

Avis n° 2021.0027/AC/SEESP du 8 avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé concernant le type de vaccin à utiliser pour la seconde dose chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin AstraZeneca (nouvellement appelé VAXZEVRIA) contre la covid-19

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 8 avril 2021,

Vu les articles L. 161-37 et suivants du code de la sécurité sociale ;

Vu l'article L. 3111-1 du code de la santé publique ;

Vu le règlement intérieur de la commission technique des vaccinations et notamment son article IV.3 ;

Vu l'avis n° 2021.0008/AC/SEESP du 1er mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'efficacité du vaccin AstraZeneca chez les personnes âgées au vu des données préliminaires soumises au BMJ sur l'impact de la vaccination en Ecosse sur les hospitalisations.

Vu l'avis n° 2021.0018/AC/SEESP du 19 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur la place du vaccin AstraZeneca dans la stratégie vaccinale suite à l'avis de l'agence européenne des médicaments concernant des événements indésirables survenus dans plusieurs pays européens chez des personnes vaccinées

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

Contexte

Le vaccin AstraZeneca, nouvellement appelé VAXZEVRIA contre la covid-19, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle en Europe le 29 janvier 2021¹. Dans son avis du 2 février 2021², la HAS avait considéré que le vaccin VAXZEVRIA pouvait être utilisé dans le cadre de sa stratégie de priorisation des populations à vacciner. Toutefois, dans l'attente de données complémentaires confirmant l'efficacité du vaccin VAXZEVRIA chez les personnes âgées, la HAS avait recommandé d'administrer le vaccin VAXZEVRIA préférentiellement aux personnes de moins de 65 ans, en commençant par les professionnels du secteur de la santé ou du médico-social et les personnes âgées de 50 à 64 ans présentant des comorbidités. Dans son avis du 1er mars 2021³, la HAS avait considéré que le VAXZEVRIA pouvait être utilisé chez les personnes âgées de plus de 65 ans, compte tenu des données britanniques en vie réelle confirmant l'efficacité du VAXZEVRIA chez les personnes âgées.

À partir du 11 mars 2021, la survenue de cas d'événements thrombo-emboliques graves chez des personnes vaccinées par le vaccin VAXZEVRIA a conduit plusieurs pays européens, dont la France, à suspendre l'utilisation de ce vaccin dans l'attente de l'avis du comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) qui a confirmé l'existence d'un signal de pharmacovigilance.

¹ 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

² Haute Autorité de santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du Covid-19 Vaccine AstraZeneca®. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3235868/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-covid-19-vaccine-astrazeneca

³ Haute Autorité de santé. Avis n° 2021.0008/AC/SEESP du 1er mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'efficacité du vaccin AstraZeneca chez les personnes âgées au vu des données préliminaires soumises au BMJ sur l'impact de la vaccination en Ecosse sur les hospitalisations. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240288/fr/avis-n-2021-0008/ac/seesp-du-1er-mars-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-l-efficacite-du-vaccin-astrazeneca-chez-les-personnes-agees-au-vu-des-donnees-preliminaires-soumises-au-bmj-sur-l-impact-de-la-vaccination-en-ecosse-sur-les-hospitalisations

Le 18 mars 2021⁴, à l'issue d'un examen préliminaire des données disponibles, le PRAC a confirmé qu'il n'y a pas d'augmentation du risque global d'évènements thromboemboliques chez les personnes vaccinées par le vaccin VAXZEVRIA et que les avantages de ce vaccin dans la lutte contre la Covid-19 continuent de l'emporter sur le risque d'effets indésirables. Toutefois, il concluait à un lien possible entre l'administration du vaccin VAXZEVRIA et la survenue de cas atypiques de thromboses de localisations inhabituelles concomitantes à une thrombocytopenie, en particulier 7 cas de coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) et 18 cas de thromboses vasculaires cérébrales (TVC) sur environ 20 millions de personnes vaccinées par ce vaccin⁴. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice du vaccin ont été actualisés afin de mettre en garde les professionnels de santé et les personnes vaccinées sur la survenue observée de cas graves de thromboses veineuses concernant des localisations inhabituelles (sinus veineux cérébraux, veine splanchnique/mésentérique), ainsi que des thromboses artérielles associées à une thrombopénie^{5,6}. L'EMA a précisé que la plupart de ces cas sont survenus sept à quatorze jours après la première injection du vaccin chez des personnes âgées de moins de 55 ans dont la majorité était des femmes, même si ce constat peut refléter l'utilisation accrue du vaccin dans cette population⁴.

