

Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale

Note du 18 février 2021 relative au vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) produit par Astra Zeneca – mise à jour le 23 mars 2021

Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 est fondé sur un vecteur adénoviral inactivé qui contient l'information génétique codant pour la protéine spike du virus SARS-CoV-2. Ce vaccin a reçu une autorisation de mise sur le marché par l'Agence Européenne du Médicament le 29 janvier 2021 et son utilisation est recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les conditions de conservation et de transport de ce vaccin ont permis depuis le mois de février d'entreprendre la vaccination chez le médecin généraliste ou en pharmacie, et en font un outil important dans la conduite de la campagne de vaccination contre la COVID-19 en France.

D'abord recommandé pour la vaccination des professionnels de santé âgés de 18 à 64 ans, puis pour les personnes âgées de 50 à 64 ans souffrant de comorbidités, ce vaccin est aujourd'hui recommandé en France pour les personnes âgées de plus de 55 ans.

Efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19

- Chez les personnes âgées de 18 à 65 ans¹, les essais cliniques de phase 3 ont montré qu'au décours de l'administration d'une première dose, le taux de protection contre les formes symptomatiques de la maladie COVID-19 entre J22 et J90 après l'injection est de 76 %². Avec l'administration d'une seconde dose 6 semaines après la première, le taux de protection observé est de 62%³. Mais ce taux monte à 82 %² si la seconde dose est administrée 12 semaines après la primo-injection. Dans son avis du 2 février 2021⁴, la Haute Autorité de Santé a recommandé que la seconde dose soit administrée entre 9 et 12 semaines après la primo-injection. **Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 protège de façon nette contre l'hospitalisation en cas de COVID-19.** En effet, seulement 2 personnes sur 12 408 ont été hospitalisées parmi les sujets vaccinés dans les essais cliniques, contre 22 personnes sur 12 104 dans le groupe témoin ($p < 0.0001$)². Ce vaccin offre donc une très bonne protection contre les formes présumées plus sévères de la maladie.
- Le 22 février 2021 est parue en *preprint* une étude reportant les résultats de la vaccination d'environ 1,14 millions de personnes en Ecosse dont environ 400 000 vaccinés avec le vaccin ChAdOx1 nCoV-19. Dans cette étude, l'efficacité en termes de protection contre le risque d'hospitalisation pour Covid-19 est de 94% 28 à 34 jours après l'administration de la première dose⁵. Bien que des données pour des intervalles de temps supérieurs ne soient pas encore disponibles, ce résultat témoigne d'une efficacité remarquable. **Ces données suggèrent que ce vaccin est efficace chez les personnes les personnes**

¹ Ce vaccin n'a pas été testé chez des personnes âgées de plus de 65 ans.

² Voysey, MerynAban, Marites et al., « Single Dose Administration, And The Influence Of The Timing Of The Booster Dose On Immunogenicity and Efficacy Of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine », Preprint with The Lancet, 1 Feb 2021

³ Voysey, MerynAban, Marites et al., « Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK », The Lancet, Volume 397, Issue 10269, 99 – 111, 8 Dec 2020

⁴ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3235868/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-covid-19-vaccine-astrazeneca

⁵ Vasileiou et al., Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people, preprint, 22 Feb 2021

âgées de plus de 65 ans avec une protection de l'ordre de 80%. Même si l'article ne fait pas état de la répartition des sujets vaccinés avec des vaccins à ARNm ou avec le vaccin ChAdOx1 nCoV-19, la grande majorité des sujets vaccinés dans cette classe d'âge l'ont été avec ce dernier. Ces données d'efficacité chez les personnes âgées ont motivé l'ouverture de la vaccination avec le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 aux personnes âgées de plus de 65 ans.

- **Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 est efficace contre le variant 501Y.V1** observé dans un premier temps au Royaume-Uni et désormais très présent sur le territoire français⁶.
- Il existe un doute concernant l'efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 contre le variant 501Y.V2 ayant émergé en Afrique du Sud. Dans une étude au cours de laquelle 2000 sujets jeunes (moyenne d'âge de 30 ans) ont reçu ce vaccin, la protection observée contre toutes les formes de la maladie n'est que de 22%⁷. **Cependant, en l'absence de formes sévères dans ce groupe de sujets jeunes, il est impossible de conclure quant à l'efficacité du vaccin contre les formes sévères de la maladie provoquées par le variant 501Y.V2.**

Ainsi, administré dans des conditions optimales (respect du délai entre l'injection des deux doses), ce vaccin s'avère très efficace dans la protection contre la COVID-19 et en particulier les formes nécessitant une hospitalisation, y compris pour le variant **501Y.V1** actuellement en plein essor en France.

