



Denis Pouchain¹, Gérard Le Roux²,
Rémy Boussageon³

1. Fondateur et ancien rédacteur en chef de la revue exercer

2. Département universitaire d'enseignement et de recherche en médecine générale, UFR Paris-Est Créteil

3. CUMG, UCBL, Lyon-1. UMR 5558, IBBE, EMET, CNRS Lyon 1

denis.pouchain@free.fr

exercer 2021;171:128-33.

Analyse des données publiées sur le vaccin AstraZeneca AZD1222 comme moyen de prévenir la Covid-19

Analysis of published data on AstraZeneca AZD1222 vaccine to prevent Covid-19

« *Interpréter les faits qui conviennent à l'idée que l'on se fait du bien ne dispense pas de se soucier du vrai* »

Gérald Bronner

INTRODUCTION

La pandémie de Covid-19 a dynamisé la recherche sur les vaccins comme jamais. Après approbation et commercialisation des deux premiers vaccins à ARN messager (ARNm), l'*European Medicines Agency* (EMA) a octroyé une autorisation précoce, temporaire et conditionnelle de mise sur le marché (AMM) au vaccin du laboratoire AstraZeneca fin janvier 2021¹⁻³. L'appellation commerciale de ce produit est : Covid-19 vaccine AstraZeneca ou Covid-19 vaccine ChAdOx1-S. Son nom de naissance et celui utilisé dans cet article (pour faciliter la lecture) est AZD1222.

Bien que futé et imaginatif, son mécanisme d'action est moins innovant que celui de ses prédecesseurs. Il utilise un adénovirus (AdV) de chimpanzé, vecteur (véhicule) non réplicatif et théoriquement inoffensif chez l'humain. Une fois « recombiné », c'est-à-dire après inclusion d'un fragment de l'ARN du Sars-CoV-2 dans son génome, l'AdV pénètre dans les cellules et libère l'édit fragment. Ce processus conduit la cellule infectée par l'AdV à exprimer la protéine Spike du Sars-CoV-2, ce qui provoque la production d'anticorps anti-spike bloquant l'entrée du Sars-CoV-2 dans les cellules hôtes. Le choix d'un AdV de chimpanzé garantit qu'aucun humain n'a d'immunité préexistante envers ce vecteur, mais

le risque est que le système immunitaire fabrique à son tour des anticorps anti-AdV.

La finalité de cet article est de proposer un regard objectif et un peu plus analytique sur les bénéfices et les risques de ce vaccin, développé avec quelques curiosités et contorsions méthodologiques et biostatistiques. Les données scientifiques présentées ici sont issues d'un article publié dans le *Lancet* en décembre 2020, de ses deux suppléments et du résumé des caractéristiques du produit de l'EMA, qui a octroyé une AMM à AZD1222 avec l'indication suivante : « *Le vaccin Covid-19 AstraZeneca est indiqué pour prévenir la Covid-19 provoquée par le Sars-CoV-2 chez les sujets âgés de 18 ans ou plus* », sans limite supérieure d'âge^{3,4}.

LA PUBLICATION DU « LANCET »

Cette publication⁴ expose les résultats d'une analyse intermédiaire de 4 essais hétérogènes :

- COV001 était un essai randomisé de phase I-II, en simple insu, mené au Royaume-Uni (RU) sur 1 077 sujets âgés de 18 à 55 ans (2 injections à 4 semaines d'intervalle), dans lequel le groupe témoin recevait 2 injections d'un vaccin antiméningococcique quadrivalent conjugué (ACYW-135)

Liens et conflits d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec le contenu de cet article. Les liens d'intérêts éventuels de chacun des auteurs sont disponibles sur le site : www.transparence.sante.gouv.fr

pour espérer des effets indésirables immédiats similaires entre les groupes (préservation de l'insu). Les critères de jugement principaux étaient l'immunogénicité (biologique) et la sécurité d'emploi⁵ ;