Dans son avis du 19 mars 2021⁷, la HAS a estimé, au vu des données publiées par l'EMA⁸, que la vaccination avec le vaccin VAXZEVRIA pouvait reprendre sans délai, compte tenu du déroulement de la campagne vaccinale qui concerne dans un premier temps les populations âgées et de l'existence d'alternatives pour les plus jeunes. La HAS a recommandé à ce stade de n'utiliser le vaccin VAXZEVRIA que pour les personnes âgées de 55 ans et plus⁹. Dans l'attente de données complémentaires concernant les enquêtes de pharmacovigilance de l'ANSM et de l'EMA, la HAS a donc recommandé d'utiliser les vaccins à ARNm chez les personnes éligibles à la vaccination âgées de moins de 55 ans.

Dans un communiqué de presse daté du 25 mars 2021¹⁰, le laboratoire a fait état des premiers résultats issus d'un essai de phase III aux États-Unis qui, sous réserve de leur validation par les autorités réglementaires, confirmeraient que le vaccin VAXZEVRIA confère une excellente protection contre les hospitalisations et les décès dus à la Covid-19, y compris chez les personnes âgées (de l'ordre de 85% [58% 95%] chez les participants âgés de 65 ans et plus) et un profil de sécurité et de réactogénicité globalement favorable, sans mentionner de signal concernant des évènements thrombo-emboliques indésirables.

Au 31 mars 2021, l'utilisation du vaccin VAXZEVRIA avait repris ou se poursuivait dans tous les pays européens à l'exception de la Norvège et du Danemark qui ont maintenu la suspension jusqu'à la fin des investigations du PRAC. En outre, 8 pays européens¹¹ et le Canada¹² restreignent l'utilisation du vaccin VAXZEVRIA aux personnes les plus âgées dans l'attente de données complémentaire sur la sécurité : 55 ans et plus au Canada, en Espagne

⁴ European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low blood platelets, 18 mars 2021. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>

⁵ European Medicines Agency. Vaxzevria 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/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf

⁶ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. COVID-19 vaccine AstraZeneca : risque de thrombocytopenie et troubles de la coagulation, mars 2021. Lettre aux professionnels de santé. Saint-Denis: ANSM; 2021. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210326-covid-19-vaccins-dhpc-astrazeneca-2.pdf>

⁷ Haute Autorité de santé. Avis n° 2021.0018/AC/SEESP du 19 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur la place du vaccin AstraZeneca dans la stratégie vaccinale suite à l'avis de l'agence européenne des médicaments concernant des évènements indésirables survenus dans plusieurs pays européens chez des personnes vaccinées. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244283/fr/avis-n-2021-0018/ac/seesp-du-19-mars-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-la-place-du-vaccin-astrazeneca-dans-la-strategie-vaccinale-suite-a-l-avis-de-l-agence-europeenne-des-medicaments-concernant-des-evenements-indesirables-survenus-dans-plusieurs-pays-europeens-chez-des-personnes-vaccinees

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>

⁹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244283/fr/avis-n-2021-0018/ac/seesp-du-19-mars-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-la-place-du-vaccin-astrazeneca-dans-la-strategie-vaccinale-suite-a-l-avis-de-l-agence-europeenne-des-medicaments-concernant-des-evenements-indesirables-survenus-dans-plusieurs-pays-europeens-chez-des-personnes-vaccinees

