

Éléments à considérer pour optimiser le déploiement des vaccins AstraZeneca/AZD1222 et SII/Covishield en situation d’approvisionnement limité dans le temps

16 mars 2021

MESSAGES CLÉS

- Le groupe générique de vaccins ChAdOx1-S [recombinants] comprend les vaccins AstraZeneca/AZD1222 et SII/Covishield. En vue d’une efficacité prolongée des vaccins ChAdOx1-S, **l’OMS recommande deux doses standards (de 0,5 ml) administrées à un intervalle de 8 à 12 semaines entre les doses.**
- Des essais cliniques ont démontré qu’après la vaccination par administration d’une dose unique de 0,5 ml, on pouvait s’attendre à une efficacité estimée à 76 % (avec un intervalle de confiance – IC – de 95 % 59,3–85,9) par rapport aux cas de COVID-19 confirmés en laboratoire, sur la base des observations réalisées sur une période comprise entre 22 jours et 12 semaines après la vaccination.¹
- **Des données ont démontré une efficacité durable des vaccins après l’administration d’une dose unique de 0,5 ml sur une période pouvant culminer à 12 semaines (trois mois), même si l’on a constaté que les concentrations d’anticorps avaient diminué de 34 % au bout de 90 jours.**² On dispose de données limitées sur la durée de l’efficacité ou sur la disparition rapide de l’immunité au cours des 12 dernières semaines et il a été démontré qu’une seconde dose maintenait une efficacité élevée.
- Une modélisation mathématique non publiée démontre que lorsque l’approvisionnement est très limité pendant la période d’introduction initiale, le fait d’administrer une dose du vaccin à un plus grand nombre de personnes dans le groupe de population le plus prioritaire au lieu de vacciner la moitié de ce nombre en administrant deux doses pourrait très fortement augmenter le nombre de décès évités, si l’efficacité du vaccin avec une dose est au moins égale à 50 % à celle du vaccin avec deux doses.
- Compte tenu des éléments scientifiques suggérant la possibilité d’une baisse des taux de morbidité après l’administration de la première dose du vaccin et eu égard aux données issues de la modélisation mathématique, **les programmes nationaux de vaccination pâtissant d’un approvisionnement limité en vaccins AstraZeneca/AZD1222 ou SII/Covishield pourraient opter**

¹ Voysey et al. Lancet 2021; 397:881-91 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3).

² Voysey et al. Lancet 2021; 397:881-91 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3).

pour une stratégie qui consiste à administrer la première dose du vaccin à un maximum de personnes au sein d'un nombre plus important de groupes prioritaires et à planifier l'administration de la seconde dose de préférence 12 semaines (trois mois) plus tard, ou dès que possible par la suite.

- Compte tenu de l'équivalence entre AstraZeneca/AZD1222 et SII/Covishield dans le groupe générique de vaccins ChAdOx1-S, les deux produits sont donc interchangeables.

Objet. Ce document fournit un aperçu des bases scientifiques et des principaux éléments programmatiques à considérer pour aider les pays à prendre des décisions au niveau national en lien avec l'optimisation du déploiement des vaccins AstraZeneca/AZD1222 et SII/Covishield dans les cas où l'approvisionnement en vaccins est restreint et dans les situations où il est impossible de prévoir avec certitude les quantités futures et les dates d'administration des vaccins. De plus amples informations sur les données probantes et les principales études disponibles peuvent être consultées sur le site Web du Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) de l'OMS, tandis que des ressources pour la mise en œuvre et la formation sont disponibles sur la page Web de la boîte à outils pour l'introduction de vaccins contre la COVID-19.^{3,4}

Contexte. L'approvisionnement mondial en vaccins AstraZeneca/AZD1222 et SII/Covishield, tous deux fournis par le Mécanisme COVAX, ne répond pas encore totalement à la demande internationale.⁵ Si l'on s'attend à une augmentation de l'offre au second semestre 2021, il n'en demeure pas moins que la fréquence des livraisons de vaccins vers les pays est incertaine à court ou moyen terme alors que la durée de conservation résiduelle au moment de la livraison des vaccins pourrait être de trois mois. Les pays recevant moins de doses que nécessaire pour vacciner complètement l'ensemble des groupes hautement prioritaires auront des difficultés à trouver le juste équilibre entre les objectifs clés ci-après :

- maximaliser l'immunité contre la COVID-19 dans les groupes les plus prioritaires, conformément au protocole d'administration recommandé ;
- administrer au moins une dose de vaccin anti-COVID-19 à un maximum de personnes faisant partie d'un maximum de groupes prioritaires, le plus rapidement possible ; et
- administrer totalement toutes les doses disponibles avant la date de péremption du lot de vaccins.