– COV002 était un essai randomisé de phase II-III en simple insu, mené au RU sur 7 548 sujets âgés de 18 à 55 ans (ultérieurement étendu à 1 006 personnes plus âgées), principalement des soignants et des travailleurs sociaux. Pour les mêmes raisons, les sujets randomisés dans le groupe témoin ont reçu un vaccin antiméningococcique. Les critères de jugement principaux étaient la sécurité d'emploi, l'efficacité clinique et l'immunogénicité⁶. Cet essai a connu quelques erreurs de fabrication et de posologie malencontreuses : 2 741 sujets ont reçu une demi-dose à la première injection (1 367 dans le groupe AZD1222 et 1 374 dans le groupe témoin), puis la dose complète prévue au protocole à la seconde. Ils ont formé un sous-groupe dose faible/dose complète (DF/DC) constitué *a posteriori* ayant « bénéficié » d'une analyse *post hoc* (donc exploratoire)⁶. Ces variations de doses n'ont pas semblé minorer l'immunogénicité (biologique) du vaccin⁷ ;

– COV003 était un essai randomisé de phase III en simple insu mené dans 6 sites brésiliens sur 4 088 sujets âgés de plus de 18 ans avec à un intervalle entre 2 injections variant de 4 à 12 semaines. Le groupe témoin a reçu le vaccin antiméningococcique à la première injection et un soluté physiologique à la seconde. Les critères de jugement principaux étaient la tolérance et l'efficacité clinique ;

– enfin, COV005 était un essai de phase I-II en double insu mené en Afrique du Sud sur 2 130 sujets âgés de 18 à 65 ans, avec 2 injections séparées de 4 semaines. Le groupe témoin a reçu une injection de soluté physiologique. Dans cet essai, 21 participants ont également reçu une demi-dose à la première injection et 23 à la seconde. Les critères de jugement principaux étaient la tolérance et l'efficacité clinique.

Le critère de jugement principal (CJP) d'efficacité était la survenue d'une Covid-19 symptomatique définie au RU comme au moins 1 symptôme : fièvre $\geq 37,8$ °C, toux, dyspnée, anosmie ou agueusie survenant au moins 14 jours après la deuxième injection avec un suivi médian de 60 jours après cette dernière, accompagnée d'un test RT-PCR positif non centralisé mais validé par un comité indépendant. Cette définition clinique était plus large au Brésil.

Les résultats d'efficacité proviennent exclusivement des essais COV002 (RU) et COV003 (Brésil), car le protocole spécifiait que pour être inclus dans l'analyse d'efficacité, chaque essai devait avoir observé au moins 5 événements du CJP. Cela n'a pas été le cas dans COV001 ni dans COV005, et ces éventuels événements n'ont donc pas été inclus dans l'analyse intermédiaire d'efficacité publiée.

Dans COV002 (RU), un test PCR hebdomadaire a été réalisé chez tous les participants (autoprélèvement dans le nez ou la gorge, mais pas dans le nasopharynx) afin de tenter d'identifier les cas de Covid-19 RT-PCR positifs mais asymptomatiques.

Après randomisation, les caractéristiques des sujets étaient similaires entre les groupes dans chaque essai, mais pas forcément entre les essais. 88,3 % des sujets inclus dans l'analyse d'efficacité étaient âgés de 18 à 55 ans. Le taux de sujets âgés de 56 à 69 ans était de 12 % dans COV002 et d'environ 10 % dans COV003. Pour les sujets âgés de plus de 70 ans, il était d'environ 9 % dans COV002 et < 0,5 % dans COV003.

La majorité des sujets inclus était des femmes. En termes de comorbidités, environ 10,2 % avaient des antécédents cardiovasculaires, 12 % respiratoires et 2,2 % étaient diabétiques. Les sujets atteints de comorbidités sévères ou instables n'ont pas été inclus. L'indice de masse corporel (IMC) médian était de 25,8 kg/m². Un peu plus de 80 % des sujets inclus étaient des professionnels de santé ou des travailleurs sociaux. Le protocole prévoyait un intervalle de

4 semaines entre les deux injections, mais 53,2 % des sujets vaccinés selon le schéma DF/DC dans COV002 ont reçu leur seconde injection dans un délai médian de 84 jours et 0,8 % dans un délai médian < 42 jours. L'intervalle médian des sujets ayant reçu une vaccination selon le schéma DC/DC dans COV002 a été de 69 jours. Dans COV003, il a été de 36 jours.

