dans le groupe vacciné par l'AZD1222 concerne une femme âgée de 37 ans ayant des antécédents familiaux de maladie de Charcot-Marie-Tooth (frère et mère). Elle a reçu 2 doses à 77 jours d'intervalle, et 2 semaines après la 2e injection elle a manifesté des changements sensoriels et de la maladresse. L'IRM a montré une lésion compatible avec la myélite transverse. Un diagnostic de démyélinisation idiopathique de la moelle épinière a été suggéré.

La sclérose en plaques survenue dans le groupe vacciné par l'AZD1222 concerne une femme âgée de 37 ans qui a manifesté des symptômes environ 10 jours après la première (et unique) injection. Cet

épisode clinique a duré 3 semaines. Une IRM cérébrospinale a montré une lésion spinale aigüe et d'anciennes lésions cérébrales préexistantes, mais précédemment non identifiées pour un diagnostic de sclérose en plaques.

La myélite survenue dans le groupe contrôle (vaccin MenACWY) concerne un homme âgé de 48 ans qui a développé une myélite avec un épisode subaigu de paresthésie des membres inférieurs environ 2 mois après la 1^{ère} dose. Il n'a pas reçu de 2^e dose. Les résultats du LCR, dans les limites de la normale, ont écarté la probabilité d'une myélite post-infectieuse à médiation immunitaire. Ses antécédents cliniques et les caractéristiques radiologiques étaient très évocateurs d'une lésion inflammatoire démyélinisante au niveau de la colonne vertébrale.

A noter que dans la publication de Voysey *et al.* (14), il est précisé que tous les EI ont été résolus, se sont améliorés ou sont restés stables.

Ont également été rapportés dans le groupe AZD1222 vs dans le groupe contrôle :

- 37 paresthésies (0,3%) vs 48 (0,4%),
- 13 hypoesthésies (0,1%) vs 19 (0,2%),
- 7 faiblesses musculaires (0,1%) vs 9 (0,1%).

Trois paralysies faciales (non sévères) sont survenues dans chaque groupe. Une paresthésie péri-éale que l'investigateur a considéré comme une potentielle polyradiculopathie sensorielle aigüe est survenue dans le groupe contrôle.

Réactions immunologiques

Dans le groupe vacciné par l'AZD1222, une réaction anaphylactique est survenue 63 jours après la vaccination (donc non imputable), chez un sujet traité par antibiotique pour une angine. Il a présenté une éruption cutanée et un essoufflement (résolu avec une injection d'adrénaline et de chlorphéramine en IM), sans hypotension ni élévation de la tryptase.

Un angio-oedème a également été rapporté 8 jours après l'injection d'AZD1222 (non sévère, non imputable à la vaccination), et survenu après l'ingestion de crabe.

2.4.9. Les décès

Au total, 6 sujets sont décédés durant la période considérée dans ces 4 études. Deux décès sont survenus dans le groupe vacciné par l'AZD1222 à la suite d'une tumeur maligne (après cut-off) pour l'un et d'une pneumonie d'origine fongique pour l'autre. Quatre décès sont survenus dans le groupe contrôle (une pneumonie, un traumatisme crânien, une blessure et un homicide). Aucun décès n'a été considéré en lien avec l'intervention par les investigateurs.

2.4.10. Les cas de Covid-19 sévères

Les cas sévères de Covid-19 ont été moins fréquemment rapportés dans le groupe vacciné par l'AZD1222 par rapport au groupe contrôle (12 participants, 0,1% vs 23 participants, 0,2%) ce qui suggère l'absence de risque d'aggravation de la maladie par la vaccination.

2.4.11. Événements indésirables conduisant à une sortie prématurée de l'étude

A la date du 4/11/2020, aucune sortie prématurée d'étude n'a fait suite à la survenue d'un EI.

2.4.12. Grossesses

A la date du 4/11/2020, dans l'ensemble de la population analysée pour la tolérance (N=23 745), les EI non sollicités liés à la grossesse ont compris un cas d'avortement spontané dans le groupe vacciné par AZD1222 (N=11 021) et un dans le groupe placebo (N=11 724), un cas d'avortement spontané et un cas d'avortement incomplet. Les données concernant d'éventuelles autres grossesses survenues pendant les essais n'ont pas été communiquées.

2.4.13. Analyses des données de tolérance par sous-groupes

En fonction de l'âge

La population globale considérée pour l'analyse de la tolérance (N=23 745) comprenait 8,9% de sujets âgés de 65 ans et plus (1169 dans le groupe AZD1222 et 940 dans le groupe contrôle), avec 6,1% de sujets âgés de 70 ans et plus (821 dans le groupe AZD1222 et 639 dans le groupe contrôle) pour les 4 études. La réactogénicité (manifestations locales et EI systémiques sollicités) était plus légère et moins fréquemment rapportée dans le groupe des 65 ans et plus, comparativement au groupe des 18-64 ans, tout comme l'incidence des EI non sollicités (25,1% dans le groupe âgé vs 41,8% dans le groupe plus jeune). L'incidence des EI non sollicités de grade ≥ 3 rapportée dans les 28 jours après toute dose d'AZD1222 était inférieure chez les plus âgés (1,1%) que chez les plus jeunes (2,0%). De la même façon ils étaient plus légers et moins fréquents après l'injection de la 2e dose qu'après la 1^{ère}.

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les différents groupe d'âge en matière d'EIG et d'EI d'intérêt particuliers. Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, des EIG ont été rapportés par 11 participants (0,5%) du groupe AZD1222 et 3 participants (0,3%) du groupe contrôle.

En fonction de la présence d'une comorbidité à l'inclusion

Dans la population globale considérée pour l'analyse de la tolérance (N=23 745), plus d'1/3 des sujets présentait une comorbidité à l'inclusion (35,7% dans le groupe AZD1222 et 36,0% dans le groupe contrôle) dont les plus communes étaient : une obésité (54,4%), une hypertension (17,4%), ou un asthme (16,7%). Le vaccin AZD1222 était bien toléré chez les sujets avec comorbidité, sans augmentation de la réactogénicité par rapport à ceux ne présentant pas de comorbidité, ni différence en termes de sévérité des EI sollicités ou non, d'incidence des EIG ou d'intérêt particulier.

En fonction du statut sérologique vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion

Dans la population globale considérée pour l'analyse de la tolérance (N=23 745), la plupart des sujets (95,1%) étaient séronégatifs à l'inclusion pour le SARS-CoV-2. Sur la base des effectifs limités des sujets séropositifs (n=345 dans le groupe AZD1222 et n=373 dans le groupe contrôle), aucune différence n'a été mise en évidence quant au statut sérologique concernant la réactogénicité, le profil des EI non sollicités et leur sévérité, ni quant à l'incidence des EIG ou d'intérêt particulier.

Effet du paracétamol

L'impact du recours à un traitement prophylactique par du paracétamol (1g administré avant l'injection puis toutes les 6 heures pendant 24 heures) sur les événements sollicités associés à la vaccination a été évalué dans l'étude COV001 (17). Dans cette sous-population restreinte d'analyse (n=56 pour le groupe vacciné par AZD1222 et n=57 pour le groupe contrôle), les événements survenus au cours 2 premiers jours après injection ont été recueillis. L'incidence de la douleur, de la fiébrilité, des frissons, des douleurs musculaires, des céphalées et des malaises était numériquement inférieure dans le groupe traité au paracétamol, tout comme l'incidence des EI. Une analyse ajustée de l'effet de ce traitement montre une diminution de ces EI.

2.4.14. Données complémentaires sur la tolérance

Données post-utilisation anglaises

UK, Inde, Mexique, Argentine, Maroc

Résumé des Caractéristiques du Produit

Selon le paragraphe 4.8 du RCP (3), la sécurité du vaccin AZD1222 / XX® a été évaluée à partir d'une analyse intermédiaire de données poolées de 4 études cliniques menées au Royaume-Uni, au Brésil et en Afrique du Sud. Au total, 23 475 personnes âgées de 18 ans et plus ont été randomisées et ont reçu soit le vaccin AstraZeneca contre la Covid-19, soit le contrôle. Parmi eux, 12 021 ont reçu au moins une dose de vaccin AstraZeneca contre la Covid-19. La durée médiane de suivi dans le groupe vacciné par le vaccin AstraZeneca contre la Covid-19 était de 105 jours après la première dose et de 62 jours après la seconde.

Les caractéristiques démographiques étaient généralement similaires entre les deux groupes. Chez les participants au groupe ayant reçu le vaccin AstraZeneca contre la Covid-19, 90,3% étaient âgés de 18 à 64 ans et 9,7% de 65 ans et plus ; 55,8% était de sexe féminin et 44,2% de sexe masculin.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient une sensibilité au site d'injection (> 60 %), une douleur au site d'injection, des céphalées, une fatigue (> 50 %), des myalgies, un malaise (>40%), une fièvre, des frissons (> 30 %), des arthralgies et des nausées (> 20 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et se sont résolus en quelques jours après la vaccination. Au 7^e jour après l'injection, l'incidence des sujets ayant au moins une manifestation locale ou un événement systémique était respectivement de 4% et de 13%. Comparativement à l'injection de la première dose, les événements indésirables après la seconde dose étaient d'intensité plus légère et moins fréquents.

Les événements indésirables étaient généralement d'intensité plus légère et moins fréquents chez les sujets les plus âgés.

Si nécessaire, un antalgique et/ou antipyrétique (par exemple un produit contenant du paracétamol) peut être utilisé afin de soulager les symptômes relatifs aux manifestations post-vaccinales.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 7. Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Etourdissements Somnolence
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements Diarrhées
Affections de la peau et du tissu sous-cutanée	Peu fréquent	Hyperhidrose Prurit Eruption cutanée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgies Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Sensibilité au site d'injection Douleur au site d'injection Chaleur au site d'injection Prurit au site d'injection Ecchymoses au site d'injection* Fatigue Malaise Etat fébrile Frissons
	Fréquent	Gonflement au site d'injection Erythème au site d'injection Fièvre **

* Les ecchymoses au site d'injection incluent un hématome au site d'injection (peu fréquent)

** Fièvre mesurée $\geq 38^{\circ}\text{C}$

De très rares événements de type affection neuro-inflammatoire ont été rapportés avec le vaccin AstraZeneca contre la Covid-19. Aucun lien causal n'a été établi.

Les données de tolérance portent sur une analyse poolant 23 475 sujets inclus dans 4 études aux schémas vaccinaux très différents. L'analyse comprend 12 021 sujets ayant reçu au moins 1 dose de vaccin AZD1222 et 11 723 sujets ayant reçu au moins 1 dose du vaccin contrôle/solution physiologique, sur une durée médiane de suivi respectivement de 105 jours et 104 jours après la première injection. Au vu de l'ensemble de ces données, le vaccin AZD1222 semble bien toléré.

La plupart des manifestations locales et événements systémiques sont moins fréquents après l'injection de la 1ère dose qu'après l'injection de la 2e dose. Ils relèvent essentiellement de douleur au point d'injection, céphalées, fatigue, myalgie, malaise, fièvre et frissons, qui disparaissent généralement en 5 à 7 jours après l'injection. Les EI non sollicités sont de même nature.

L'incidence des EIG est <1% que ce soit dans le groupe vacciné par AZD1222 (3 EIG) ou dans le groupe contrôle (2 EIG). Quelques EI d'intérêt particulier sont à relever (0,8% dans le groupe AZD1222 vs 1,1% dans le groupe contrôle), dont des événements neurologiques ou des troubles neurologiques potentiellement à médiation immunitaire (paresthésie, hypoesthésie et faiblesses musculaires), mais d'incidence inférieure dans le groupe vacciné par AZD1222 (sauf pour les 3 paralysies faciales survenues dans chaque groupe).

Un cas de myélite transverse et un autre de sclérose en plaques (antécédents préexistants mais non identifiés) sont survenus dans le groupe vacciné par AZD1222. Un autre cas de myélite transverse est survenu dans le groupe contrôle (vacciné par MENACWY).

A la date d'extraction des données de l'étude (4/11/2020), 6 décès sont survenus (2 dans le groupe AZD1222 et 4 dans le groupe contrôle), sans lien avec la vaccination.

Le profil de tolérance est en général similaire selon les groupes d'âge, seule la réactogénicité apparaît d'intensité plus légère et moins fréquente chez les sujets âgés de 65 ans et plus (mais d'effectif limité, près de 9% des sujets) comparativement au groupe des 18-64 ans.