Dans la situation actuelle de l'approvisionnement en vaccins, qui se veut dynamique et incertaine, il est fort possible que l'on ne soit pas en mesure de poursuivre concomitamment les trois objectifs mentionnés ci-dessus. Les pays devront peut-être envisager de modifier les stratégies de vaccination planifiées pour avoir le meilleur impact protecteur possible, en tenant compte de la quantité et de la durée de conservation des vaccins reçus, ainsi que du calendrier et de la quantité prévue pour les futures dates d'administration des vaccins.

A. Base de données factuelles

Les recommandations provisoires du Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS concernant les vaccins anti-COVID-19 mis au point par AstraZeneca font référence à un groupe générique de vaccins

³ Disponible à l'adresse <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>.

⁴ Disponible à l'adresse <https://www.who.int/tools/covid-19-vaccine-introduction-toolkit>.

⁵ Disponible à l'adresse <https://www.gavi.org/covax-vaccine-roll-out>.

ChAdOx1-S [recombinants] contre la COVID-19. Le vaccin ChAdOx1-S [recombinant] utilise un vecteur d'adénovirus à ADN pour provoquer des anticorps contre la protéine Spike du SARS-CoV-2. Les recommandations de l'OMS s'appliquent au produit AZD1222 mis au point conjointement par l'Université d'Oxford (Royaume-Uni) et AstraZeneca, ainsi qu'aux vaccins ChAdOx1-S [recombinants] développés par d'autres fabricants, à savoir AstraZeneca/AZD1222 (produit par AstraZeneca-SKBio en République de Corée) et SII/Covishield (produit par le *Serum Institute of India*). Chacun de ces produits repose sur les données cliniques de base du vaccin AstraZeneca et a démontré une équivalence entre ses examens réglementaires et ceux de l'OMS. L'autorisation conditionnelle de mise sur le marché du vaccin AstraZeneca/AZD1222 délivrée par l'Agence européenne des médicaments a été reçue le 29 janvier 2021. En outre, le 15 février 2021, l'OMS a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence (EUL) pour les deux produits.⁶

Les estimations actuelles sur l'efficacité des produits sont tirées de l'analyse groupée des données de quatre essais cliniques contrôlés randomisés menés au Royaume-Uni (deux études), au Brésil et en Afrique du Sud, portant sur environ 24 000 adultes âgés de 18 ans et plus. Compte tenu du fait que la période d'intervalle examinée entre la première et la seconde dose variait d'une étude à l'autre, on a procédé à une estimation de l'efficacité des doses, qui est décrite ci-dessous.⁷

Pour décrire les éléments scientifiques à l'appui de ces produits, le nom générique de ChAdOx1-S sera utilisé dans le tableau ci-dessous. Il est important de noter que compte tenu de l'équivalence entre AstraZeneca/AZD1222 et SII/Covishield dans le groupe générique de vaccins ChAdOx1-S, les deux produits sont interchangeables.

Protocole d'administration recommandé	<p>En vue d'une efficacité prolongée des vaccins ChAdOx1-S, l'OMS recommande deux doses standards (0,5 ml) administrées à un intervalle de 8 à 12 semaines entre les deux doses.</p> <p>Cette recommandation pourra être mise à jour à mesure que des données supplémentaires sont disponibles.</p>
Efficacité des vaccins à deux doses	<p>Les vaccins ChAdOx1-S sont efficaces à 66,7 % (avec un IC de 95 % 57,4-74,0) contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2 après l'administration de deux doses. L'efficacité du vaccin augmentait de façon fort appréciable lorsque l'intervalle entre la première et la seconde dose était supérieur à quatre semaines. Il n'existe aucune donnée relative à l'efficacité des vaccins lorsque deux doses sont administrées à moins de quatre semaines d'intervalle.</p> <p>Les données récentes sur l'immunogénicité révèlent également une réponse des anticorps plus de deux fois supérieure après un intervalle supérieur ou égal à 12 semaines par rapport à un intervalle inférieur à six semaines.⁸</p>
Efficacité des vaccins à dose	<p>L'efficacité après l'administration d'une dose s'est avérée élevée et dure pendant au moins 12 semaines. Des essais cliniques ont démontré qu'après la vaccination</p>

⁶ Disponible à l'adresse <https://www.who.int/news/item/15-02-2021-who-lists-two-additional-covid-19-vaccines-for-emergency-use-and-covax-roll-out>.