RÉSULTATS D'EFFICACITÉ

Critère principal

Les résultats sur le critère de jugement principal sont présentés par essai, par posologie et pour les essais COV002 et COV003 « poolés » (tableau 1). Les résultats en italique correspondent à des posologies hors AMM et les résultats du schéma DF/DC sont issus de sous-groupes et d'analyses *post hoc* (exploratoires).

En considérant la posologie DC/DC prévue au protocole (celle validée par l'AMM), la réduction relative du risque (RRR) significative (efficacité) était comprise entre 60 et 64 % sur un taux absolu chez les témoins compris entre 1,56 et 1,62 %. Autrement dit, selon ces données, il faut vacciner (avec 2 doses complètes) entre 96 et 108 personnes pour éviter un cas de Covid-19 symptomatique (très majoritairement bénin) *versus* placebo avec un suivi médian de 60 jours après la seconde injection. Ce résultat ne signifie pas que 60 à 64 % des sujets vaccinés par AZD1222 sont protégés. Pour faire un compte rond, il y a eu 137 cas de Covid-19 symptomatique chez 10 000 témoins et 61 chez 10 000 vaccinés, soit une différence de 76 cas pour 10 000 sujets observés pendant 60 jours après la seconde injection.

Dans le groupe constitué *a posteriori* ayant reçu le schéma DF/DC, la RRR a été de 90 % : RR = 0,10 ; (IC95 = 0,03-0,34) ; $p < 0,001$; nombre de sujets nécessaires à vacciner (NNV) = 53. Dans le sous-groupe DF/DC de COV002, le délai entre les 2 injections a été éminemment variable parce que l'investigateur a inclus des sujets qui avaient



été initialement recrutés pour un essai à une seule injection qui ont ensuite été inclus dans COV002 à deux injections.

Une des explications à l'apparente efficacité supérieure du schéma DF/DC par rapport à DC/DC serait une réaction immunitaire (anticorps) contre l'AdV du chimpanzé après la première injection à dose complète qui minorerait l'immunogénicité et l'efficacité de la seconde injection à cette même dose. Cette hypothèse reste à confirmer.

Il n'y a pas eu d'interaction significative liée aux différents intervalles entre les injections (**tableau 2**).

Plus de 21 jours après la première injection, il y a eu 10 hospitalisations liées à la Covid-19 (dont 2 formes graves) chez les sujets témoins et aucune chez les vaccinés, soit un RR = 0,46 ; (IC95 = 0,003-0,78) ; $p = 0,033$ et un NNV = 1 171 (IC95 = 716-3 213). Autrement dit, il faut vacciner un peu plus de 1 100 personnes pour éviter une hospitalisation.

Pour les sujets âgés de plus de 65 ans, les effectifs et le nombre d'événements étaient insuffisants pour conclure. Il en était de même pour les Covid-19 asymptomatiques RT-PCR positifs (autoprélèvement hebdomadaire de qualité aléatoire) : 34/2 751 (1,2 %) chez les vaccinés et 37/2 760 (1,3 %) chez les témoins : RR = 1,08 ; (IC95 = 0,68-1,72) ; $p = 0,73$. De ce fait, l'efficacité de ce vaccin sur le portage et le risque de propagation du Sars-CoV-2 reste à démontrer.

Enfin, la durée de l'immunité biologique efficace est inconnue pour le moment, et l'effet d'AZD1222 sur les séjours en soins intensifs, et la mortalité spécifique ou totale, n'a pas été évalué.

RÉSULTATS DE TOLÉRANCE

Comme la majorité des sujets qui recevront ce vaccin seront en bonne santé, sa tolérance et sa sécurité d'emploi sont des paramètres aussi cruciaux que l'efficacité : *primum non nocere*.