¹⁰ https://www.astrazeneca.fr/content/dam/az-fr/communiques-dossiers-presse/AZD1222_PIII%20Primary%20Analysis_RNS_FINAL.pdf

¹¹ European Center for Disease Prevention and Control. AZ vaccine monitoring. Stockholm: ECDC; April 2021, <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab>

¹² Comité consultatif national de l'immunisation. Réponse rapide du CCNI : recommandation sur l'utilisation du vaccin AstraZeneca contre la COVID-19 chez les jeunes adultes [En ligne]. Ottawa: CCNI; 2021. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/reponse-rapide-recommandation-utilisation-vaccin-astrazeneca-covid-19-jeunes-adultes.html>

et en France, 60 ans et plus en Allemagne¹³, en Estonie, en Islande et aux Pays-Bas, 65 ans et plus en Finlande et en Suède.

Dans son rapport hebdomadaire de pharmacovigilance publié le 1^{er} avril 2021¹⁴, la MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) indiquait avoir recensé au 24 mars 2021, suite à l'administration de 18,1 millions de doses d'AstraZeneca au Royaume-Uni, un total de 22 cas de thromboses des sinus veineux cérébraux et 8 cas d'événements thrombotiques avec thrombopénie. Les autorités britanniques soulignent que la balance bénéfique/risque reste positive et n'ont pas mis en place de restrictions d'administration de ce vaccin.

Dans son rapport hebdomadaire du 2 avril 2021¹⁵, l'ANSM indique qu'à partir des données de pharmacovigilance françaises sur la période du 6 février 2021 au 25 mars 2021, plus de 1 923 585 injections ont été réalisées avec le vaccin VAXZEVRIA. Parmi ces injections, 533 302 ont été réalisées chez des personnes âgées de moins de 55 ans (données non publiées). Sur l'ensemble du suivi, 12 cas de thromboses des grosses veines atypiques par leur localisation (cérébrale en majorité, mais également digestive) pouvant être associés à une thrombopénie ou à des troubles de coagulation ont été analysés. Ces cas sont survenus majoritairement chez des femmes dans un délai médian de 9 jours après la vaccination chez des patients jeunes (9 patients de moins de 55 ans, 3 patients de plus de 55 ans). Parmi eux, 4 personnes sont décédées. Le caractère très atypique de ces thromboses, leur tableau clinique commun et le délai de survenue homogène conduisent le comité de suivi à confirmer la survenue, très rare, de ce risque thrombotique chez les personnes vaccinées par le vaccin VAXZEVRIA. Ce signal sur les événements thromboemboliques n'est pas observé avec les autres vaccins contre la Covid-19.

Les investigations se poursuivent et l'EMA a convié un groupe d'experts *ad hoc* à se réunir le 31 mars 2021 notamment pour passer en revue les cas, discuter les possibles mécanismes d'action, les possibles facteurs de risques et lister les données complémentaires nécessaires à la compréhension des événements observés et leurs risques potentiels. L'évaluation du signal européen incluant la contribution de ce groupe d'experts et la revue des nouvelles données issues d'Eudravigilance a été réalisée. L'analyse a été partagée au sein de la réunion du PRAC qui s'est tenue du 6 au 7 avril 2021. Les conclusions ont été rendues publiques le 7 avril 2021 via un communiqué de presse de l'EMA¹⁶. L'EMA a considéré que la balance bénéfique/risque globale restait positive mais a néanmoins précisé que ces événements thrombotiques atypiques, survenant dans la majorité des cas chez des femmes de moins de 60 ans, devaient être considérés comme de très rares effets indésirables du vaccin. L'EMA a précisé que, sur la base des données disponibles, aucun facteur de risque spécifique n'a été confirmé

L'objectif du présent avis est de préciser le type de vaccin à utiliser en France pour la seconde dose chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin VAXZEVRIA entre le 6 février le 15 mars 2021, dans la mesure où les premiers rendez-vous pour l'injection d'une deuxième dose d'AstraZeneca sont planifiés dans certaines régions dès la mi-avril.