⁷ Disponible à l'adresse <https://www.who.int/publications/i/item/background-document-on-the-azd1222-vaccine-against-covid-19-developed-by-oxford-university-and-astrazeneca>.

⁸ Voysey et al. Lancet 2021; 397:881-91 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3).

<p>unique</p>	<p>par administration d'une dose unique de 0,5 ml, on pouvait s'attendre à une efficacité estimée à 76 % (avec un intervalle de confiance – IC – de 95 % 59,3–85,9) par rapport aux cas de COVID-19 confirmés en laboratoire, sur la base des observations réalisées sur une période comprise entre 22 jours et 12 semaines après la vaccination.⁹</p> <p>On dispose de données limitées sur la durée de l'efficacité ou sur la disparition rapide de l'immunité au cours des 12 dernières semaines et il a été démontré qu'une seconde dose maintenait une efficacité élevée.</p> <p>Des études d'observation sur l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 après l'administration de la première dose ont confirmé un impact des vaccins très élevé par rapport à l'hospitalisation (entre 80 % et 94 %), y compris chez les personnes âgées.^{10,11,12}</p>
<p>Durée de l'immunité après la première dose</p>	<p>Des données ont démontré une efficacité durable des vaccins après l'administration d'une dose unique de 0,5 ml sur la période d'observation subséquente allant jusqu'à 12 semaines (trois mois), même si les concentrations d'anticorps aient diminué de 34 % au bout de 90 jours.¹³</p> <p>La durée de la présence des anticorps et de la capacité de neutralisation du virus n'a pas encore été estimée au-delà de cette période.</p>

Modélisation mathématique. Une modélisation mathématique non publiée démontre que lorsque l'approvisionnement est très limité pendant la période d'introduction initiale, **le fait d'administrer une dose du vaccin à un plus grand nombre de personnes dans le groupe de population le plus prioritaire au lieu de vacciner la moitié de ce nombre en administrant deux doses pourrait très fortement augmenter le nombre de décès évités, si l'efficacité du vaccin avec une dose est au moins égale à 50 % à celle du vaccin avec deux doses.** À mesure que l'approvisionnement en vaccins augmente et que toutes les populations les plus prioritaires reçoivent une dose, une décision doit être prise en ce qui concerne l'administration d'une seconde dose de vaccins à ce groupe ou l'administration d'une première dose de vaccin à un autre groupe à risque. Cette décision dépend du risque relatif de mortalité entre les groupes à risque prioritaires, de l'efficacité relative entre l'administration d'une dose de vaccin et l'administration des deux doses de vaccin, de la durabilité de l'efficacité de la première dose dans le temps et du rythme d'approvisionnement.

Avec l'augmentation du niveau d'approvisionnement en vaccins et le déploiement à des groupes à risque de moins en moins prioritaires, le modèle recommande que la priorité soit donnée aux groupes les plus à risque pour qu'ils achèvent leur vaccination par une deuxième dose plutôt que de continuer à administrer les premières doses à un groupe moins prioritaire. Le moment auquel cette stratégie mixte doit être mise en œuvre dépend spécifiquement des volumes d'approvisionnement, du rythme

⁹ Voysey et al. Lancet 2021; 397:881-91 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3).

¹⁰ Lopez Bernal J, et al. MedRxiv. Prépresse, disponible à l'adresse <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>.

¹¹ Hyams C, et al. Lancet. Prépresse, disponible à l'adresse https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3796835.

¹² Vasileiou et al, Lancet. Prépresse, disponible à l'adresse https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3789264.

¹³ Voysey et al. Lancet 2021; 397:881-91 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3).

d'administration des vaccins, de la taille de la population, des risques relatifs de maladie et des caractéristiques d'efficacité du vaccin à administrer.

En donnant la priorité aux groupes les plus prioritaires pour l'administration de la première dose de vaccin dès le début du programme, on devrait obtenir de meilleurs résultats lorsque l'approvisionnement est très limité ; cela est également pertinent lorsque l'approvisionnement est insuffisant pour administrer la deuxième dose en temps voulu, à condition que l'affaiblissement de l'immunité des personnes ayant reçues la première dose ne se produise pas rapidement.

B. Considérations programmatiques

Étant donné les délais courts entre la mise au point des vaccins et leur homologation, les données sur la stabilité disponibles pour les vaccins AstraZeneca/AZD1222 et SII/Covishield ne permettent d'autoriser qu'une durée de conservation de six mois, comme c'est le cas pour les autres vaccins contre la COVID-19. Il s'agit d'une durée de conservation beaucoup plus courte que celle des vaccins normalement utilisés dans le cadre du programme élargi de vaccination, de sorte que toute stratégie de vaccination avec les vaccins AstraZeneca/AZD1222 ou SII/Covishield nécessite une planification minutieuse et une mise en œuvre accélérée par les pays pour s'assurer que les vaccins peuvent être administrés avant la date de péremption du lot de vaccins.