Les résultats de tolérance et de sécurité d'emploi sont issus des 4 essais sus-cités. Tous les sujets ayant reçu au moins une injection ont été inclus dans cette analyse : 12 021 dans les groupes AZD1222 et 11 724 dans les groupes témoin. Les données disponibles dans ce domaine étaient bien moins nombreuses et détaillées que celles relatives aux vaccins ARNm. Pour l'analyse globale de la tolérance, la multiplicité des placebos (vaccin antiméningococcique, soluté physiologique, ou succession des 2) et l'absence de double insu dans trois des quatre essais contrarient sérieusement l'interprétation des résultats.

Globalement, le profil de tolérance d'AZD1222 était satisfaisant. Les effets indésirables (EI) ont été majoritairement bénins et se sont dissipés en deux à trois jours : douleur au site d'injection (54,2 %), céphalée (52,6 %), fatigue (53,1 %), malaise (44,2 %), myalgies (44,0 %), état fébrile (41,5 %). Les éventuelles différences significatives entre les groupes sur ces EI ne sont pas détaillées dans l'article ni dans son supplément^{3,4}.

Le taux d'effets indésirables graves (EIG) était similaire chez les vaccinés et les témoins, sachant qu'une partie de ces derniers a reçu un « placebo » actif sous la forme du vaccin antiméningococcique. Il y a eu 84 EIG chez 79 vaccinés (0,69 %) et 91 EIG chez 89 témoins (0,77 %) : RR = 0,92 ; (IC95 = 0,69-1,24) ; $p = 0,60$ (**tableau 3**).

Pour les EI d'intérêt (considérés comme possiblement liés au vaccin), il y en a eu significativement plus chez les témoins. Une partie de ces derniers a pareillement reçu le vaccin antiméningococcique (**tableau 3**).

Trois types d'EI sévères ont été rapportés :

- une fièvre > 40 °C, disparue spontanément chez un sujet sud-africain dont l'insu n'a pas été levé, car il a poursuivi l'essai ;

- un cas d'anémie hémolytique chez un sujet ayant reçu le vaccin contre le méningocoque ;

- trois cas de myélite transverse : 1 dans le groupe vaccin antiménin-

gococcique 68 jours après l'injection, un 10 jours après l'injection d'AZD1222 (attribué ultérieurement à une sclérose en plaques), et 1 dernier 14 jours après une injection d'AZD1222 qui a occasionné l'arrêt temporaire des essais. Dans un second temps, cet EI sévère a été considéré comme probablement sans lien avec le vaccin par un comité de neurologues experts indépendant et en insu du groupe alloué.

Enfin, 4 décès ont été enregistrés au cours des essais : 3 dans chez les témoins (accident de la route, traumatisme, et suicide) et 1 chez les vaccinés (pneumonie fongique).

Au total, la publication de cette analyse intermédiaire des quatre essais ayant évalué AZD1222, montre que la balance efficacité/effets indésirables de ce vaccin est plausiblement favorable⁴. L'efficacité intéresse majoritairement des formes bénignes de Covid-19. Il n'y a pas de preuve tangible sur les formes graves, les séjours en soins intensifs, la mortalité spécifique et globale, la propagation du virus, ni chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Les résultats d'une analyse plus tardive et ceux d'un essai de phase III en cours aux États-Unis devraient répondre (au moins partiellement) à ces incomplétiltudes⁸.

ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ PAR L'EMA

Munie des mêmes données et sûrement de quelques autres encore protégées, l'EMA a octroyé une autorisation de mise sur le marché (AMM) au vaccin AZD1222 avec le libellé suivant : « *Le vaccin Covid-19 AstraZeneca est indiqué pour prévenir la Covid-19 provoquée par le Sars-CoV-2 chez les sujets âgés de 18 ans ou plus* », sans limite supérieure d'âge malgré l'absence de résultat convaincant chez les sujets de plus de 65 ans³. En revanche, comme 86,1 % des inclus ont été vaccinés dans un délai variant de 4 à 12 semaines entre les deux injections, les évaluateurs ont accepté cet intervalle.