On observe une augmentation de la réactogénicité avec l'allongement de l'intervalle entre les 2 injections.

Aucune différence n'est observée quant au profil de tolérance selon la présence de comorbidité (plus de 35% des sujets), le statut sérologique pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion ou le pays où l'étude est menée.

Le recours à un traitement prophylactique par du paracétamol (1g administré avant l'injection puis toutes les 6 heures pendant 24 heures) semble diminuer la survenue des EI (analyse sur un effectif limité).

2.5. Données manquantes

En général :

- Absence de données disponibles sur l'interchangeabilité de ce vaccin avec d'autres vaccins Covid-19 pour compléter la séquence vaccinale de vaccination ;
- Absence de données sur la co-administration du vaccin avec un autre vaccin (vaccin contre la grippe par exemple) ;
- Absence de données comparatives avec les vaccins COMIRNATY (BNT162b2) et VACCIN COVID-19 Moderna (mRNA-1273).

Concernant l'immunogénicité :

- Absence de données d'immunogénicité à plus long terme ;
- Absence de données d'immunogénicité chez les femmes enceintes, les enfants et en fonction du statut sérologique vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion ;
- Absence de données d'immunogénicité chez les échecs vaccinaux.

Concernant l'efficacité vaccinale :

- Recul encore trop limité dans les analyses intermédiaires qui ne permettent pas de conclure sur l'efficacité vaccinale selon le schéma à deux doses standards prévu par l'AMM :
 - Chez les personnes atteintes de comorbidités (globalement et par type de comorbidité) ;
 - Chez les personnes âgées de 65 ans et plus ;
 - Sur les formes asymptomatiques, le portage et la transmission du virus.
 - Sur les formes sévères de la Covid-19
 - Sur la durée de protection à long terme après 1 ou 2 doses (durée médiane de suivi de 19 semaines après la première dose et de 9 semaines après la seconde).
- Absence de données d'efficacité :
 - Chez les personnes atteintes de maladies graves ou non équilibrées, les femmes enceintes et allaitantes, les personnes de moins de 18 ans et les personnes immunodéprimées
 - Chez les personnes séropositives au SARS-CoV-2 et chez les personnes en phase d'incubation ou après exposition.

Concernant la tolérance :

- Absence de données de tolérance à plus long terme ;
- Attente de données moins hétérogènes en termes de schémas vaccinaux ;
- Attente de données plus conséquentes en termes d'effectif dans le groupe des plus de 65 ans et plus, selon un schéma vaccinal homogène ;
- Absence de données de tolérance chez les femmes enceintes et les enfants.

2.6. Modélisation mathématique

2.6.1. Description du modèle et des stratégies simulées

Dans cette recommandation, la HAS présente les résultats issus du modèle populationnel - de type transmission dynamique – développé, à sa demande, par l'Institut Pasteur et l'EHESP en collaboration avec Santé publique France et l'Inserm.

Ce modèle mathématique constitue un outil supplémentaire d'aide à la décision pour définir la place du vaccin Astra Zeneca dans la stratégie vaccinale contre le vaccin Covid-19.

Ce modèle décrit la dynamique de l'épidémie en population générale en France métropolitaine ainsi que les trajectoires des patients Covid-19 admis en hospitalisation conventionnelle et hospitalisation réanimatoire (c'est-à-dire en service de réanimation, de soins intensifs et de surveillance continue). Il s'appuie sur un modèle publié par Salje *et al.* (32) qui a été modifié de façon à décrire la propagation de SARS-CoV-2 par groupe d'âge et de comorbidités. Les résultats du modèle portant sur l'impact de différentes stratégies vaccinales ciblant différents groupes d'âge avec ou sans comorbidités en fonction des caractéristiques potentielles de différents candidats vaccins et selon le nombre et le calendrier de doses disponibles et les capacités de vaccination et ont été présentés dans un précédent avis (cf Avis vaccin Pfizer/ BioNtech ¹⁹) et disponible à l'adresse : <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03087143>.

En raison des données très limitées chez les plus de 65 ans (6% des patients inclus) issus des essais de phase 3 menés avec le vaccin de la plateforme vecteurs viraux produit par Astra Zeneca, une question posée serait de restreindre son usage aux individus de moins de 65 ans dans l'attente de données d'efficacité du vaccin dans cette tranche d'âge.

Le modèle précédemment développé a été utilisé dans l'objectif de comparer l'impact sur la réduction des décès d'une vaccination selon 3 stratégies :

- Une vaccination non ciblée avec une distribution aléatoire des doses de vaccins quel que soit le type de vaccin (ARNm ou vecteurs viraux) conformément aux indications d'âge définies par leur AMM,
- Une vaccination ciblée des individus de plus de 65 ans avec les vaccins à ARNm et donc une restriction d'utilisation des vaccins à vecteurs viraux chez les moins de 65 ans,
- Une vaccination ciblée des individus de plus de 75 ans avec les vaccins à ARNm et une restriction d'utilisation des vaccins à vecteurs viraux chez les moins de 75 ans.

Pour chaque stratégie de vaccination, les décès évités sont calculés par rapport à un scénario sans vaccination. Dans le modèle, la vaccination débute le 1er février.

Les populations sont vaccinées par ordre de priorité suivant :

- d'abord les plus de 75 ans,
- puis les 65-74 ans
- puis les 50-64 ans avec au moins une comorbidité puis les 50-64 ans sans comorbidité
- puis 18-49 ans avec au moins une comorbidité et enfin les 18-49 ans sans comorbidité.

Les groupes sont vaccinés successivement dès lors que le taux de couverture vaccinal de 70% est atteint dans chacune des classes d'âge.

¹⁹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-bnt162b2

Dans la stratégie de vaccination ciblée des personnes les plus à risque (> 65 ans ou > 75 ans) avec les vaccins à ARNm, la vaccination des individus de moins de 65 ans ou de moins de 75 ans intervient dès la disponibilité des doses de vaccins à vecteurs viraux selon la priorisation suivante : 65-74 ans (uniquement pour la stratégie de vaccination ciblée pour les >75 ans) puis 50-64 ans avec au moins une comorbidité puis les 50-64 ans sans comorbidité puis 18-49 ans avec au moins une comorbidité et enfin les 18-49 ans sans comorbidité (pour les 2 stratégies ciblées).

Dans ce modèle, l'efficacité vaccinale est acquise 15 jours après la première dose pour les deux types de vaccin et les hypothèses d'efficacité vaccinale sur la maladie (formes sévères) retenues sont les suivantes : 90 % pour les vaccins à ARNm et 70% pour les vaccins à vecteurs viraux avec une absence d'efficacité des deux types de vaccins sur la transmission. En l'absence de données d'efficacité solides chez les personnes âgées de plus de 65 ans pour les vaccins à vecteurs viraux (données attendues à terme), l'hypothèse d'une efficacité identique quelles que soient les tranches d'âge est d'abord considérée à l'instar des vaccins à ARNm ainsi que, en analyse de sensibilité une efficacité des vaccins à vecteurs viraux réduite à 50% uniquement chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

La distribution des doses est définie de façon à ce qu'une deuxième dose puisse toujours être distribuée à une personne ayant reçu une première dose, 42 jours après la dose 1 pour les vaccins à ARNm (choix arrêté avant la décision du ministre des solidarités et de la santé et conformément à l'avis de la HAS (33) ; un espacement à 21 ou 28 jours ne seraient pas de nature à modifier les tendances observées) et 84 jours après la dose 2 pour les vaccins à vecteurs viraux.

Compte tenu des conditions de conservation différentes entre les types de vaccins susceptibles d'influer sur l'implémentation de la vaccination, notamment en ambulatoire, et la logistique de la campagne vaccinale, il a été fait l'hypothèse que le rythme de distribution des doses était de 100 000 injections par jour pour les vaccins à ARNm et de 200 000 injections par jour pour les vaccins vecteurs viraux soit au total un rythme de 300 000 injections par jour. Ainsi, les capacités de vaccination dépendent à la fois du nombre de doses livrées chaque mois, du rythme de vaccination et du délai entre les deux doses à respecter. Le nombre de doses livrées chaque mois correspond au calendrier de livraison des doses attendues en France (Données du Ministère de la santé au 21/01/2020). Il est fait l'hypothèse que les doses sont livrées le 1er de chaque mois. Par ailleurs, les doses des futurs vaccins à ARNm et à vecteurs viraux dont l'AMM est prochainement attendue (Curevac, Janssen and Janssen) et qui ont fait l'objet de contractualisation avec la commission européenne sont également considérés. Pour ceux-ci, les mêmes hypothèses d'efficacité et de rythme de vaccination que les vaccins à ARN et à vecteurs viraux d'ores et déjà disponibles sont considérées en l'absence de données sur les résultats des essais de phase 3.

Par ailleurs, différentes chronologies et intensités de dynamiques épidémiques sont explorées.

2.6.2. Résultats

– Scénario avec efficacité des vaccins uniquement sur la maladie (formes sévères)

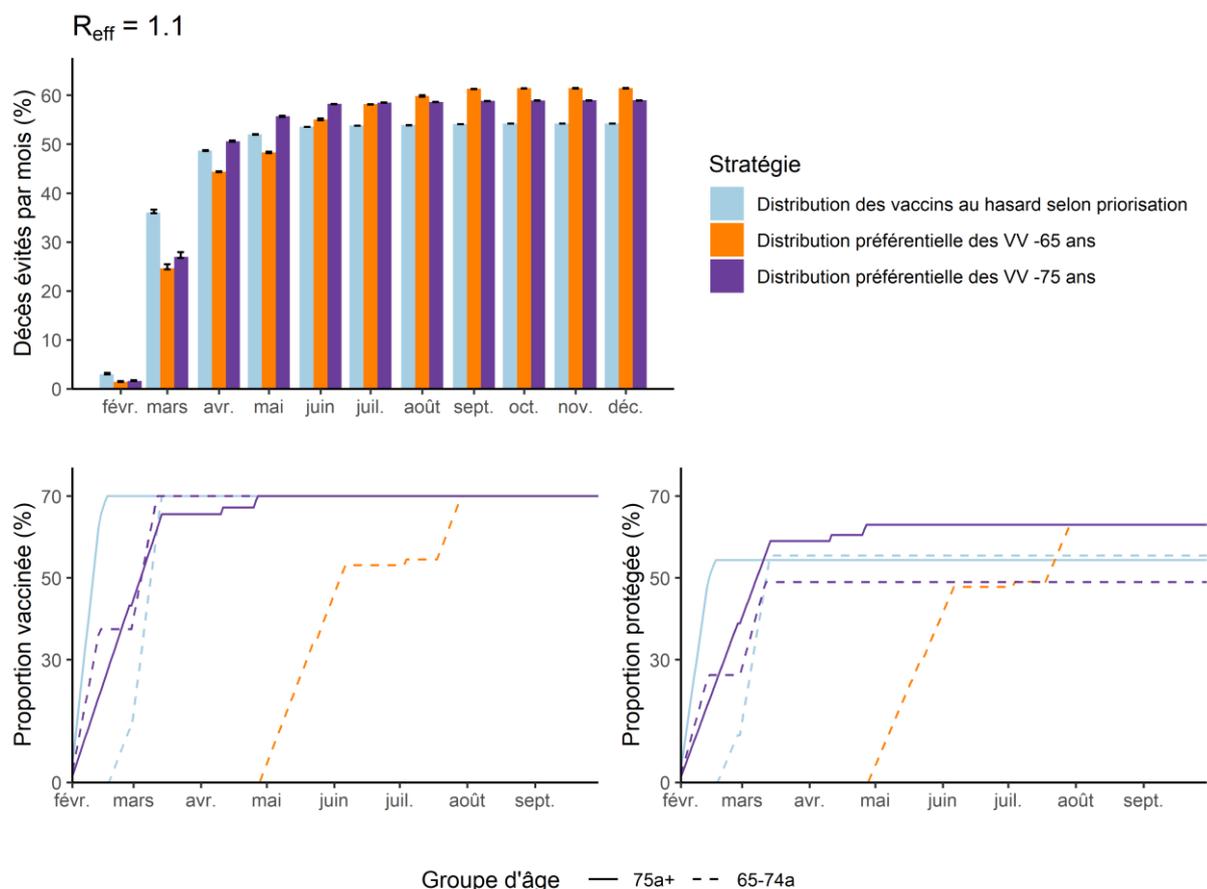


Figure 2 : Impact attendu des trois stratégies de distribution pour des vaccins efficaces sur les formes sévères de la Covid-19, considérant une EV des vaccins à ARN de 90% et une EV des vaccins à vecteurs viraux de 70%

NB : pour les deux stratégies ciblées, la vaccination des plus de 75 ans correspond à la vaccination par les vaccins à ARNm : la courbe pleine orange et violette se superposent donc pour la proportion de personnes vaccinées et protégées dans la classe des d'âge des plus de 75 ans ; VV ; vaccins à vecteurs viraux

Pour un scénario épidémiologique caractérisé par un nombre de reproduction effectif de 1,1 (R_{effectif} constaté actuellement au niveau national en France), la réduction la plus importante des décès est obtenue dans les premiers mois de la vaccination (entre février et avril) en optant pour une vaccination non ciblée (histogramme bleu ciel). En mars, cette stratégie de vaccination permettrait d'éviter 36,0% des décès tandis que la stratégie de vaccination ciblée des +65 ans ou des +75 ans avec les vaccins à ARNm ne réduirait que de 24,6% et 27,0% les décès observés respectivement soit un gain en termes de décès évités de 11,4 points et 9,0 points respectivement.