A propos du schéma *prime boost* hétérologue

Conformément à l'avis du 19 mars 2021 qui a ajusté la stratégie vaccinale sur la base des données disponibles, la restriction de la vaccination avec le vaccin VAXZEVRIA uniquement chez les personnes âgées de 55 ans et

¹³ Dans un avis mis en ligne le 1^{er} avril 2021, le STIKO recommande que les personnes âgées de moins de 60 ans ayant reçu une première injection du vaccin AstraZeneca reçoivent pour la seconde dose un vaccin à ARNm après un intervalle de 12 semaines.

Robert Koch Institut. Beschluss der stiko zur 4 aktualisierung der COVID-19 Impfehlung (01.04.2021) https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Vierte_Empfehlung_2021-04-01.html

¹⁴ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Coronavirus (COVID-19) vaccine adverse reactions. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions>

¹⁵ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19. Période du 19/03/2021 au 25/03/2021. <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-19-03-2021-au-25-03-2021>

¹⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>

plus nécessite de préciser la nature du vaccin et les modalités d'administration de la seconde dose pour les 533 300 personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin VAXZEVRIA.

Les cas de thrombose concernant des localisations inhabituelles le plus souvent concomitantes à une thrombocytopénie rapportés avec le vaccin VAXZEVRIA ont tous été décrits après l'injection de la première dose du vaccin. Cependant, le nombre de sujets ayant reçu deux doses de ce vaccin est extrêmement faible (367 au 28/03/21). Dès lors, il est impossible de conclure sur la fréquence de ces événements après l'administration d'une seconde dose. Aussi, en cohérence avec l'avis de la HAS du 19 mars 2021, une seconde injection du vaccin VAXZEVRIA est de fait à exclure pour les personnes n'ayant reçu qu'une seule dose à ce jour. La protection conférée par une seule dose étant incertaine¹⁷ surtout à long terme, l'administration d'une seconde dose en utilisant un autre vaccin est indispensable.

La stratégie de recourir à un schéma de vaccination avec des plateformes vaccinales différentes est appelée *prime boost* hétérologue. Elle a été largement mise à profit dans le contexte du développement de nombreux vaccins notamment des vaccins anti VIH où elle vise à induire une réponse lymphocytaire T^{18,19,20}. Elle a été développée également pour les vaccins contre HBV, HCV, HPV21, Influenza²², HTLV et a conduit plus récemment à l'obtention d'une AMM européenne pour deux vaccins contre le virus Ebola²³ utilisant des vecteurs viraux.

De nombreux arguments sont en faveur de cette stratégie qui, lors de la mise au point de vaccins antiviraux²⁴, s'est avérée de manière intéressante et assez inattendue plus efficace que l'approche de *prime-boost* homologue (injections strictement identiques). En effet, depuis le début des années 2000, des études essentiellement effectuées chez l'animal ou dans des essais de phase 1 et/ou 2 chez l'homme ont montré que cette stratégie présentait plusieurs avantages, permettant notamment :

- De contourner la réaction immunitaire dirigée contre le vecteur viral, qu'elle soit préexistante ou induite par un vaccin²⁵ ;
- D'augmenter l'intensité des réponses immunitaires²⁶ ;
- De renforcer une réponse lymphocytaire T, notamment T CD4+ induite en *prime*, par un *boost* susceptible d'aider à l'établissement d'une réponse humorale¹⁵ ;
- De diversifier la réponse contre les souches virales tout en augmentant l'intensité des réponses immunitaires contre une souche particulière¹⁹.