Enfin, compte tenu du caractère *post hoc* du sous-groupe et de l'ana-

lyse de la procédure d'administration imprévue et malencontreuse DF/DC, ce schéma n'a pas été validé. Pour convaincre, et respecter la démarche hypothético-déductive qui préside à la recevabilité des essais randomisés, cette posologie devra être testée dans un autre essai spécifiquement conçu et mené pour être validée.

En termes d'efficacité, les évaluateurs de l'EMA ont choisi une analyse des données fondée sur la définition britannique du critère principal, la posologie à deux doses complètes et un schéma d'administration (4 à 12 semaines d'intervalle) accepté dans le protocole. Cette analyse n'a pas tenu compte de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests. Le résul-

tat sur le critère principal est légèrement différent de celui annoncé dans le *Lancet* : RR = 0,41 ; (IC95 = 0,31-0,55) ; $p < 0,0001$; RRR = efficacité = 59,5 % sur un risque absolu mesuré à 2,95 % chez les témoins (NNV = 58 pour éviter une Covid-19 symptomatique). Ce résultat ne signifie pas que 59,5 % des sujets vaccinés avec AZD1222 étaient protégés (tableau 4, page suivante).

| | AZD1222 n/N (%) | Témoins n/N (%) | RRR % (IC95) | RR (IC95) | RAR (%) | NNV (IC95) |
|---------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|------------|---------------|
| Total DF/DC + DC/DC | 30/5 807 (0,52) | 101/5 829 (1,73) | 70,4 (54,8-80,6) | 0,296* (0,20-0,46) | 1,21 | 83 (63-121) |
| Total COV002 | 18/3 744 (0,48) | 68/3 804 (1,78) | 73,5 (55,5-84,2) | 0,265* (0,16-0,45) | 1,30 | 77 (57-121) |
| • schéma DF/DC | 3/1 367 (0,21) | 30/1 374 (2,18) | 90,0 (67,4-97,0) | 0,100* (0,03-0,34) | 1,97 | 53 (37-90) |
| • schéma DC/DC | 15/2 377 (0,63) | 38/2 430 (1,56) | 60,3 (28,0-78,2) | 0,307‡ (0,22-0,73) | 0,93 | 108 (66-292) |
| Total COV003 DC/DC | 12/2 063 (0,58) | 33/2 025 (1,62) | 64,2 (30,7-81,5) | 0,358‡ (0,18-0,69) | 1,04 | 96 (60-245) |
| Total DC/DC + | 27/4 440 (0,60) | 71/4 455 (1,59) | 62,1 (41,0-75,7) | 0,379* (0,25-0,59) | 0,99 | 101 (71-182) |

Tableau 1 - Critère de jugement principal d'efficacité survenant au moins 14 jours après la seconde injection (populations par essai, par posologies, et poolées) avec un suivi médian de 60 jours après la dernière

DC : dose complète ; DF : dose faible ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; n : nombre d'événements ; N : effectif ; NNV : nombre de sujets à vacciner pour éviter une Covid-19 symptomatique versus témoin avec une médiane de 60 jours après la seconde injection ; RAR : réduction absolue du risque ; RR : risque relatif ; RRR : réduction relative du risque ; * $p < 0,0001$; ‡ $p = 0,002$.

| | AZD1222 n/N (%) | Témoins n/N (%) | RR (IC95) | p pour interaction |
|---|--------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|
| COV002 18-55 ans | | | | 0,019 |
| • schéma DF/DC | 3/1 367, (0,2) | 30/1 374, (2,2) | 0,10* (0,03-0,32) | |
| • schéma DC/DC | 14/1 879, (0,7) | 35/1 922, (1,8) | 0,41* (0,22-0,75) | |
| COV002 18-55 ans > 8 semaines entre les injections | | | | 0,082 |
| • schéma DF/DC | 3/1 357, (0,2) | 30/1 362, (2,2) | 0,10* (0,03-0,33) | |
| • schéma DC/DC | 8/1 407, (0,6) | 26/1 512, (1,7) | 0,33* (0,15-0,73) | |
| Tous les schémas DC/DC + | | | | 0,557 |
| • < 6 semaines entre les injections | 9/1 702, (0,5) | 16/1 698, (1,1) | 0,33* (0,15-0,73) | |
| • ≥ 6 semaines entre les injections | 18/2 738, (0,7) | 52/2 757, (1,9) | 0,35* (0,20-0,59) | |