Compte tenu des contraintes de production à l'échelle mondiale et du caractère imprévisible de la fréquence et de la quantité des livraisons futures de vaccins, chaque pays devra évaluer comme il se doit les éléments pertinents sur le plan opérationnel dans son contexte national. Une série de facteurs programmatiques sont cités ci-dessous pour être examinés ; plusieurs de ces facteurs sont en corrélation et ne peuvent être examinés indépendamment. Il est recommandé que le groupe technique consultatif national sur la vaccination (GTCNV) joue un rôle central dans le processus décisionnel et participe activement à l'évaluation des risques et des avantages de chaque option envisagée.

Facteur	Éléments à considérer
<p>Taille des groupes prioritaires à vacciner (population cible)</p>	<p>En fonction du stock disponible ou prévu dans le pays et des livraisons anticipées de doses supplémentaires, les pays devront déterminer si l'approvisionnement en vaccins est suffisant pour administrer les deux doses du vaccin aux groupes prioritaires souhaités, avec un intervalle de 8 à 12 semaines entre la première et la seconde dose. L'identification des groupes prioritaires souhaités sera guidée par les stratégies nationales et les scénarios actuels de transmission de la COVID-19.</p> <p>Si l'approvisionnement en vaccins est insuffisant pour administrer les deux doses à la population, les pays devront envisager les deux options ci-après :</p> <p>Option A : réduire le nombre de personnes cibles en classifiant les risques au sein des groupes prioritaires et en administrant les deux doses du vaccin à toutes les personnes cibles ; ou</p> <p>Option B : utiliser toutes les doses de vaccin disponibles pour vacciner les groupes prioritaires en leur administrant au moins une dose jusqu'à la reconstitution des stocks. Cette option permettrait d'atteindre une efficacité estimée à 76 % par rapport aux cas de COVID-19 confirmés en laboratoire après l'administration de la première</p>

	dose, sans affaiblissement de l'immunité pendant une période pouvant culminer à 12 semaines.
Stratégie de délivrance des vaccins	<p>Les différentes stratégies d'administration des vaccins auront un impact sur la « vitesse » à laquelle les doses disponibles pourront être administrées. Par exemple, un centre de santé en milieu urbain qui connaît une forte affluence enregistrera des taux d'administration plus élevés qu'un établissement de santé se trouvant en zone rurale. Les pays devront estimer le taux d'administration des vaccins dans leur stratégie globale de vaccination pour les différents groupes cibles, en tenant compte de l'intervalle prévu entre la première dose et la seconde, de la durée de conservation des doses et des exigences logistiques (en gardant à l'esprit de ne pas compromettre l'équité).</p> <p>En vue de garantir que la seconde dose sera administrée dans l'intervalle de 8 à 12 semaines, la première dose du vaccin devra être administrée très rapidement aux populations cibles afin de permettre que la seconde dose soit administrée avant la date de péremption du lot de vaccins aux personnes qui ont reçu la première dose. Si le rythme d'administration des vaccins pourrait être plus lent, il pourrait alors s'avérer nécessaire d'administrer une dose à un groupe plus important de personnes afin d'optimiser l'utilisation de tous les vaccins avant leur date de péremption.</p> <p>Lors de la programmation de la vaccination pour des groupes professionnels, par exemple les agents de santé, il faudra tenir compte du profil de réactogénicité du vaccin observé lors des essais cliniques, car la vaccination peut entraîner des arrêts de travail dans les 24 à 48 heures qui suivent la vaccination.</p>
Calendrier des futures livraisons de vaccins	<p>Le calendrier des futures livraisons de vaccins et la quantité de doses peuvent être aléatoires et conduire à un programme d'administration des vaccins qui ne permet pas la mise en œuvre complète des plans de vaccination initiaux d'un pays. Il convient de rappeler qu'AstraZeneca/AZD1222 et SII/Covishield sont des produits interchangeables, de sorte que les livraisons provenant de différentes sources peuvent être utilisés en combinaison. Cependant, il existe des conditions strictes en vertu desquelles les vaccins financés par le Mécanisme COVAX doivent être suivis et tracés pour des besoins de responsabilité sans faute.¹⁴</p> <p>Lorsque le réapprovisionnement en vaccins est incertain, les pays doivent envisager de recourir aux options suivantes :</p> <p>Option A : ajuster la taille de la population cible initiale en classifiant les risques au sein des groupes prioritaires pour administrer deux doses du vaccin à toutes les personnes cibles les plus à risque et les plus prioritaires afin que les doses puissent être utilisées avant la date de péremption ; ou</p> <p>Option B : utiliser toutes les doses de vaccin disponibles pour vacciner les groupes</p>

¹⁴ Disponible à l'adresse <https://www.who.int/news/item/22-02-2021-no-fault-compensation-programme-for-covid-19-vaccines-is-a-world-first>.