Cette stratégie vaccinale permettrait d'atteindre une couverture vaccinale de 70 % durant le premier mois de la campagne chez les plus de 75 ans (courbe bleu ciel continue) du fait de la plus grande disponibilité en doses permises par l'utilisation d'emblée de tous les types de vaccins disponibles et d'un rythme de vaccination à 300 000 vaccinations/ jour. Cette stratégie a donc l'avantage à court terme de vacciner plus rapidement les personnes de plus de 75 ans et permet le démarrage de la vaccination des plus de 65 ans dès la fin février.

Toutefois, à terme et ce dès le moins d'avril, cette stratégie conduirait, à l'inverse, à une réduction moins importante des décès par rapport aux stratégies de vaccination ciblées des plus de 65 ans ou des plus de 75 ans avec les vaccins à ARNm : par exemple 54,1% en septembre pour une vaccination

non ciblée versus 61,3% et 58,8% pour une vaccination ciblée des plus de 65 ans et des plus de 75 ans avec les vaccins ARNm respectivement). En effet, la vaccination non ciblée conduit à terme à une moindre protection globale de la population des individus les plus à risque (environ 54 %) et donc à la survenue de décès supplémentaires liés à la Covid-19.

En réalité, il est difficile d'interpréter le nombre de décès évités pour chaque stratégie de vaccination car ce nombre est fortement dépendant de l'évolution de l'épidémie, qui reste très difficile à anticiper à ce jour. Ainsi, différents scénarios épidémiologiques peuvent être explorés mais ces scénarios ne peuvent être considérés comme des prédictions.

Pour ce scénario épidémiologique (nombre de reproduction effectif=1,1), la stratégie de vaccination ciblée des plus de 75 ans avec les vaccins à ARNm conduit à terme à une réduction plus importante des décès (histogramme violet) : en moyenne 33 800 décès évités sur l'année au total versus 32 200 décès pour la stratégie non ciblée et 32 750 décès pour la stratégie ciblée chez les 65 ans et plus en raison d'une meilleure protection conférée à terme (63%) dans la population des plus à risque. Cependant, cette stratégie retarderait la date à laquelle la couverture de 70% serait atteinte dans cette tranche d'âge au mois de mai en raison du nombre plus restreint de doses de vaccins ARN à utiliser et des capacités de vaccination limitées à 100 000 injections par jour pour ces vaccins alors même que la vaccination des moins de 65 ans aurait débuté en parallèle dès le mois de février avec les vaccins à vecteurs viraux.

Pour la stratégie de vaccination ciblée des vaccins à ARNm chez les plus de 65 ans, compte tenu des capacités de vaccination limitée à 100 000 injections par jour, la mise en œuvre de la vaccination des 65-74 ans ne débiterait qu'en mai - une fois la couverture vaccinale de 70% atteinte chez les plus de 75 ans.

Dans une analyse de sensibilité faisant l'hypothèse une efficacité réduite des vaccins à vecteurs viraux chez les plus de 65 ans (50%), les tendances observées pour les 3 stratégies sont similaires et davantage marquées.

Ainsi, en mars, la stratégie de vaccination non ciblée permettrait d'éviter 30,4% des décès tandis que la vaccination ciblée des plus de 65 ans ou des plus de 75 ans avec les vaccins à ARNm ne réduirait que de 24,6% et 25,5% les décès observés respectivement soit un gain en termes de décès évités de 5,8 points et 4,9 points respectivement.

Toutefois, à terme et ce dès le moins d'avril, cette stratégie conduirait, à l'inverse, à une réduction moins importante des décès évités mensuellement par rapport aux stratégies de vaccination ciblée des plus de 65 ans ou des plus de 75 ans avec les vaccins à ARNm : par exemple, 46,7% en septembre versus 61,3% et 56,2% respectivement). En effet, la vaccination non ciblée conduit à terme à une moindre protection globale de la population des individus les plus à risque (environ 44 %) et donc à la survenue de décès supplémentaires associés à la Covid-19.

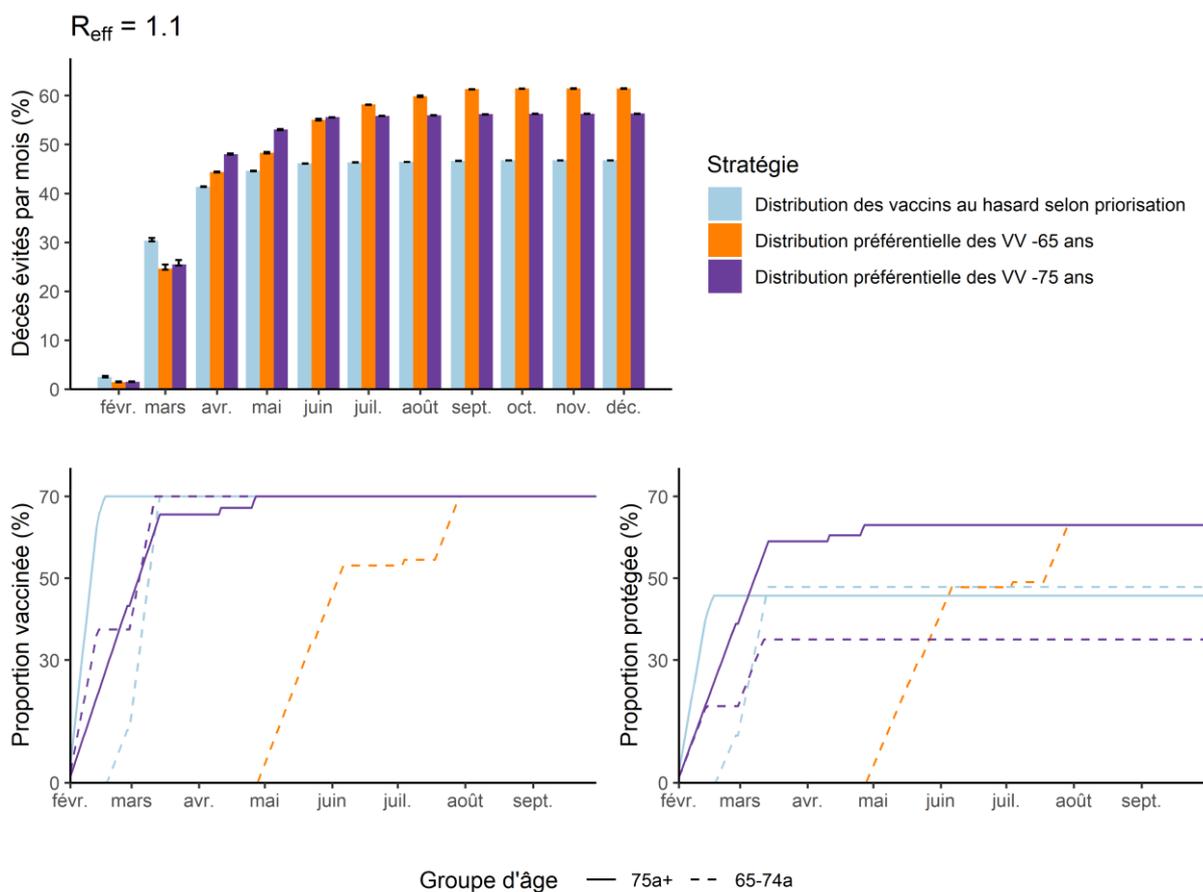


Figure 3 : Impact attendu des trois stratégies de distribution pour des vaccins efficaces sur les formes sévères de la Covid-19, considérant une EV des vaccins à ARN de 90% et une EV des vaccins à vecteurs viraux de 50%

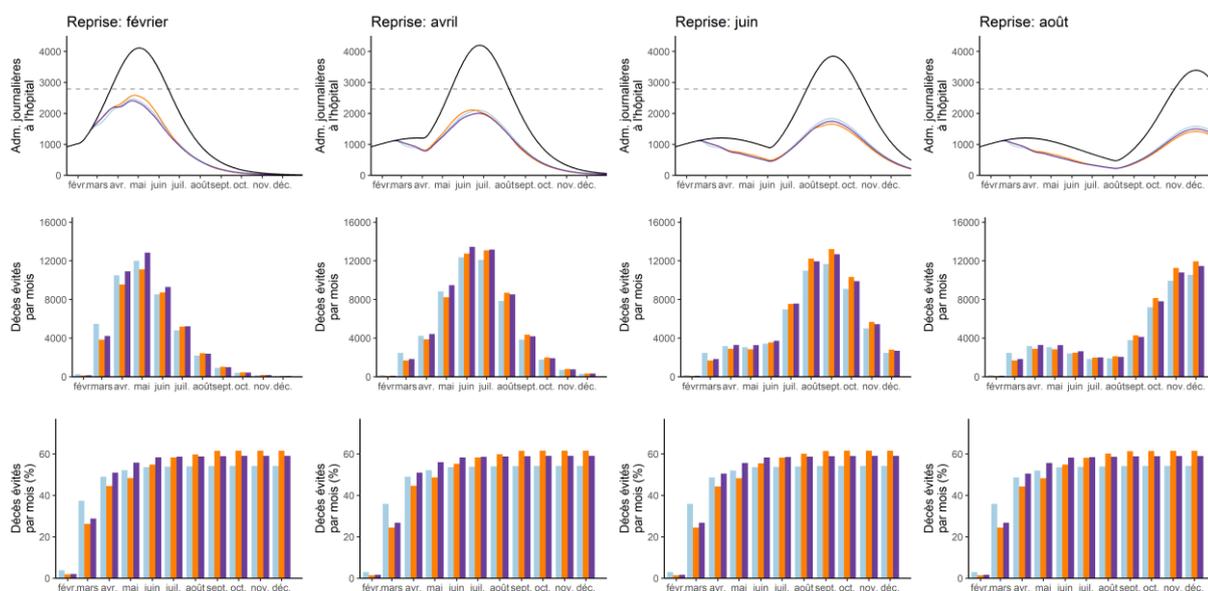


Figure 4 : Impact attendu des trois stratégies de distribution pour des vaccins sans impact sur la transmission sur les admissions journalières à l'hôpital et les décès évités pour différentes dates de reprise épidémique et un nombre de reproduction effectif Re

Malgré la moindre efficacité appliquée aux vaccins à vecteurs viraux chez les plus de 65 ans, la stratégie non ciblée reste la plus efficace pour réduire les décès durant les premiers mois de la campagne

de vaccination. Toutefois, à terme et ce dès le moins d'avril, cette stratégie conduit, à l'inverse, à une réduction moins importante des décès évités au cours de l'année par rapport à une stratégie de vaccination non ciblée.

Des tendances similaires sont observées pour différentes valeurs du nombre de reproduction effectif R_{eff} allant jusqu'à un R_{eff} à 1,5.. Toutefois, la chronologie de l'épidémie influence l'impact de la campagne de vaccination. Cet impact est d'autant plus important que les populations les plus fragiles sont protégées au plus tôt. Quelle que soit le scénario épidémiologique, la stratégie consistant à utiliser les vaccins vecteurs viraux chez les plus de 65 ans aura un impact plus important à court terme (puisque'il vaut mieux vacciner rapidement les personnes à risques, même avec un vaccin moins efficace plutôt que de retarder leur vaccination). En revanche, à moyen/long terme, dès lors que les capacités de vaccination permettraient de vacciner l'intégralité des plus de 65 ans avec un vaccin ARNm, une stratégie où l'on aurait réservé les vaccins ARNm aux personnes les plus à risques, conduiraient à une réduction des décès plus élevée, notamment si les vaccins n'ont pas ou peu d'impact sur la transmission.