Tableau 2 - Efficacité sur le critère principal plus de 14 jours après la seconde injection, analyse en sous-groupes selon les schémas de vaccination et les intervalles entre les injections (suivi médian de 60 jours)

IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; n : nombre d'événements ; N : effectif ; RR : risque relatif ; * : valeur de p significative.

| | AZD1222 N = 12 021 | Témoins N = 11 724 | RR (IC95) | AAR (%) | Valeur de p | NNH (IC95) |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|------------|----------------|----------------|
| El graves, n (%) | 84 (0,69) | 91 (0,77) | 0,90 (0,67-1,21) | 0,08 | 0,49 | NA |
| El d'intérêt, n (%) | 95 (0,79) | 126 (1,07) | 0,74 (0,56-0,96) | 0,28 | 0,02 | 352 (190-2490) |

Tableau 3 - Effets indésirables graves ou d'intérêt (population de tolérance)

AAR : augmentation absolue du risque ; El : effets indésirables ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; n : nombre d'événements ; N : effectif ; NNH (number needed to harm) : nombre de sujets à vacciner pour observer un effet indésirable d'intérêt en plus versus placebo ; RR : risque relatif ; NA : non applicable.



| | AZD1222 N = 5 258, n (%) | Témoins N = 5 210, n (%) | RRR, % (IC95) | RR (IC95) | NNV (IC95) |
|---|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|---------------|
| CJP avec délai de 4 à 12 semaines entre les deux injections | 64 (1,21) | 154 (2,95) | 59,5* (45,8-69,7) | 0,405* (0,31-0,55) | 58 (44-84) |

Tableau 4 - Résultat de l'analyse de l'EMA sur le critère principal d'efficacité survenant au moins 15 jours après la seconde injection et observé dans un délai médian de 60 jours après cette dernière

IC95 : intervalle de confiance à 95% ; n : nombre d'événements ; N : effectif ; NNV : nombre de sujets à vacciner pour éviter 1 cas de Covid-19 symptomatique dans un délai médian de 60 jours après la seconde injection ; RR : risque relatif ; RRR : réduction relative du risque ; * : $p < 0,0001$.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES CRITIQUES SUBJECTIVES

Au-delà de la performance consistante à boucler un tel essai dans un délai aussi court, la lecture du *Lancet* suggère que cette publication est un enfant du mariage de la carpe et du lapin⁴. D'un côté, la prestigieuse unité de microbiologie et de « vaccinologie » de l'université d'Oxford, peu rompue aux grands essais randomisés internationaux et, de l'autre, un poids lourd mondial de l'industrie pharmaceutique expérimenté dans le développement et l'évaluation des médicaments, mais pas dans ceux des vaccins (comme Pfizer). À l'arrivée, cela donne une publication *patchwork* et tarabiscotée regroupant des essais hétérogènes en termes de populations, de posologies, de schémas d'administration, de randomisation rompue, et de contextes épidémiologiques différents dans laquelle il est aussi difficile de s'orienter que Thésée dans le labyrinthe. La seule caractéristique commune (et encore !) aux 4 essais était la définition du CJP d'efficacité.

Par exemple, le fait que 80 % des sujets inclus soient des professionnels de santé ou des travailleurs sociaux rend cette population différente de celle qui recevra le vaccin. Le taux de 2,95 % (selon l'EMA) des témoins ayant développé une Covid-19 symptomatique en est l'illustration, sachant que ce même taux était de 0,88 % dans l'essai⁹ Comirnaty® et 1,31 % dans l'essai ARNm-1273 Moderna¹⁰. Ces 2,95 % (dont

l'origine n'est pas très explicite) chez les témoins expliquent un NNV plutôt flatteur *versus* les vaccins ARNm, alors que l'efficacité de 59,5 % sur le CJP semble moins séduisante que celle de ses prédecesseurs, et que la réduction hypothétique estimée dans le protocole était de 70 %¹¹. À ce propos, l'EMA et la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine avaient averti qu'un vaccin ne serait éventuellement approuvé que si son efficacité sur le CJP était $\geq 50\%$ ¹².