¹⁷ Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, 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: a pooled analysis of four randomised trials. *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)

¹⁸ Ramshaw IA, Ramsay AJ. The prime-boost strategy: exciting prospects for improved vaccination. *Immunol Today* 2000;21(4):163-5. [http://dx.doi.org/10.1016/s0167-5699\(00\)01612-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0167-5699(00)01612-1)

¹⁹ Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009;361(23):2209-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0908492>

²⁰ Hammer SM, Sobieszczyk ME, Janes H, Karuna ST, Mulligan MJ, Grove D, et al. Efficacy trial of a DNA/rAd5 HIV-1 preventive vaccine. *N Engl J Med* 2013;369(22):2083-92. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310566>

²¹ Fiander AN, Tristram AJ, Davidson EJ, Tomlinson AE, Man S, Baldwin PJ, et al. Prime-boost vaccination strategy in women with high-grade, noncervical anogenital intraepithelial neoplasia: clinical results from multicenter phase II trial. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(3):1075-81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00598.x>

²² Nolan T, Izurieta P, Lee BW, Chan PC, Marshall H, Booy R, et al. Heterologous prime-boost vaccination using an AS03B-adjuvanted influenza A (H5N1) vaccine in infants and children < 3 years of age. *J Infect Dis* 2014;210(11):1800-10. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu359>

²³ Pollard AJ, Launay O, Lelievre J-D, Lacabaratz C, Grande S, Goldstein N, et al. Safety and immunogenicity of a two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in adults in Europe (EBOVAC2): a randomised, observer-blind, participant-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21(4):493-506. [http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30476-X](http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30476-X)

²⁴ Kardani K, Bolhassani A, Shahbazi S. Prime-boost vaccine strategy against viral infections: mechanisms and benefits. *Vaccine* 2016;34(4):413-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.062>

²⁵ Mast TC, Kierstead L, Gupta SB, Nikas AA, Kallas EG, Novitsky V, et al. International epidemiology of human pre-existing adenovirus (Ad) type-5, type-6, type-26 and type-36 neutralizing antibodies: correlates of high Ad5 titers and implications for potential HIV vaccine trials. *Vaccine* 2010;28(4):950-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.10.145>

²⁶ Cox KS, Clair JH, Prokop MT, Sykes KJ, Dubey SA, Shiver JW, et al. DNA gag/adenovirus type 5 (Ad5) gag and Ad5 gag/Ad5 gag vaccines induce distinct T-cell response profiles. *J Virol* 2008;82(16):8161-71. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.00620-08>

Les plateformes étudiées dans les stratégies de *prime boost* hétérologue ont été essentiellement les vaccins ADN, les vaccins protéiques et les vecteurs viraux²⁰. On ne dispose que de très peu de données avec les plateformes ARNm si ce n'est les données récentes avec les vaccins anti-SARS CoV2 (cf. infra). Enfin, l'ordre d'administration des vaccins est important : en effet, les vaccins ADN se révèlent plus efficaces lorsqu'ils sont administrés en premier ; les vaccins protéiques se révèlent quant à eux plus efficaces lorsqu'ils sont administrés en même temps que les vaccins ADN²⁰.