En conclusion, la mise en place d'une stratégie non ciblée conduit durant les premiers mois de la campagne de vaccination, à une réduction plus importante des décès dès lors que l'on atteint plus rapidement une couverture vaccinale plus élevée chez les personnes les plus à risques, même avec un vaccin à vecteur viral qui présenterait une moindre efficacité chez celles-ci. Ceci s'explique par les limitations imposées par le rythme de vaccination. Toutefois, à plus long terme, et dans un objectif de vaccination visant à maximiser les décès évités, une stratégie ciblée conduirait à une réduction des décès attendue par la vaccination d'autant plus importante que les personnes les plus à risques ont été vaccinées avec des vaccins leur conférant une meilleure protection (stratégies ciblées des 65 ans ou 75 ans et plus avec vaccins à ARNm). L'impact de ces différentes stratégies sur le nombre de décès durant l'année 2021 dépendra ensuite de la manière dont les décès se répartissent au cours de l'année selon l'évolution de l'épidémie à SARS-COV-2, ce qui reste difficile à anticiper.

2.7. Autres informations disponibles

2.7.1. Recommandations internationales

Le vaccin AZD1222 a déjà été autorisé dans plusieurs pays (Figure 5).

Au Royaume-Uni, le vaccin AZD1222 de l'université d'Oxford/AstraZeneca a été délivrée le 30 décembre 2020 une autorisation en urgence suite aux recommandations de la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA). Il s'agit de la première autorisation dans le monde pour le vaccin d'AstraZeneca et de l'université d'Oxford. La recommandation d'utilisation de la MHRA porte sur l'immunisation des adultes, sans aucune restriction en fonction de l'âge. Il est recommandé d'administrer deux doses de 0,5mL (5×10^{10} particules virales) chacune avec un intervalle de 4 à 12 semaines. Le JCVI a recommandé de vacciner en priorité un maximum de personnes avec une première dose de vaccin, plutôt que de procéder le plus vite possible à l'injection de deux doses par personne, considérant que la première dose confère déjà une protection partielle après deux semaines et que la seconde dose peut intervenir jusqu'à douze semaines après la première (34-36).

En Argentine, l'*Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT) a délivré le 30 décembre 2020 une autorisation d'utilisation en urgence. L'ANMAT recommande un schéma de vaccination basé sur deux doses avec un intervalle de 4 à 12 semaines (37).

Au Mexique, la *Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios* (COFEPRIS) a délivré le 4 janvier 2021 une autorisation d'utilisation en urgence (38).

En Afrique du Sud, le 22 janvier 2021, la *South African Health Products Regulatory Authority* (SAHPRA) a également autorisé le vaccin Covishield® fabriqué en Inde par le *Serum Institute of India* pour une utilisation d'urgence (39, 40).

Dans un contexte imminent où l'*European Medicines Agency* (EMA) allait rendre son avis sur l'autorisation du vaccin d'AstraZeneca en Europe, la *Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut* (STIKO) a déconseillé le vaccin pour les personnes âgées de plus de 65 ans. Elle a écrit que « le vaccin COVID-19 d'AstraZeneca est actuellement recommandé uniquement pour les personnes âgées de 18 à 64 ans » (41).

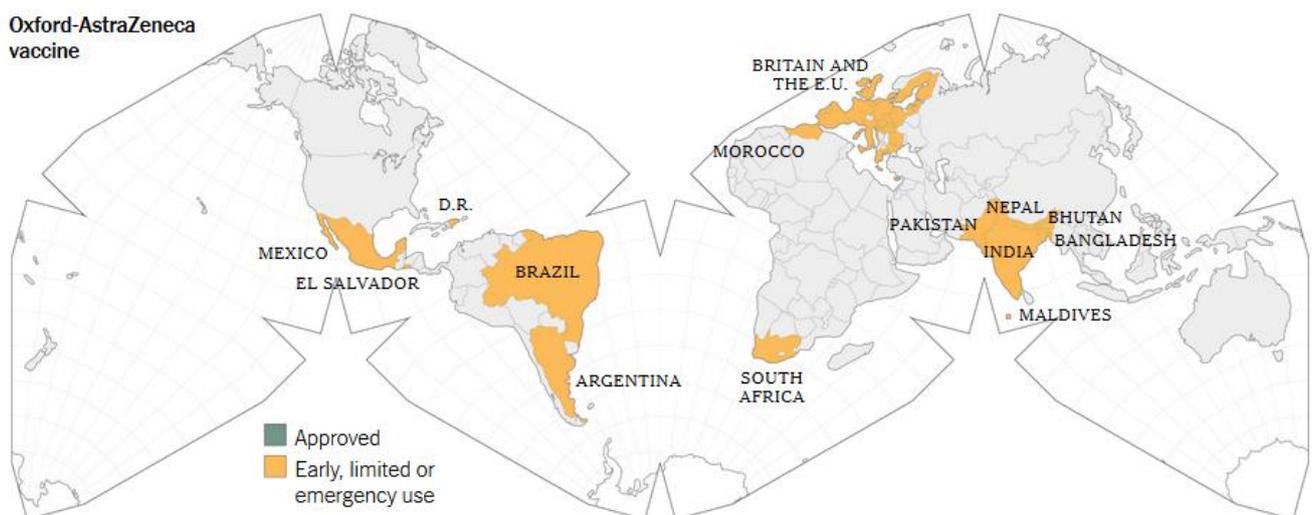


Figure 5 : Recommandations internationales concernant le vaccin AZD1222

Source (29/01) : <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

2.7.2. Études en cours et à venir

Le vaccin AZD1222 développé par la firme AstraZeneca a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle en Europe le 29/01/2021. Conformément au RCP, le titulaire doit soumettre :

- Les résultats de l'étude D8110C00001
-) afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité du vaccin COVID-19 d'AstraZeneca chez les personnes âgées et les sujets présentant une maladie sous-jacente (premiers résultats pour le 30 avril 2021 et résultats finaux pour le 31 mars 2024).

- Les résultats des études COV001, COV002, COV003 et COV005 (Tableau 2) afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité du vaccin COVID-19 d'AstraZeneca (résultats complets de l'analyse intermédiaire avec un suivi jusqu'au 7 décembre 2020 pour le 5 mars 2021 et résultats finaux des études pour le 31 mai 2022).

Tableau 8. Panorama des études en cours et à venir dans le cadre du développement du vaccin AZD1222

Nom de l'étude	COV004 (PACTR202005681895696) Kenya	D8110C00001 (NCT04516746) (2020-001228-32) Etats-Unis, Chili, Pérou	D8111C00001 Russie	D8111C00002 (NCT04568031) Japon	ICMR/SIICOVISHI ELD Inde
Sponsor	Université d'Oxford	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	ICMR/SIPL
Date de début	Octobre 2020	Août 2020		Août 2020	Août 2020
Statut de l'essai clinique	En cours	En cours	En attente	En cours	En cours
Phase	Phase Ib/II	Phase III	Phase III	Phase I/II	Phase II/III
Design de l'étude	Simple aveugle Randomisé Groupe contrôle	Double aveugle Randomisé Groupe contrôle	Ouvert	Double aveugle Randomisé Groupe contrôle	Simple aveugle Randomisé Groupe contrôle
Nombre de participants	400	30 000	100	256	1 600
Caractéristiques des participants	18 ans et plus Volontaires sains	18 ans et plus Volontaires sains Malades chroniques stables	18 ans et plus Volontaires sains	18 ans et plus Volontaires sains	18 ans et plus Volontaires sains
Nombre de dose (IM)	1	2	1	2	2
Doses AZD1222	DS : 5x10 ¹⁰ vp	DS : 5x10 ¹⁰ vp	DS : 5x10 ¹⁰ vp	DS : 5x10 ¹⁰ vp	DS : 5x10 ¹⁰ vp COVISHIELD : 5x10 ¹⁰ vp
Bras contrôle	Vaccin contre la rage	Chlorure de sodium 0,9%		Chlorure de sodium 0,9%	Placebo (véhicule du vaccin)
Intervalle des doses		4 semaines		4 semaines	4 semaines
Détection des cas	Passive	Passive et active		Passive	Passive
Durée de suivi	365 après la dernière dose	730 jours après la dernière dose	180 jours après la dernière dose	365 jours après la dernière dose	180 jours après la dernière dose

DS : Dose standard

pv : particules virales

Recommandations concernant le Covid-19

vaccin AstraZeneca

Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a été saisie par la DGS le 15 décembre 2020 pour « *procéder[r] à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'État* ». Le vaccin AZD1222 développé par la firme AstraZeneca a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 29/01/2021 (3). L'objectif de ces recommandations vaccinales est de déterminer la place du vaccin AZD1222 dans la stratégie vaccinale actuelle contre la Covid-19.

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle délivrée par l'EMA : « Le vaccin AZD1222 est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causé par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus ». L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalles réguliers jusqu'à la fin de l'étude ou des études pivotale(s) et la présentation des résultats ;
- Les caractéristiques de ce vaccin, utilisant une plateforme à vecteur viral, un adénovirus de chimpanzé recombinant, non répliquatif codant pour la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 ; le vaccin AZD1222 est indiqué à raison de 2 doses de 0,5 ml chacune injectées à un intervalle compris entre 4 et 12 semaines ;
- L'immunogénicité du vaccin AZD1222 induisant à la fois une réponse cellulaire (essai COV001 de phase I / II), composée de lymphocytes T CD4 de profil Th1 et T CD8, et une réponse humorale (essais COV002 et COV003 de phase II / III) comprenant des Ac anti-S, anti-RBD et des Ac neutralisant le SARS-CoV-2 ; cette réponse humorale est détectée jusqu'à 28 jours après la seconde injection ;
- L'efficacité du vaccin AZD1222 contre les formes symptomatiques de la Covid-19 évaluée 15 jours après la seconde injection estimée à 62,17% (IC95%, 50,56 ; 71,05) avec le schéma de vaccination à 2 doses standards (DS/DS) prévu dans l'AMM et à 66,07% (IC95%, 56,54 ; 73,52) en regroupant les personnes ayant reçu une première dose plus faible (DF/DS ou DS/DS), soit une efficacité, inférieure à celles de plus de 90% constatées pour les deux autres vaccins à ARN disposant à ce jour d'une AMM contre la Covid-19 ;
- L'efficacité du vaccin AZD1222 constatée approximativement 3 semaines après la première injection et jusqu'à ce que la seconde dose soit administrée (au plus tard 12 semaines après la première injection) et l'impact positif sur l'efficacité vaccinale d'un allongement de l'intervalle entre les deux doses, au moins jusqu'à 12 semaines après la première injection ;
- Le recul encore limité sur l'efficacité vaccinale avec le schéma de vaccination à 2 doses standards (DS/DS) prévu dans l'AMM sur les formes graves de la Covid-19 ayant conduit à une hospitalisation (0 cas dans le groupe expérimental (N=6845) contre 8 dans le groupe contrôle (N=6794)) ;
- L'impossibilité de conclure quant à l'efficacité vaccinale chez les personnes âgées de 65 ans et plus, sur les formes sévères, sur les formes asymptomatiques et sur la durée de protection à long terme après 1 ou 2 doses du fait d'un recul insuffisant dans les analyses intermédiaires ;
- L'efficacité constatée chez les personnes atteintes de comorbidités avec le schéma à 2 doses (DS/DS et DF/DS), similaire à celle observée dans l'ensemble de la population avec ce schéma, et le recul encore trop limité pour estimer l'efficacité chez ces personnes avec le schéma à 2 doses standards (DS/DS) ;

- L'absence de données chez les personnes atteintes de maladies graves ou non équilibrées, les femmes enceintes et allaitantes, les personnes de moins de 18 ans, les personnes immunodéprimées ;
- Le profil de tolérance, globalement satisfaisant sur une durée médiane de suivi de 105 jours dans le groupe des sujets vaccinés par l'AZD1222, malgré l'hétérogénéité des schémas vaccinaux évalués ;
- Les résultats de réactogénicité signant le reflet d'une réponse immunitaire. Les EI de type systémiques ont été rapportés de façon comparable pour le vaccin AZD1222 et pour le contrôle tout comme les EI et les décès. Aucun décès n'a été considéré lié au vaccin AZD1222. Parmi les EI d'intérêt particulier, des paresthésies, hypoesthésie et faiblesses musculaire, d'incidence inférieure dans le groupe des sujets vaccinés par l'AZD1222 (sauf pour les 3 paralysies faciales survenues dans chaque groupe). Un cas de myélite transverse (considéré en lien avec la vaccination) et un autre de sclérose en plaque multiple (antécédents préexistants mais non identifiés avant l'inclusion) sont survenus dans le groupe des sujets vaccinés par l'AZD1222. Un autre cas de myélite est survenu dans le groupe contrôle (sujet vacciné par MENACWY) ;
- **Le contexte de disponibilité contrainte des doses des différents vaccins ;**
- **Les résultats issus du modèle populationnel** - de type transmission dynamique – développé à la demande de la HAS par l'Institut Pasteur et l'EHESP en collaboration avec Santé publique France et l'INSERM qui montrent qu'à termes, sous les hypothèses retenues, la réduction des décès évités est d'autant plus importante que les personnes les plus à risques (plus de 65 ans) ont été vaccinées avec des vaccins ARNm leur conférant une meilleure protection, malgré un avantage à utiliser en début de campagne les vaccins à vecteurs viraux dans toutes les tranches d'âge du fait des capacités de vaccination accrues avec ceux-ci.