Tolérance du vaccin ChAdOx1 nCoV-19

- Les essais cliniques de phase 3 ont montré que des effets indésirables immédiats et transitoires (réactogénicité) sont observés avec une fréquence relativement importante chez les personnes âgées de moins de 55 ans⁸. Ces effets indésirables sont en règle générale d'intensité modérée et se manifestent par les symptômes suivants : fièvre, fatigue, céphalées, réactions locales. Ces effets sont moins fréquents après l'injection de la seconde dose.
- Lors du début de la vaccination de professionnels de santé jeunes en France la semaine du 8 février 2021, des syndromes pseudo-grippaux suite à la vaccination ont été rapportés : 149 déclarations à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament⁹. Dans certains cas, ces syndromes ont entraîné un arrêt de travail de 48 heures pour les professionnels de santé après leur vaccination. Ces signalements justifient un suivi précis de pharmacovigilance tel qu'exercé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Des signalements similaires ont été rapportés dans d'autres pays comme l'Allemagne et la Suède. La cause probable de ces effets indésirables est l'induction d'une réponse immunitaire immédiate (innée) chez les sujets jeunes, qui ont un système immunitaire plus performant.
- Il est possible que ces effets soient plus souvent observés chez les sujets ayant déjà été infectés par le SARS-CoV-2. Parmi les déclarations recensées, 10 personnes étaient dans ce cas. Une étude clinique doit débuter prochainement (O. Launay, CIC Vaccinologie – Hôpital Cochin) pour tester cette hypothèse.

6 Emary et al., "Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7)", medRxiv preprint 4 Feb 2021, doi: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3779160>

7 Madhi, Baillie, Cutland et al., « Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa », medRxiv preprint 12 Feb 2021, doi:<https://doi.org/10.1101/2021.02.10.21251247>,

8 Ramasamy, Maheshi N Aboagye, Jeremy et al., « Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial », The Lancet, Volume 396, Issue 10267, 1979 – 1993, 19 Nov 2020

9 Point de situation du 11 février 2021 <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-COVID-197>

- Début mars 2021, plusieurs cas d'événements secondaires graves ont été signalés en Europe, alors qu'environ 5 millions de personnes avaient déjà reçu une première injection du vaccin Astra Zeneca. Les événements signalés doivent être séparés en deux catégories :
 - o Thrombophlébites profondes et embolies pulmonaires, pour lesquelles le nombre d'événements observés chez des personnes ayant reçu le vaccin Astra Zeneca n'est pas supérieur au nombre d'événements attendus en l'absence de toute vaccination.
 - o Thromboses veineuses multiples avec thrombopénies / coagulation intravasculaire disséminée (TVMT / CIVD), avec mise en évidence de la présence d'auto-anticorps anti-PF4 qui provoquent l'agrégation des plaquettes. Pour ces événements, une incidence supérieure à celle attendue a été observée en Allemagne chez des personnes vaccinées avec le vaccin Astra Zeneca (six cas observés de thrombose des sinus veineux cérébraux, pour environ 1 cas attendu)¹⁰.

Recommandations : quelle attitude pratique ?

- Suite aux événements secondaires graves signalés en Europe, des investigations ont été lancées, notamment par l'Agence Européenne du Médicament, et ont permis l'établissement des conclusions suivantes :
 - o Le vaccin Astra Zeneca reste en principe acceptable pour tous les groupes d'âge (>18 ans) car le rapport bénéfice-risque de la vaccination reste extrêmement favorable étant donnée son efficacité de protection.
 - o Pour les personnes de plus de 55 ans, le risque d'événements secondaires est extrêmement faible et largement inférieur au risque de développer une forme sévère de la Covid-19. La vaccination avec le vaccin Astra Zeneca est donc poursuivie pour cette population.
 - o Pour les personnes âgées de moins de 55 ans, un signal faible a été identifié. Ainsi, dans l'attente de données supplémentaires, il est recommandé que les personnes de moins de 55 ans reçoivent préférentiellement un autre vaccin, lorsqu'il est disponible.
- Des études complémentaires sont nécessaires afin de préciser les facteurs de risque de TVMT / CIVD, susceptibles de faire évoluer les recommandations d'utilisation du vaccin Astra Zeneca.
- Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 est un vaccin efficace et le déploiement de son utilisation en France chez les personnes de plus de 55 ans est justifié. Alors que le variant 501Y.V1 circule activement sur le territoire français, et au regard de l'efficacité de ce vaccin contre ce variant, mais également de sa disponibilité et de sa facilité d'utilisation, la mise à disposition de ce vaccin doit être poursuivie et accélérée.

En résumé, dans l'état des connaissances disponibles, le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 apparaît comme un vaccin efficace pour la prévention de la maladie et en particulier des formes nécessitant une hospitalisation. Il ne pose pas de problème de tolérance particulier chez les personnes de plus de 55 ans. Chez les personnes de moins de 55 ans, il est recommandé d'utiliser préférentiellement un autre vaccin.

¹⁰ Paul-Ehrlich-Institut, 16.03.2021

https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/meldungen/faq-temporaere-aussetzung-astrazeneca.pdf?__blob=publicationFile&v=2