Il est important de souligner que les vaccins actuellement utilisés ou majoritairement en cours de développement dans la vaccination anti-SARS-CoV-2 ciblent le même antigène (protéine S), ce qui permet de soutenir la stratégie de *prime boost* hétérologue. Or, les données relatives au recours au *prime boost* hétérologue dans la vaccination anti-SARS-CoV-2 sont encore limitées mais encourageantes. Elles concernent notamment des études d'efficacité de stratégies *prime boost* hétérologue associant un vecteur adénoviral et un vaccin ARNm menées dans des modèles animaux. Deux études sont actuellement disponibles. La première, disponible sous forme de *preprint*, est une étude d'immunogénicité menée dans le modèle murin (souris BALB/c et CD1)²⁷. Les deux vaccins utilisés ici sont un vaccin ARNm autorépliquatif codant pour la protéine S et le VAXZEVRIA (ChAdOx1 nCoV-19). Dans ce modèle, les schémas de vaccination hétérologues (ChAdOx1/ARNm comme ARNm/ChAdOx1) induisent des titres en anticorps neutralisant au moins comparables voire plus importants en comparaison à un schéma homologue. La réponse cellulaire induite par les schémas hétérologues est de type CD8+ cytotoxique et CD4+ de type Th1 (IFN γ et TNF α), supérieure également à celle induite par un schéma homologue. De même, dans une autre étude toujours menée dans le modèle murin (BALB/c)²⁸, l'administration d'un vaccin à vecteur adénoviral (Ad5-nCoV de CanSino) en *prime* et un autre vaccin à ARNm en *boost* (PLA/Walvax Biotech) montre que le *prime boost* hétérologue améliore la réponse en anticorps neutralisants et en IgG anti-S. Il existe d'autres données sur les *prime boost* hétérologues montrant leur pertinence globale mais moins intéressantes pour le présent avis dans la mesure où elles reposent sur l'utilisation de vaccins non disponibles actuellement. Ainsi, dans l'étude précédemment citée²⁵, d'autres plateformes vaccinales sont également utilisées dans les stratégies de *prime-boost* (vaccin inactivé et vaccin protéique). Par ailleurs, une autre étude d'efficacité menée chez le singe Rhesus macaque montre la supériorité de la co-administration d'un vaccin ADN et d'un vaccin protéique comparativement à l'utilisation de ces vaccins utilisés en *prime boost* homologue dans la protection contre une infection contre le SARS-CoV-2²⁹. Ces résultats sont cependant très limités et leur transposition chez l'Homme reste à démontrer. Ainsi, un essai clinique de phase 2 (Com-Cov) est programmé au Royaume-Uni³⁰ (non débuté) afin d'évaluer chez l'Homme différents schémas de *prime-boost* hétérologue (ChAdOx1/ARNm, ARNm/ ChAdOx1) à différents intervalles (28 et 84 jours) et d'autres projets d'études sont en cours de finalisation dans le cadre du consortium européen Vaccelerate. Les résultats de ces essais ne seront toutefois pas disponibles avant plusieurs mois.

Les seules données relatives à des stratégies de *prime boost* hétérologues contre la Covid-19 actuellement disponibles chez l'Homme concernent le vaccin Gam-COVID-Vac (Sputnik V) du laboratoire Gamaleya associant l'adénovirus recombinant (rAd26) en *prime*, et l'adénovirus recombinant (rAd5) en *boost*, codant chacun pour la glycoprotéine Spike et injectés en IM à 21 jours d'intervalle. La stratégie *prime boost* hétérologue est utilisée ici à *minima* puisque les deux plateformes sont très proches, l'objectif étant essentiellement de contourner la réaction immunitaire dirigée contre le vecteur adénoviral. Les données disponibles semblent montrer un profil satisfaisant

²⁷ Spencer AJ, McKay PF, Belij-Rammerstorfer S, Ulaszewska M, Bissett CD, Hu K, *et al.* Heterologous vaccination regimens with self-amplifying RNA and Adenoviral COVID vaccines induce robust immune responses in mice ; this version posted March 23, 2021.. 2021:2021.01.28.428665. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.28.428665>

²⁸ He Q, Mao Q, An C, Zhang J, Gao F, Bian L, *et al.* Heterologous prime-boost: breaking the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates. *Emerging microbes & infections* 2021;10(1):629-37. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2021.1902245>

²⁹ Li Y, Bi Y, Xiao H, Yao Y, Liu X, Hu Z, *et al.* A novel DNA and protein combination COVID-19 vaccine formulation provides full protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Emerg Microb Infect* 2021;10(1):342-55. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2021.1887767>

³⁰ <https://comcovstudy.org.uk/home>

de tolérance et une bonne réponse humorale et cellulaire dans les essais de phase 1/2³¹ mais encore trop peu de données sont disponibles quant à son innocuité en phase 3³² ou en « vie réelle ».