	<p>prioritaires en leur administrant au moins une dose jusqu'à ce que les stocks soient reconstitués, en admettant qu'une efficacité de 76 % est escomptée sans affaiblissement de l'immunité pendant une période pouvant culminer à 12 semaines. Dans cette situation, le pays peut envisager de maximiser l'intervalle entre l'administration des doses à 12 semaines afin de bénéficier de plus de flexibilité pour parer à l'incertitude dans le réapprovisionnement en vaccins. Cependant, il est possible que d'autres livraisons de vaccins n'arrivent pas avant 12 semaines ; dans un tel cas, la seconde dose devra être administrée dès que possible après le réapprovisionnement.</p>
<p>Intervalle entre la première et la seconde dose</p>	<p>L'intervalle recommandé entre 8 et 12 semaines entre la première et la seconde dose permet une certaine flexibilité dans l'administration de cette seconde dose. Compte tenu du fait que l'efficacité du vaccin augmente avec une durée plus longue entre l'administration des deux doses, il peut être avantageux de prolonger la durée de cet intervalle jusqu'à 12 semaines. Dans un scénario caractérisé par des difficultés d'approvisionnement en vaccins, il serait plus prudent d'éviter la possibilité d'intervalles plus longs entre les doses administrées.</p> <p>L'administration de la seconde dose avant huit semaines peut entraîner une réduction de l'efficacité à long terme, et il convient de souligner que cette pratique n'est pas recommandée.</p>
<p>Enregistrement des données</p>	<p>Toutes les doses administrées devront être enregistrées conformément aux politiques en vigueur sur le plan national et toutes les personnes vaccinées devront recevoir une date pour l'administration de la seconde dose. Si les stocks de vaccin semblent limités et que le réapprovisionnement est incertain, les personnes vaccinées doivent être informées qu'elles doivent revenir dans 12 semaines, et les pays doivent mettre en place un mécanisme pour contacter ou communiquer avec les personnes qui ont reçu la première dose du vaccin si l'administration de la seconde dose doit être reportée au-delà des 12 semaines prévues. En cas de retard inattendu, la seconde dose devrait être administrée dès que possible par la suite.</p>
<p>Communication publique</p>	<p>Les stratégies de communication devront être adaptées afin d'expliquer clairement et simplement le calendrier de vaccination à la population, si cela s'avère nécessaire. Cela est d'autant plus important si le pays décide d'adopter dans un premier temps la vaccination à grande échelle, avec une seule dose. Une communication efficace expliquant la raison d'être de cette stratégie en tant que mesure provisoire, des informations sur l'efficacité du vaccin et des détails sur la période probable d'administration de la seconde dose constituent autant de messages importants qui doivent être compris correctement par les agents de santé et le grand public.</p>

Conclusion

Compte tenu des éléments scientifiques suggérant la possibilité d'une baisse des taux de morbidité après l'administration de la première dose du vaccin, les programmes nationaux de vaccination pâtissant

d'un approvisionnement limité en vaccins AstraZeneca/AZD1222 ou SII/Covishield pourraient opter pour une stratégie qui consiste à administrer la première dose du vaccin à un maximum de personnes au sein d'un nombre plus important de groupes prioritaires et à planifier l'administration de la seconde dose de préférence 12 semaines (trois mois) plus tard, ou dès que possible par la suite. Les données qui justifient une extension au-delà de trois mois ne sont pas encore disponibles.

Il est important de préciser que les essais cliniques n'ont pas évalué l'impact sur la réponse des anticorps si l'intervalle entre l'administration de la première et de la seconde dose est prolongé au-delà de 12 semaines, ni l'impact que cela aurait sur la protection contre les variants du SRAS-CoV-2 en circulation.

De plus amples informations seront communiquées à mesure que de nouvelles recherches sur l'efficacité vaccinale sont entreprises et que la surveillance des risques associés aux mutations virales du SARS-CoV-2 permet une meilleure évaluation des actions nécessaires.