La HAS reconnaît l'efficacité du vaccin AZD1222 contre les formes symptomatiques de la Covid-19 par rapport au groupe contrôle, ce bénéfice restant toutefois à préciser sur les hospitalisations et à démontrer sur les formes sévères, sur la mortalité ainsi que sur l'infection et la transmission virale.

- **La HAS estime que le vaccin AZD1222 développé par Astra Zeneca peut être utilisé, conformément à son AMM et dans le cadre de la stratégie vaccinale préalablement définie par la HAS. Toutefois, dans l'attente de données complémentaires, la HAS recommande de privilégier les vaccins à ARNm chez les personnes âgées de 65 ans et plus, en commençant par les plus âgées et présentant des comorbidités conformément aux populations prioritaires définies dans la stratégie vaccinale.** En effet les données disponibles actuellement chez les personnes âgées de 65 ans ou plus sont limitées par une faible taille de l'échantillon et ne permettent pas de conclure sur la sécurité et l'efficacité du vaccin AZD1222 dans cette population. **Le vaccin AZD1222 est donc recommandé préférentiellement aux professionnels du secteur de la santé ou du médico-social de moins de 65 ans et aux personnes de moins de 65 ans, en commençant par les personnes âgées de 50 à 64 ans et qui présentent des comorbidités.** Ces populations correspondent aux populations priorisées en phase 3 de la stratégie vaccinale qui comprend également les 18 - 49 ans avec comorbidités et les opérateurs essentiels et professionnels des secteurs essentiels au fonctionnement du pays qui devront donc également être vaccinés dès que les doses seront disponibles.

La HAS rappelle que l'AMM du vaccin AZD1222 prévoit qu'un délai de 4 à 12 semaines entre les deux doses. Toutefois, compte tenu des données d'efficacité et d'immunogénicité disponibles montrant l'impact positif de l'allongement de la durée entre les doses et la persistance jusqu'à 12 semaines de la protection conférée par la première dose, la HAS recommande de privilégier un intervalle de 9 à 12 semaines entre les deux doses. Cet allongement de l'intervalle peut être particulièrement pertinent dans un contexte de circulation active du virus et d'allocations de doses temporairement limitées de vaccin. En cas de retard à l'injection de la seconde dose, la vaccination peut reprendre quel que soit le retard (il n'est pas nécessaire de recommencer le schéma vaccinal dès le début). La HAS rappelle qu'une seconde dose doit absolument être administrée.

En l'absence de données de tolérance et d'efficacité du vaccin AZD1222 au cours de la grossesse, conformément au RCP, la HAS souligne que son utilisation chez la femme enceinte doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels semblent l'emporter sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus. Il est conseillé de ne pas vacciner durant l'allaitement.

Aucune donnée ne permet d'estimer l'efficacité de ce vaccin sur certaines populations vulnérables, susceptibles de développer des formes graves de la Covid-19, telles que personnes immunodéprimées, qui pourraient présenter une diminution de la réponse au vaccin. Cependant, il n'y a pas d'arguments pour penser que le rapport bénéfique-risque puisse être défavorable chez ces personnes.

La HAS estime, à ce stade, qu'il n'y a pas lieu de vacciner systématiquement les personnes ayant déjà développé une Covid-19 et en toute hypothèse pas avant un délai minimal de 3 mois à partir du début des symptômes. La HAS va émettre prochainement des recommandations sur la vaccination de ces personnes.

La HAS recommande que les personnes récemment en contact avec un cas confirmé de Covid-19 se fassent tester pour confirmer ou infirmer une infection active selon les recommandations déjà émises, avant d'envisager une vaccination. Il ne faut en revanche pas interrompre la vaccination dans un EHPAD en cas de circulation virale.

La HAS souligne que la vaccination par voie IM est possible chez les patients sous anticoagulants avec un traitement anticoagulant équilibré, à conditions de respecter certaines précautions (recourir à une aiguille de petit calibre, exercer une pression ferme au point d'injection sans masser ni frotter pendant au moins 2 minutes, informer du risque d'hématome. Pour les personnes présentant un trouble de l'hémostase, la vaccination par voie IM pourra être réalisée dans les mêmes conditions si, de l'avis du médecin référent, l'intérêt de la vaccination l'emporte sur le risque.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'interchangeabilité du vaccin AZD1222 avec d'autres vaccins contre la Covid-19 pour compléter la série de vaccination. Les personnes qui ont reçu une dose du vaccin AZD1222 doivent recevoir une deuxième dose de ce même vaccin pour compléter la série de vaccinations.

La vaccination contre la Covid-19 initiée avec un vaccin doit être complétée avec le même vaccin

En l'absence de données disponibles à ce jour, la HAS ne recommande pas la co-administration du vaccin AZD1222 avec d'autres vaccins. L'expérience acquise avec d'autres vaccins fait craindre qu'une co-administration puisse entraîner une réponse immunitaire légèrement atténuée à l'un des vaccins. De plus, cela rendrait plus difficile l'attribution de tout événement indésirable à l'un ou l'autre des vaccins. Si d'autres vaccins doivent être administrés, un intervalle d'au moins 14 jours doit être respecté.

Au vu des données limitées à ce jour sur l'impact de la vaccination avec l'AZD1222 sur le risque de transmission du SARS-CoV-2, la HAS insiste sur la nécessité de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation sociale.

Par ailleurs, la HAS insiste sur le fait que les résultats de l'essai de phase 3 mené aux Etats-Unis sur 30 000 sujets vaccinés selon un schéma vaccinal de 2 doses standard injectées entre 4 à 12 semaines d'intervalle, sont attendus. Ils permettront de disposer de données plus homogènes d'immunogénicité, d'efficacité, en particulier concernant les personnes âgées de 65 ans et plus, et de tolérance, notamment à plus long terme. La HAS souhaite être informée des résultats des analyses plus fines en sous-groupes dans cet essai de phase 3, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR).

La HAS encourage la mise en place d'études avec séquençage des souches virales chez les patients infectés après vaccination, afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, mais également d'études sur les nouveaux variants de SARS -Cov 2 et chez les personnes immunodéprimées. Enfin, à ce jour, aucune comparaison directe ou indirecte entre les vaccins à ARNm et l'AZD1222 n'est disponible, sur le plan clinique.

Le vaccin AZD1222 se distingue également des autres vaccins disponibles par ses conditions de conservation. Il se conserve au réfrigérateur entre 2-8°C. Après sa première ouverture, le flacon peut être conservé moins de 6 heures à température ambiante (à moins de 30°C) ou 48 heures au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

– **Conformément à ses recommandations intermédiaires sur les modalités de mise en œuvre de la vaccination** (42), **la HAS recommande de simplifier le plus possible l'accès à la vaccination.** Elle rappelle que, dès lors que les contraintes organisationnelles le permettront, la vaccination soit accessible en ambulatoire, à proximité des lieux de vie ou de soins habituels de la population ciblée, et soit organisée de manière à favoriser la mise en œuvre d'un temps unique entre la prescription et l'acte vaccinal. Sur le plan logistique, les conditions de conservation du vaccin AZD1222 devraient permettre de simplifier le parcours vaccinal et d'augmenter les capacités journalières de vaccination. En effet, même si le conditionnement multidose du vaccin AZD1222 reste un frein potentiel, des adaptations des modalités d'organisation devrait permettre la réalisation des vaccinations en ambulatoire. A cette fin, en complément des acteurs habituels de la vaccination que sont les médecins et les infirmiers, la HAS préconise de permettre aux sages-femmes et aux pharmaciens d'officine déjà formés à la vaccination et ayant déclaré une telle activité (pour la grippe) de prescrire et de réaliser la vaccination avec le vaccin AZD1222 et, dans tous lieux (lieux d'exercice, centres de vaccination, équipes mobiles, etc). La HAS rappelle le rôle essentiel des médecins dans la campagne de vaccination et recommande aux patients qui présentent des comorbidités ou des situations spécifiques (grossesse, allaitement, allergie...) et les personnes qui ont déjà présenté une Covid -19 d'échanger avec leur médecin sur la vaccination dans le cadre de la démarche médicale pour la vaccination contre la Covid²⁰ et de la décision médicale partagée²¹.

Cette recommandation sera réexaminée à la lumière des données complémentaires prochainement disponibles notamment chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

²⁰ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/reponses_rapides_dans_le_cadre_de_la_covid-19_-_consultation_de_prevaccination_contre_la_covid-19_en_soins_de_premier_recour.pdf

²¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234447/fr/covid-19-se-vacciner-decider-avec-son-medecin

Place des différents vaccins disponibles à date dans la stratégie vaccinale

Dans un contexte de disponibilité contrainte des doses des différents vaccins, le principe de la stratégie vaccinale établie par la HAS consiste à apporter le plus rapidement possible une protection vaccinale efficace aux populations les plus vulnérables (essentiellement les personnes les plus âgées et présentant des comorbidités) et les plus exposées, en particulier les professionnels du secteur sanitaire et du médico-social.

1/ Conformément à sa stratégie de priorisation des populations à vacciner pendant les premières phases critiques d’approvisionnement, la HAS recommande les vaccins à ARNm préférentiellement :

- Aux personnes âgées de plus de 75 ans, en commençant par les personnes les plus âgées et/ou celles présentant une ou plusieurs comorbidité(s).
- Puis les personnes de 65-74 ans en commençant par celles ayant des comorbidités.

2/ Pour accélérer la campagne de vaccination pendant les premières phases critiques d’approvisionnement, la HAS recommande le vaccin AZD1222, dès sa mise à disposition, préférentiellement aux personnes de moins de 65 ans :

- A risque du fait de leur âge (50-64 ans) en commençant par celles ayant des comorbidités.
- Aux professionnels des secteurs de la santé et du médico-social de 18 à 64 ans (quel que soit le mode d’exercice). La HAS rappelle l’importance, à ce stade de la campagne vaccinale, de proposer un vaccin à tous les professionnels du secteur sanitaire et du médico-social.
- Ces populations correspondent aux populations priorisées en phase 3 de la stratégie vaccinale qui comprend également les 18 - 49 ans avec comorbidités et les opérateurs essentiels et professionnels des secteurs essentiels au fonctionnement du pays qui devront donc également être vaccinés dès que les doses seront disponibles.

Cette priorisation des populations cibles pour les différents vaccins sera revue dès lors que de nouvelles données seront disponibles pour le vaccin AZD1222 (notamment chez les personnes âgées de 65 ans et plus) et pour d’autres vaccins ayant obtenu une AMM.