Bien évidemment, il serait tentant de comparer les résultats de cet essai à ceux des vaccins ARNm, ce que certains médecins, journalistes et politiciens, experts autoproclamés imprudents, ne se privent pas de faire. Cependant, en l'absence de comparaison directe, cette démarche est particulièrement périlleuse et scientifiquement incorrecte tant les caractéristiques des essais ne sont pas comparables tout comme le risque absolu chez les témoins. Compte tenu des résultats disponibles, il n'est pas possible d'affirmer qu'un vaccin est supérieur à l'autre. La seule comparaison raisonnable indique que le niveau de preuve de l'essai AZD1222 est inférieur à celui des essais ARNm pour des raisons méthodologiques et biostatistiques complexes dont certaines sont liées aux aléas de la recherche clinique.

Certains résultats promus comme des preuves tangibles dans le *Lancet* sont contestables⁴. Par exemple, prétendre que le schéma d'administration DF/DC a une efficacité à 90 % alors qu'il s'agit d'un sous-groupe et d'une analyse *post hoc*

(donc d'une hypothèse incertaine à confirmer) est litigieux et trompeur. C'est une position scientifiquement déraisonnable, surtout si c'est pour essayer de se comparer (un peu comme la grenouille qui voulait se faire plus grosse que le bœuf) aux vaccins ARNm aux yeux d'un public crédule.

Enfin, dans son avis publié le 2 février 2021, la Haute Autorité de santé s'est démarquée de l'EMA en préconisant de ne pas vacciner les sujets âgés de plus de 65 ans avec AZD1222 en l'absence de résultats suffisamment probants dans cette population¹³.

CONCLUSION

En pratique, le vaccin AZD1222 a un rapport efficacité/effets indésirables plausiblement favorable, même si le niveau de preuve de la publication du *Lancet* est loin d'être optimal⁴. Au-delà de son coût considéré comme modeste, et en tout cas très inférieur à celui des ARNm, son principal avantage est qu'il n'est pas soumis aux diverses et lourdes contraintes logistiques de ses devanciers. De ce fait, il permettra théoriquement d'atteindre plus rapidement la population volontaire pour se faire vacciner *via* les médecins généralistes et les autres professionnels de santé autorisés. Reste à savoir si une logistique plus fluide et allégée pour vacciner tout un pays doit primer sur la qualité et la solidité des preuves scientifiques. C'est le dilemme et la responsabilité des décideurs politiques. ●

Résumé

Le vaccin AstraZeneca AZD1222 contre la Covid-19 est le troisième à avoir obtenu une autorisation conditionnelle de mise sur le marché en Europe. Cette décision des régulateurs repose sur les données d'un article publié dans *The Lancet* qui exposait les résultats d'une analyse intermédiaire de 4 essais randomisés très hétérogènes. Cette analyse montre que ce vaccin réduit le risque relatif de développer une Covid-19 symptomatique majoritairement bénigne de 62,1 % (IC95 = 41,0-75,7) avec les deux doses prévues au protocole et de 90,0 % (IC95 = 67,4-97,0) quand la première dose était la moitié de celle attendue (sous-groupe et analyse post-hoc = résultat exploratoire à confirmer). Ces réductions sont à mettre en perspective, avec un risque compris entre 1,56 et 1,62 % observé chez les sujets témoins. Ces résultats ne signifient pas que 62,1 ou 90,0 % des sujets vaccinés sont protégés. Il n'y a pas de résultat probant chez les sujets âgés de plus de 65 ans, sur la propagation du virus ni sur la durée de l'immunité et de la protection. Les effets d'AZD1222 sur le recours aux soins intensifs, les formes graves, la mortalité spécifique ou totale n'ont pas été évalués. La tolérance était globalement satisfaisante et similaire à celle observée dans les groupes témoins pour les effets indésirables graves ou d'intérêt. Bien que cette publication complexe comporte de nombreux biais méthodologiques et biostatistiques conduisant à un niveau de preuve loin d'être optimal, il est plausible de considérer que ce vaccin a un rapport efficacité/effets indésirables favorable en attendant la publication des résultats définitifs. Cet article propose une analyse critique approfondie et commentée, fondée sur les données disponibles relatives aux bénéfices et aux risques de ce troisième vaccin.