En outre, il est important de souligner que, d'une part, le signal de pharmacovigilance n'est pas observé avec les vaccins à ARNm, et que, d'autre part, le mécanisme précis à l'origine du potentiel événement indésirable grave en cours d'investigation dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance sur le vaccin VAXZEVRIA, ne peut exclure qu'il soit lié au vecteur adénoviral en général et pas seulement limité à l'adénovirus de chimpanzé non répliquatif (ChAdOx1). Par conséquent, faute de recul suffisant sur les vaccins à vecteur adénoviral et dans l'attente des résultats de l'enquête de pharmacovigilance, l'utilisation d'un autre vaccin de ce type est difficile à envisager.

Recommandations de la HAS

Considérant :

- i) l'avis de la HAS du 19 mars 2021³³ recommandant l'utilisation du vaccin VAXZEVRIA uniquement chez les personnes âgées de 55 ans et plus³⁴. Cette limite d'âge sera réexaminée sur la base des nouvelles données de pharmacovigilance issues notamment des analyses en cours à l'EMA,
- ii) les conclusions du PRAC relatives au vaccin VAXZEVRIA, rendues publiques le 7 avril 2021, indiquant l'existence d'effets indésirables, à type de thromboses inhabituelles dans leur localisations et concomitantes le plus souvent à une thrombocytopénie,
- iii) l'impossibilité actuelle d'exclure un effet de classe (vecteur adénoviral),
- iv) le caractère protecteur insuffisant dans la durée d'une seule injection de VAXZEVRIA, selon les données disponibles à ce jour
- v) l'existence d'un rationnel scientifique et de données chez l'animal de stratégies de vaccination de type *prime boost* hétérologues combinant un vaccin ARNm et un vecteur adénoviral,

la HAS recommande d'utiliser les vaccins à ARNm actuellement disponibles (COMIRNATY ou vaccin Covid-19 Moderna) pour l'administration, avec leur accord, de la deuxième dose chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin VAXZEVRIA avec un intervalle de 12 semaines entre les doses.

La HAS recommande de mettre en place très rapidement une étude de cohorte de personnes vaccinées par le vaccin VAXZEVRIA puis par un vaccin à ARNm pour évaluer la réponse immunitaire conférée par le schéma de vaccination mixte recommandé ainsi qu'un suivi spécifique de pharmacovigilance. La HAS rappelle que la réalisation d'une sérologie post vaccinale n'est pas recommandée en dehors d'un avis spécialisé.

³¹ Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, *et al.* Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020;396(10255):887-97. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31866-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31866-3)

³² Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatullin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, *et al.* Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397(10275):671-81. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00234-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00234-8)

³³ Haute Autorité de santé. Avis n° 2021.0018/AC/SEESP du 19 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur la place du vaccin AstraZeneca dans la stratégie vaccinale suite à l'avis de l'agence européenne des médicaments concernant des événements indésirables survenus dans plusieurs pays européens chez des personnes vaccinées. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244283/fr/avis-n-2021-0018/ac/seesp-du-19-mars-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-la-place-du-vaccin-astrazeneca-dans-la-strategie-vaccinale-suite-a-l-avis-de-l-agence-europeenne-des-medicaments-concernant-des-evenements-indesirables-survenus-dans-plusieurs-pays-europeens-chez-des-personnes-vaccinees

³⁴ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244283/fr/avis-n-2021-0018/ac/seesp-du-19-mars-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-la-place-du-vaccin-astrazeneca-dans-la-strategie-vaccinale-suite-a-l-avis-de-l-agence-europeenne-des-medicaments-concernant-des-evenements-indesirables-survenus-dans-plusieurs-pays-europeens-chez-des-personnes-vaccinees

La HAS rappelle l'importance du respect des gestes barrières.

Cet avis est susceptible d'évoluer en fonction des données à venir, notamment d'immunogénicité.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 8 avril 2021.

Pour le collège :
La présidente de séance,
Pr Elisabeth BOUVET
Signé