Table des annexes

Annex 1. Données d'immunogénicité en phase I / II

Réponse humorale

Dans l'étude COV001, sur les 1 077 sujets inclus, 543 ont été vaccinés par une dose standard d'AZD1222 et 534 par le vaccin MenACWY, et 10 sujets non randomisés de chaque groupe ont reçu une seconde dose standard à J28, soit à 4 semaines d'intervalle. Des IgG anti-protéine S étaient détectés à J28 (médiane à 157 unités ELISA (UE) avec [96–317] ; n=127) (multiplexed immunoassay) ; ces IgG anti-S restaient élevés à J56 (119 UE, [70–203] ; n=43) chez des sujets ayant reçu qu'une dose, comparables à un pool de sérum de 172 patients convalescents (PCR+) et de 8 professionnels de santé asymptomatiques, et étaient boostés par une seconde dose de vaccin AZD1222 jusqu'à atteindre à J56 après la 1^{ère} dose (soit 28 jours après la seconde dose) 639 UE (avec [360–792] ; n=10). Différentes techniques de neutralisation virale ont permis de mettre en évidence des anticorps (Ac) neutralisants spécifiques du SARS-CoV-2 : chez 32/35 (91%) des sujets vaccinés par une seule dose de l'AZD1222 (par la technique MNA80) et chez ces 35 sujets (100%) (par la technique PRNT50). Ces Ac neutralisants étaient de même boostés après l'injection d'une seconde dose : ils étaient détectés chez 9/9 sujets à J42 (par MNA80) et chez 10/10 sujets à J56 (par neutralisation virale (NV) de Marburg). Ces réponses en Ac neutralisants étaient fortement corrélées avec les Ac détectés par ELISA ($R^2=0,67$ par NV de Marburg ; $p<0,001$) (17).

Ces résultats ont été confirmés sur des effectifs un peu plus importants dans le cadre d'un schéma vaccinal à 2 doses injectées à 8 semaines d'intervalle avec soit avec DS/DS (n = 20) soit avec DS/DF (n=32) (15) : dans les 2 cas les titres en IgG anti-S augmentent également après une seconde dose, sans différence significative selon un intervalle entre les injections de 4 semaines (moyenne géométrique des titres (MGT) de 35 990 ; IC 95% [24 408–53 068] selon Folegatti *et al.* (17)), ou de 8 semaines, mais avec des titres plus faibles à J56 dans le schéma comprenant la DF (DS/DS à J56 MGT= 44 485, IC 95% [31 714–62 400], $p = 0,426$; DS/DF à J56 GMT= 25 667, IC 95% [18 814–35 015], $p = 0,250$). Cependant, ceux ayant reçu une dose faible ont des titres inférieurs 14 jours après le boost comparativement à ceux ayant reçu la dose standard ($p=0,02$). Des résultats similaires sont observés pour les IgG anti-RBD.

Ceci se vérifie également avec des Ac neutralisants quel que soit la technique de dosage (MNA vs *pseudovirus assay*). Les Ac neutralisants induits après une 1^{ère} dose sont en effet boostés avec une seconde dose : leur titre médian normalisé estimé par MNA à J14 après la seconde dose est de 274 (IQR: 232–542) pour un schéma à 2 DS injectées à 4 semaines d'intervalle ; pour un schéma à 8 semaines d'intervalle, il est de 395 (IQR: 259–640) avec un schéma DS/DS et de 170 (IQR: 226–368), titre inférieur comme pour les ac anti-S, avec le schéma DS/DF.

Les isotypes des Ac ont été étudiés et publiés par Barrett et al : le vaccin AZD1222 induit des IgM anti-S (pic à J28) et des IgA anti-S. Aucune différence n'est observée à J14 après le boost en termes d'isotypie, quel que soit la dose (DS ou DF) ou l'intervalle entre les injections (4 ou 8 semaines). La réponse est principalement constituée d'IgG1 et d'IgG3, avec une faible réponse en IgG2 et IgG4, ce qui est cohérent avec la réponse T de type Th1, déjà observée pour des vaccins à vecteur adénoviral et décrite ci-après.

Réponse cellulaire

La réponse cellulaire a été étudiée dans un sous-groupe de sujets participant aux études COV001 et COV002, âgés de 18 à 64 ans et de plus de 65 ans, pouvant présenter des comorbidités à l'inclusion, et vacciné par 2 doses d'AZD1222. A noter que les résultats suivants mixent les schémas DS/DS et DF/DS (à 4 semaines d'intervalle).

Après l'injection d'une dose d'AZD1222 (J0), une réponse cellulaire T CD8+ spécifique de la protéine S est observée avec un pic à J14, mais qu'elle n'est pas augmentée suite à l'injection d'une 2^e dose. Cette réponse cellulaire reste inchangée en fonction de l'âge (sujets âgés de 18 à 64 ans vs ceux âgés de 65 ans et plus), et en fonction de la présence ou pas de comorbidité, après la 1^{ère} dose, et sans augmentation relevée après la 2^e dose.

Le profil cytokinique a été étudié par cytométrie en flux chez 40 sujets âgés de 18 à 64 ans et 30 sujets âgés de 65 ans et plus, inclus dans les études COV001 et COV002, mais ayant tous reçu un schéma à 2 doses standards. La vaccination par AZD1222 induit une forte réponse T CD4+ de profil Th1 (IFN γ , IL-2 et/ou TNF α) à J28 après la 1^{ère} ou la seconde dose. Elle était similaire entre les groupes d'âge.

Annex 2. Quantification des anticorps anti-S en fonction des différentes sous-populations

Tableau 9 : Quantification des anticorps anti-S en fonction des différentes sous-populations

Sous-populations	Temps d'analyse	Statistiques	DS/DS+ DF/DS		DS/DS	DF/DS
			AZD1222	Bras contrôle	AZD1222	AZD1222
Age		(N)	1617	1166	1320	269
18-64 ans	Après la 1ère dose	n/N	745/1373	567/994	677/1104	68/269
		MGT	8610,76	61,87	8953,81	5836,18
		IC95%	[7927,3 ; 9353,2]	[55,4 ; 69,0]	[8218,3 ; 9755,1]	[4340,4 ; 7847,4]
	Après la 2nde dose	n/N	770/1373	598/994	703/1104	67/269
		MGT	31969,52	68,07	30695,30	48986,76
		IC95%	[29763,6 ; 34338,9]	[60,3 ; 76,8]	[28496,2 ; 33064,1]	[38483,3 ; 62357,0]
>65 ans	Après la 1ère dose	n/N	140/244	137/172	140/216	-
		MGT	6110,88	40,04	6110,88	-
		IC95%	[5111,6 ; 7305,6]	[33,2 ; 48,3]	[5111,6 ; 7305,6]	-
	Après la 2nde dose	n/N	116/244	107/172	116/216	-
		MGT	20727,02	39,59	20727,02	-
		IC95%	[17646,6 ; 24345,2]	[32,4 ; 48,4]	[17646,6 ; 24345,2]	-
Comorbidités		N	1532	1114	1235	297
Oui	Après la 1ère dose	n/N	324/594	279/440	305/496	19/98
		MGT	7881,34	59,61	8029,71	5842,12
		IC95%	[6917,0 ; 8980,1]	[50,6 ; 70,2]	[7043,9 ; 9153,5]	[2660,5 ; 12828,4]
	Après la 2nde dose	n/N	308/594	275/440	290/496	18/98
		MGT	28379,38	59,38	27492,25	47338,76
		IC95%	[25423,2 ; 31679,3]	[50,0 ; 70,5]	[24536,1 ; 30804,6]	[32020,3 ; 69985,6]
Non	Après la 1ère dose	n/N	429/938	385/674	443/739	49/199
		MGT	8296,10	55,86	8625,58	5833,88
		IC95%	[7512,3 ; 9161,7]	[49,3 ; 63,3]	[7767,0 ; 9579,1]	[4322,2 ; 7874,2]
	Après la 2nde dose	n/N	509/938	390/674	460/739	49/199
		MGT	27784,52	65,64	26120,87	49606,46

Sous-populations	Temps d'analyse	Statistiques	DS/DS+ DF/DS		DS/DS	DF/DS
			AZD1222	Bras contrôle	AZD1222	AZD1222
		IC95%	[25502,4 ; 30270,9]	[56,5 ; 76,2]	[23929,4 ; 28513,0]	[36571,6 ; 67287,1]
Sérologie		N	1655	1197	1356	299
Négative	Après la 1ère dose	n/N	885/1617	704/1166	817/1320	68/297
		MGT	8156,07	56,85	8386,46	5836,18
		IC95%	[7563,3 ; 8795,3]	[51,6 ; 62,6]	[7758,6 ; 9065,1]	[4340,4 ; 7847,4]
	Après la 2nde dose	n/N	886/1617	705/1166	819/1320	67/297
		MGT	30206,20	62,70	29034,74	48986,76
		IC95%	[28271,0 ; 32273,9]	[56,3 ; 69,8]	[27118,2 ; 31086,7]	[38483,3 ; 62357,0]
Positive	Après la 1ère dose	n/N	29/38	28/31	28/36	1/2
		MGT	178522,42	7303,99	175120,84	305936,00
		IC95%	[123872,3 ; 257283,1]	[3307,9 ; 16127,4]	[120096,9 ; 255354,8]	[NE ; NE]
	Après la 2nde dose	n/N	29/38	25/31	28/36	1/2
		MGT	114488,67	8296,39	112978,13	166062,00
		IC95%	[74664,2 ; 175554,8]	[4233,6 ; 16258,1]	[72553,8 ; 175925,4]	[NE ; NE]

DS/DS : dose standard à la 1ère et à la 2ème injection

DF/DS : dose faible à la 1ère injection et une dose standard à la 2ème injection

(N) : Nombre total de participants dans la sous-population

N : Nombre de participants inclus dans l'échantillon au moment de l'analyse

MGT : moyenne géométrique des titres

Annex 3. Quantification des anticorps neutralisants du SARS-CoV-2 en fonction des différentes sous population

Tableau 10 : Quantification des anticorps neutralisants du SARS-CoV-2 évaluée par test de pseudoneutralisation en fonction des différentes sous population

Sous-populations	Temps d'analyse	Statistiques	DS/DS* + DF/DS**		DS/DS	DF/DS
			AZD1222	Bras contrôle	AZD1222	AZD1222
Age		(N)	1617	1166	1320	269
18-64 ans	Après la 1ère dose	n/N	645/1373	522/994	500/1104	145/269
		MGT	58,124	20,374	59,026	55,120
		IC95%	[52,69 ; 64,12]	[19,99 ; 20,76]	[52,87 ; 65,90]	[44,35 ; 68,51]
	Après la 2nd dose	n/N	651/1373	501/994	497/1104	154/269
		MGT	181,790	21,487	173,708	210,528
		IC95%	[166,36 ; 198,66]	[20,67 ; 22,33]	[156,52 ; 192,78]	[178,31 ; 248,57]
>65 ans	Après la 1ère dose	n/N	75/244	77/172	75/216	
		MGT	37,103	21,105	37,103	
		IC95%	[29,26 ; 47,05]	[18,96 ; 23,49]	[29,26 ; 47,05]	
	Après la 2nde dose	n/N	52/244	54/172	52/216	
		MGT	109,212	21,066	109,212	
		IC95%	[77,58 ; 153,73]	[18,98 ; 23,38]	[77,58 ; 153,73]	
Comorbidités		N	1535	1114	1235	297
Oui	Après la 1ère dose	n/N	266/594	237/440	218/496	48/98
		MGT	54,494	20,531	51,549	70,133
		IC95%	[46,70 ; 63,59]	[19,76 ; 21,34]	[43,80 ; 60,67]	[45,28 ; 108,62]
	Après la 2nde dose	n/N	244/594	224/440	193/496	51/98
		MGT	150,094	21,965	138,958	200,941
		IC95%	[128,00 ; 176,00]	[20,55 ; 23,48]	[115,79 ; 166,76]	[145,75 ; 277,03]
Non	Après la 1ère dose	n/N	425/938	341/674	328/739	97/199
		MGT	54,224	20,297	55,897	48,927
		IC95%	[48,26 ; 60,92]	[19,86 ; 20,74]	[48,94 ; 63,84]	[38,29 ; 62,51]
	Après la 2nde dose	n/N	424/938	309/674	321/739	103/199
		MGT	179,771	21,183	169,626	215,444

Sous-populations	Temps d'analyse	Statistiques	DS/DS* + DF/DS**		DS/DS	DF/DS
			AZD1222	Bras contrôle	AZD1222	AZD1222
		IC95%	[161,85 ; 199,68]	[20,27 ; 22,13]	[149,89 ; 191,97]	[177,33 ; 261,75]
Sérologie		N	1655	1197	1356	299
Négative	Après la 1ère dose	n/N	720/1617	599/1166	575/1320	145/297
		MGT	55,469	20,466	55,557	55,120
		IC95%	[50,61 ; 60,80]	[20,04 ; 20,91]	[50,21 ; 61,47]	[44,35 ; 68,51]
	Après la 2nde dose	n/N	703/1617	555/1166	549/1320	154/297
		MGT	175,066	21,446	166,238	210,528
		IC95%	[160,59 ; 190,84]	[20,68 ; 22,24]	[150,42 ; 183,72]	[178,31 ; 248,57]
Positive	Après la 1ère dose	n/N	13/38	7/31	12/36	1/2
		MGT	1663,063	51,748	1651,654	1806,288
		IC95%	[1084,40 ; 2550,53]	[15,94 ; 168,05]	[1032,98 ; 2640,87]	[NE ; NE]
	Après la 2nde dose	n/N	13/38	5/31	12/36	1/2
		MGT	887,206	71,497	919,414	578,339
		IC95%	[594,92 ; 1323,10]	[14,48 ; 353,02]	[597,78 ; 1414,11]	[NE ; NE]

DS/DS : dose standard à la 1ère et à la 2ème injection

DF/DS : dose faible à la 1ère injection et une dose standard à la 2ème injection

(N) : Nombre total de participants dans la sous-population

N : Nombre de participants inclus dans l'échantillon au moment de l'analyse

MGT : moyenne géométrique des titres

Annex 4. Quantification des anticorps anti-S en fonction de différents schémas vaccinaux

Tableau 11 : Quantification des anticorps anti-S en fonction de différents schémas vaccinaux (dose et intervalle des doses) (sérologie SARS-CoV-2 négative à l'inclusion)

Date de visite	Statistiques	DS/DS				DF/DS			
		AZD1222				AZD1222			
		< 6 semaines	Entre 6 et 8 semaines	Entre 9 et 11 semaines	>12 semaines	< 6 semaines	Entre 6 et 8 semaines	Entre 9 et 11 semaines	>12 semaines
		N = 677	N = 239	N = 169	N = 235	N = 3	-	N = 126	N = 168
Inclusion	N	481	137	110	154	3	NA	30	35
	MGT	60,51	58,02	48,79	52,98	50,92	NA	64,09	52,42
	IC95%	[54,1 ; 67,7]	[46,3 ; 72,6]	[39,6 ; 60,1]	[44,4 ; 63,2]	[3,9 ; 669,2]	NA	[40,4 ; 101,6]	[37,7 ; 72,9]
	Min, Max	16,5, 71694,0	16,5, 7228,0	16,5, 4497,0	16,5, 827,0	16,5, 127,0	NA	16,5, 565,0	16,5, 304,0
J28 après la 1ère dose	N	479	99	87	152	3	NA	30	35
	MGT	8734,08	7295,54	7492,98	8618,17	7496,44	NA	4803,21	6750,27
	IC95%	[7883,1 ; 9676,9]	[5857,4 ; 9086,7]	[5885,1 ; 9540,2]	[7195,4 ; 10322,3]	[1461,4 ; 38454,7]	NA	[3255,7 ; 7086,4]	[4184,6 ; 10889,0]
	Min, Max	16,5, 126108,0	426,0 ; 84533,0	46,0, 82133,0	93,0, 263135,0	3922,0, 14622,0	NA	268,0, 35010,0	51,0, 85889,0
J28 après la 2nde dose	N	443	116	106	154	3	NA	29	35
	MGT	22222,73	24363,10	34754,10	63181,59	22121,36	NA	36928,89	66274,91
	IC95%	[20360,5 ; 24255,3]	[20088,5 ; 29547,3]	[30287,2 ; 39879,8]	[55180,1 ; 72343,4]	[8547,7 ; 57250,2]	NA	[24509,6 ; 55641,2]	[49546,6 ; 88651,1]
	Min, Max	101,0, 178580,0	40,0, 276501,0	3590,0 ; 579194,0	4612,0, 767654,0	14411,0, 30100,0	NA	3713,0, 559449,0	6456,0, 481664,0

DS/DS : dose standard à la 1ère et à la 2ème injection

DF/DS : dose faible à la 1ère injection et une dose standard à la 2ème injection

MGT : moyenne géométrique des titres

NA : Non Applicable

Annex 5. Quantification des anticorps neutralisants du SARS-CoV-2 en fonction de différents schémas vaccinaux

Tableau 12 : Quantification des anticorps neutralisants du SARS-CoV-2 évaluée par test de pseudoneutralisation en fonction de différents schémas vaccinaux (dose et intervalle des doses) (sérologie SARS-CoV-2 négative à l'inclusion)

Date de visite	Statistiques	DS/DS				DF/DS			
		AZD1222				AZD1222			
		< 6 semaines	Entre 6 et 8 semaines	Entre 9 et 11 semaines	>12 semaines	< 6 semaines	Entre 6 et 8 semaines	Entre 9 et 11 semaines	>12 semaines
		N = 677	N = 239	N = 169	N = 235	N = 3		N = 126	N = 168
Inclusion	N	246	131	100	152	1	NA****	74	94
	MGT	20,000	20,434	20,000	20,000	20,000	NA	20,000	20,000
	IC95%	[NE ; NE]	[19,58 ; 21,32]	[NE ; NE]	[NE ; NE]	[NE ; NE]	NA	[NE ; NE]	[NE ; NE]
	Min, Max	20,00, 20,00	20,00, 333,72	20,00, 20,00	20,00, 20,00	20,00, 20,00	NA	20,00, 20,00	20,00, 20,00
J28 après la 1ère dose	N	243	109	91	132	1	NA	64	80
	MGT	50,565	53,040	59,106	65,783	113,219	NA	55,945	53,981
	IC95%	[43,44 ; 58,86]	[42,00 ; 66,97]	[45,64 ; 76,55]	[52,67 ; 82,17]	[NE ; NE]	NA	[39,97 ; 78,31]	[40,23 ; 72,44]
	Min, Max	20,00, 5440,37	20,00, 2061,91	20,00, 1961,43	20,00, 1634,36	113,22, 113,22	NA	20,00, 1949,54	20,00, 3178,41
J28 après la 2nde dose	N	202	112	94	141	1	NA	71	82
	MGT	105,373	177,862	199,164	268,381	352,541	NA	206,552	212,692
	IC95%	[88,67 ; 125,22]	[145,13 ; 217,97]	[165,55 ; 239,60]	[221,71 ; 324,87]	[NE ; NE]	NA	[160,31 ; 266,13]	[169,59 ; 266,74]
	Min, Max	20,00, 6863,67	20,00, 2350,68	20,00, 2142,76	20,00, 7725,75	352,54, 352,24	NA	20,00, 2448,99	20,00, 2053,88

DS/DS : dose standard à la 1ère et à la 2ème injection

DF/DS : dose faible à la 1ère injection et une dose standard à la 2ème injection

MGT : moyenne géométrique des titres

NA : Non Applicable

Annex 6. Caractéristiques des populations incluses pour l'analyse d'efficacité (SDSD séronégatif avec 4 à 12 semaines d'intervalles entre les doses, suivi jusqu'au 7 décembre 2020)

Tableau 13 : Caractéristiques des populations incluses pour l'analyse d'efficacité (SDSD séronégatif avec 4 à 12 semaines d'intervalles entre les doses, suivi jusqu'au 7 décembre 2020)

	COV002 (Royaume-Uni)		COV003 (Brésil)		COV005 (Afrique du Sud)		Données combinées (COV002 + COV003 + COV005)	
	AZD1222 (N=1956)	Contrôle (N=1978)	AZD1222 (N=3302)	Contrôle (N=3232)	AZD1222 (N=574)	Contrôle (N=553)	AZD1222 (N=5832)	Contrôle (N=5763)
Age à l'inclusion								
Médian (années)	50,00	51,00	39,00	38,00	30,50	30,00	41,00	41,00
≥ 65 ans, n (%)	484 (24,7)	496 (25,1)	202 (6,1)	169 (5,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	687 (11,8)	666 (11,6)
Sexe, n (%)								
Femme	1029 (52,6)	1102 (55,7)	1869 (56,6)	1786 (55,3)	229 (39,9)	241 (43,6)	3127 (53,6)	3129 (54,3)
Homme	927 (47,4)	876 (44,3)	1433 (43,4)	1446 (44,7)	345 (60,1)	312 (56,4)	2705 (46,4)	2634 (45,7)
Origine ethnique, n (%)								
Blanc	1828 (93,5)	1850 (93,5)	2195 (66,5)	2175 (67,3)	85 (14,8)	94 (17,0)	4108 (70,4)	4119 (71,5)
Autres	128 (6,5)	128 (6,5)	1107 (33,5)	1057 (32,7)	489 (85,2)	459 (83,0)	1724 (29,6)	1644 (28,5)
Indice de masse corporelle (IMC) (kg/m²)								
Médian	25,50	25,60	25,90	25,90	23,40	23,50	25,50	25,60
Présence de comorbidités *, n (%)								
Toutes comorbidités	764 (39,1)	795 (40,2)	1304 (39,5)	1245 (38,5)	123 (21,4)	133 (24,1)	2191 (37,6)	2173 (37,7)
Maladies cardiovasculaires	326 (16,7)	323 16,3	535 16,2	504 15,6	22 3,8	19 3,4	883 15,1	846 14,7
Maladies respiratoires	229 (11,7)	225 (11,4)	346 (10,5)	314 (9,7)	26 (4,5)	18 (3,3)	601 (10,3)	557 (9,7)
Diabètes	764 (39,1)	795 (40,2)	1304 (39,5)	1245 (38,5)	123 (21,4)	133 (24,1)	2191 (37,6)	2173 (37,7)

*Présence de comorbidités : Oui si présence d'une des comorbidités suivantes : IMC ≥ 30kg/m², maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires ou diabètes

Annex 7. Résumé des principaux résultats d'efficacité vaccinale disponibles dans la première analyse intermédiaire

Tableau 14 : Résumé des principaux résultats d'efficacité vaccinale disponibles dans la première analyse intermédiaire (suivi jusqu'au 4 novembre 2020)

	AZD1222	Contrôle	Efficacité (EV)
	n / N (%)	n / N (%)	% [IC95%]
Analyse en intention de traiter (ITT) : schéma à deux doses (DS/DS et DF/DS), suivi jusqu'au 04/11/2020*			
COV002 et COV003 (DS/DS et DF/DS)	30 / 5807 (0,52)	101 / 5829 (1,73)	70,42 % [54,84 ; 80,63]
COV002 (DS/DS et DF/DS)	18 / 3744 (0,48)	68 / 3804 (1,79)	73,52 % [55,50 ; 84,24]
COV002 (DF/DS)	3 / 1367 (0,22)	30 / 1374 (2,18)	90,05 % [65,84 ; 97,10]
Analyse restreinte à la population ayant reçu le schéma à deux doses standards (DS/DS), suivi jusqu'au 04/11/2020*			
COV002 et COV003 (DS/DS)	27 / 4440 (0,61)	71 / 4455 (1,59)	62,10 % [39,96 ; 76,08]
COV002 (DS/DS)	14 / 1879 (0,75)	35 / 1822 (1,82)	59,3 % [25,1 ; 77,9]
COV003 (DS/DS)	12 / 2063 (0,58)	33 / 2025 (1,63)	64,17 % [30,65 ; 81,49]

* Critère de jugement principal : cas symptomatiques survenant à partir du 15^e jour après la seconde dose)

Annex 8. Efficacité vaccinale après la première dose standard selon le délai pendant lequel les évènements sont pris en compte après la première injection, suivi jusqu'au 4/11/2020)

Tableau 15 : Efficacité vaccinale après la première dose standard selon le délai pendant lequel les évènements sont pris en compte après la première injection, COV002 et COV003, suivi jusqu'au 4/11/2020)

	AZD1222	Contrôle	Efficacité (EV)
	n / N (%)	n / N (%)	% [IC95%]

Efficacité après la première dose standard (DS) en faisant varier le délai à partir duquel les évènements sont pris en compte après la première injection (cas survenant à partir de 8, 15, 22 et 29 jours après la 1ère dose et jusqu'à la 2nd dose ou, à défaut, jusqu'à 12 semaines suivant la 1ère dose)

et jusqu'à la semaine 12 suivant la 1ère dose et avant la 2nd dose, suivi jusqu'au 07/12/2020

les sujets sont censurés jusqu'à la seconde dose ou, à défaut, jusqu'à 12 semaines suivant la première dose)

cas survenant à partir de 22 jours après la 1ère dose

Dose 1 + 7 jours – Dose 2	33 / 7861 (0,42)	71 / 7863 (0,90)	53,82 % [30,15 ; 69,47]
Dose 1 + 14 jours – Dose 2	16 / 7048 (0,23)	59 / 7048 (0,84)	73,20 % [53,38 ; 84,59]
Dose 1 + 21 jours – Dose 2	12 / 6410 (0,19)	44 / 6392 (0,69)	73,02 % [48,90 ; 85,75]
Dose 1 + 28 jours – Dose 2	11 / 5915 (0,19)	31 / 5888 (0,53)	64,81 % [29,84 ; 82,35]

Efficacité après la première dose standard (DS) en faisant varier le délai jusqu'auquel les évènements sont pris en compte après la première injection (cas survenant à partir de 22 jours après la 1ère dose et jusqu'à la 2nd dose ou, à défaut, jusqu'à 4, 6, 8, 10, 12 et 14 semaines suivant la 1^{ère} dose)

Dose 1 + 21 jours – 4 semaines	0 / 6307 (0,00)	11 / 6296 (0,17)	100,00 % [60,55 ; ND]
Dose 1 + 21 jours – 6 semaines	3 / 6307 (0,05)	23 / 6296 (0,37)	87,25 % [57,32 ; 96,19]
Dose 1 + 21 jours – 8 semaines	5 / 6307 (0,08)	29 / 6296 (0,46)	83,07 % [56,13 ; 93,47]
Dose 1 + 21 jours – 10 semaines	9 / 6307 (0,14)	36 / 6296 (0,57)	75,26 % [48,50 ; 88,12]
Dose 1 + 21 jours – 12 semaines	10 / 6307 (0,16)	42 / 6296 (0,67)	76,38 % [52,86 ; 88,17]
Dose 1 + 21 jours – 14 semaines	11 / 6307 (0,17)	48 / 6296 (0,76)	77,19 % [56,03 ; 88,16]

Annex 9. Événements indésirables sollicités dans les 7 jours après chaque dose (analyse poolée, avec une DS en première dose)

Tableau 16. Résumé du nombre d'événements indésirables sollicités dans les 7 jours après chaque dose (analyse poolée, avec une DS en première dose)

	De J0 à J7 après n'importe quelle dose		De J0 à J7 après la 1ère dose		De J0 à J7 après la 2nde dose	
	AZD1222 (N = 10069)	Contrôle (N = 9902)	AZD1222 (N = 10069)	Contrôle (N = 9902)	AZD1222 (N = 10069)	Contrôle (N = 9902)
Nombre de sujets évaluant les événements indésirables sollicités n	2648	2497	2580	2425	1662	1526
Evènements indésirables sollicités n (%)	2277 (86,0)	1791 (71,7)	2161 (83,8)	1637 (67,5)	1026 (61,7)	722 (47,3)
Evènements indésirables locales sollicités n (%)	1979 (74,7)	1258 (50,4)	1839 (71,3)	1117 (46,1)	778 (46,8)	456 (29,9)
Evènements indésirables locales sollicités > Grade 3 n (%)	252 (9,5)	138 (5,5)	210 (8,1)	112 (4,6)	70 (4,2)	38 (2,5)
Evènements indésirables systémiques sollicités n (%)	1932 (73,0)	1488 (59,6)	1817 (70,4)	1320 (54,4)	741 (44,6)	545 (35,7)
Evènements indésirables systémiques sollicités > Grade 3 n (%)	221 (8,3)	63 (2,5)	192 (7,4)	41 (1,7)	37 (2,2)	27 (1,8)

Annex 10. Événements indésirables non sollicités recueillis durant 28 jours après chaque dose (analyse poolée, avec une DS en première dose)

Tableau 17. Événements indésirables non sollicités recueillis durant 28 jours après chaque dose (analyse poolée, avec une DS en première dose)

	Nombre de participants n (%)	
	AZD1222 (N = 10069)	Contrôle (N = 9902)
Douleur au site d'injection	1197 (11,9)	733 (7,4)
Céphalée	1051 (10,4)	685 (6,9)
Fièvre	852 (8,5)	210 (2,1)
Myalgie	852 (8,5)	345 (3,5)
Fatigue	487 (4,8)	290 (2,9)
Frissons	392 (3,9)	100 (1,0)
Asthénie	262 (2,6)	123 (1,2)
Malaise	243 (2,4)	138 (1,4)
Nausée	211 (2,1)	117 (1,2)

Références bibliographiques

1. 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
2. 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 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_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
3. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine AstraZeneca suspension for injection. COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf
4. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca. COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/covid-19-vaccine-astrazeneca>
5. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 28 janvier 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/315275/2903017>
6. Watanabe Y, Mendonça L, Allen ER, Howe A, Lee M, Allen JD, *et al.* Native-like SARS-CoV-2 spike glycoprotein expressed by ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccine [preprint]. bioRxiv 2021. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426463>
7. Haute Autorité de Santé. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221567/fr/aspects-immunologiques-et-virologiques-de-l-infection-par-le-sars-cov-2
8. Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, Lopez FR, Bellamy D, Kupke A, *et al.* Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis* 2020;20(7):816-26. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30160-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30160-2)
9. 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
10. 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

11. 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

12. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin Moderna COVID19 mRNA (nucleoside modified). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.

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

13. World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. Geneva: WHO; 2021.

<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

14. Voysey M, Clemens SA, 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. *Lancet* 2021;397(10269):99-111.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32661-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32661-1)

15. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C, *et al.* Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-01179-4>

16. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, *et al.* ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* 2020;586(7830):578-82.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2608-y>

17. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19

vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396(10249):467-78.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31604-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31604-4)

18. Dicks MD, Spencer AJ, Edwards NJ, Wadell G, Bojang K, Gilbert SC, *et al.* A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One* 2012;7(7):e40385.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0040385>

19. Dudareva M, Andrews L, Gilbert SC, Bejon P, Marsh K, Mwacharo J, *et al.* Prevalence of serum neutralizing antibodies against chimpanzee adenovirus 63 and human adenovirus 5 in Kenyan children, in the context of vaccine vector efficacy [letter]. *Vaccine* 2009;27(27):3501-4.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.03.080>

20. Folegatti PM, Harrison K, Ramos Lopez F, Tilley MW, Lopez-Camacho C, Kim YC, *et al.* Safety and immunogenicity of a replication deficient simian adenoviral vectored Chikungunya vaccine: a phase I, first-in-human, dose escalation trial [abstract]. *Am J Trop Med Hyg* 2019;101(5):19.

<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.abstract2019>

21. Li JX, Hou LH, Meng FY, Wu SP, Hu YM, Liang Q, *et al.* Immunity duration of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine and a homologous prime-boost immunisation in healthy adults in China: final report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet Glob Health* 2017;5(3):e324-e34.

[http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(16\)30367-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(16)30367-9)

22. Billeskov R, Wang Y, Solaymani-Mohammadi S, Frey B, Kulkarni S, Andersen P, *et al.* Low antigen dose in adjuvant-based vaccination selectively induces CD4 T cells with enhanced functional avidity and protective efficacy. *J Immunol* 2017;198(9):3494-506.

<http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1600965>

23. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-

in-human trial. *Lancet* 2020;395(10240):1845-54.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)

24. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, de Serres G, Schiller J, Ouakki M, *et al.* Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a post hoc analysis of two clinical trials. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15(7-8):1980-5.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2019.1605278>

25. Gilca V, Dionne M, Boulianne N, Murphy D, de Serres G. Long-term immunogenicity of two pediatric doses of combined hepatitis A and B or monovalent hepatitis B vaccine in 8 to 10-year-old children and the effect of a challenge dose given seven years later. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(10):916-8.

<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181a3ad28>

26. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* 2020;20(8):e192-e7.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30483-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30483-7)

27. Antrobus RD, Coughlan L, Berthoud TK, Dicks MD, Hill AV, Lambe T, *et al.* Clinical assessment of a novel recombinant simian adenovirus ChAdOx1 as a vectored vaccine expressing conserved influenza A antigens. *Mol Ther* 2014;22(3):668-74.

<http://dx.doi.org/10.1038/mt.2013.284>

28. Coughlan L, Sridhar S, Payne R, Edmans M, Milicic A, Venkatraman N, *et al.* Heterologous two-dose vaccination with simian adenovirus and poxvirus vectors elicits long-lasting cellular immunity to influenza virus A in healthy adults. *EBioMedicine* 2018;29:146-54.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.02.011>

29. Wilkie M, Satti I, Minhinnick A, Harris S, Riste M, Lopez Ramon R, *et al.* A phase I trial evaluating the safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccination regimen, ChAdOx1 85A prime – MVA85A boost in healthy UK adults. *Vaccine* 2020;38(4):779-89.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.102>

30. Cappuccini F, Bryant R, Pollock E, Carter L, Verrill C, Hollidge J, *et al.* Safety and immunogenicity of novel 5T4 viral vectored vaccination regimens in early stage prostate cancer: a phase I clinical trial. *J Immunother Cancer* 2020;8(1).

<http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2020-000928>

31. Tuthill M, Cappuccini F, Carter L, Pollock E, Poulton I, Verrill C, *et al.* Results from ADVANCE: A phase I/II open-label non-randomised safety and efficacy study of the viral vectored ChAdOx1-MVA 5T4 (VTP-800) vaccine in combination with PD-1 checkpoint blockade in metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2020;31:S543.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2076>

32. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, *et al.* Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* 2020;369(6500):208-11.

<http://dx.doi.org/10.1126/science.abc3517>

33. Haute Autorité de Santé. Modification du schéma vaccinal contre le SARS-CoV-2 dans le nouveau contexte épidémique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234097/fr/modification-du-schema-vaccinal-contre-le-sars-cov-2-dans-le-nouveau-contexte-epidémique

34. Department of Health and Social Care, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. COVID-19 vaccine AstraZeneca, solution for injection in multidose container. COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). Public Assessment Report authorisation for temporary supply. London: DHSC; 2020.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949772/UKPAR_COVID_19_Vaccine_AstraZeneca_05.01.2021.pdf

35. 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://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/950113/jcvi-advice-on-priority-groups-for-covid-19-vaccination-30-dec-2020-revised.pdf

36. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Conditions for authorisation for emergency supply under Regulation 174 for COVID-19 vaccine AstraZeneca. Amended on 28 January 2021. London: MHRA; 2021.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/956689/Conditions_of_Authorisation_for_COVID-19_Vaccine_AstraZeneca_Amended_on_28_January_2021.pdf

37. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Registro de emergencia del producto "COVID-19 Vacuna AstraZeneca", 30 de diciembre de 2020. Buenos Aires: ANMAT; 2020.

https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_disposicion_9271-2020.pdf

38. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Autorización para uso de emergencia a vacuna AstraZeneca COVID-19, 4 de enero de 2021 [En ligne]: COFEPRIS; 2021.

<https://www.gob.mx/cofepris/articulos/autorizacion-para-uso-de-emergencia-a-vacuna-astrazeneca-covid-19>

39. South African Health Products Regulatory Authority. COVID-19 vaccines regulatory status update 25 January 2021. Pretoria: SAHPRA; 2021.

https://www.sahpra.org.za/wp-content/uploads/2021/01/SAHPRA_COVID-19-vaccines-update.pptx

40. South African Health Products Regulatory Authority. SAHPRA authorises Covishield: an adenovirus-vectored vaccine for the prevention of COVID-19, 22 January 2021 [En ligne]. Pretoria: SAHPRA; 2021.

<https://www.sahpra.org.za/wp-content/uploads/2021/01/Statement-SAHpra-approves-COVID-19-Vaccine-.pdf>

41. Robert Koch Institut. Beschluss der STIKO zur 2. aktualisierung der COVID-19-impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche begründung. STIKO-empfehlung zur COVID-19-impfung. Aktualisierung vom 29. januar 2021. Epidemiol Bull 2021;(5).

42. Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale contre le Sars-Cov-2. Recommandations intermédiaires sur les modalités de mise en œuvre de la vaccination. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225990/fr/strategie-vaccinale-contre-le-sars-cov-2-recommandations-intermediaires-sur-les-modalites-de-mise-en-oeuvre-de-la-vaccination

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
DF	Dose faible
DS	Dose standard
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EI	Evènement Indésirable
EIG	Evènement Indésirable Grave
EMA	European Medicines Agency (agence européenne des médicaments)
EV	Efficacité Vaccinale relative
HAS	Haute Autorité de Santé
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporelle
ITT	Intention de traiter (Intention To Treat)
J	Jour
MGT	Moyenne géométrique des titres
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase chain reaction
PGR	Plan de Gestion des Risques
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
vs	versus

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