➔ **Mots-clés :** prise de décision partagée ; Covid-19 ; vaccins.

Références

1. Food and Drug Administration Briefing Document. Pfizer-BioNTech Covid-19 vaccine. Vaccines and related biological products advisory committee meeting. Silver Spring : FDA, 2021. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/144245/download> [consulté le 23 janvier 2021].
2. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit version française. Amsterdam : EMA, 2021. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/committee-product-information-section> [consulté le 23 janvier 2021].
3. European Medicines Agency. Covid-19 Vaccine AstraZeneca – Product information. Amsterdam : EMA, 2021. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-astrazeneca-authorisation-eu> [consulté le 30 janvier 2021].
4. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99-111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1) [consulté le 10 décembre 2020].
5. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, 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, randomized controlled trial. *Lancet* 2020;396:467-78.
6. Ramasamy M, Minassian AM. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine administered in a prime boost regimen in older adults (COV002): a phase 2/3 single blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2020;396:1979-93.
7. Barret JR, Belij-Rammerstorfer S. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med* 2020. Disponible sur : <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01179-4> [consulté le 2 février 2021].
8. ClinicalTrials.gov. Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD1222 for the Prevention of Covid-19 in Adults. Disponible sur : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746?term=ChAdOx&cond=Covid19&draw=2> [consulté le 3 février 2021].
9. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
10. Baden LR, El Sahly HM, Essing B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2035389.
11. Pouchain D, Boussageon R, Ferrat E. Décrypter la nature et la quantité des bénéfices et des risques des vaccins ARN messager pour prévenir la Covid-19. *exercer* 2021;170:71-8.
12. Food and Drug Administration. Center for biologics evaluation and research. development and licensure of vaccines to prevent Covid-19: guidance for industry. Silver Spring : FDA, 2021. Disponible sur : www.fda.gov/media/139638/ [consulté le 31 juillet 2020].
13. Haute Autorité de santé. La HAS recommande l'utilisation du vaccin AstraZeneca chez les professionnels de santé et les personnes de 50 à 64 ans. Saint-Denis : HAS, 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3235927/fr/astrazeneca-la-has-recommande-son-utilisation-chez-les-professionnels-de-sante-et-les-personnes-de-50-a-64-ans [consulté le 2 février 2021].

Summary

The AstraZeneca AZD1222 vaccine against Covid-19 is the third to be granted conditional marketing authorization in Europe. This decision by the regulators is based on data from a study published in *The Lancet* which presented the results of an interim analysis of 4 very heterogeneous randomized trials. This analysis shows that this vaccine reduces the relative risk of developing symptomatic, mostly benign Covid-19 by 62.1 % (CI95 = 41.0-75.7) with the two doses provided in the protocol and by 90.0 % (CI95 = 67.4-97.0) when the first dose was half of that expected (subgroup and post-hoc analysis = exploratory result to be confirmed). These reductions should be put into perspective with a risk of between 1.56 % and 1.62 % observed in control subjects. These results do not mean that 62.1% or 90.0% of vaccinated subjects are protected. There is no conclusive evidence in people aged ≥ 65 years on the spread of the virus, nor on the duration of immunity and protection. The effects of AZD1222 in intensive care use, severe forms, specific or total mortality have not been evaluated. Tolerance was generally satisfactory and similar to that observed in the control groups of serious adverse reactions or of concern. Although this complex publication contains numerous methodological and biostatistical biases leading to a level of evidence that is far from optimal, it is plausible to consider that this vaccine has a favorable efficacy/adverse events ratio pending the publication of the final results. This article offers an in-depth, critical and commented analysis, based on the available data on the benefits and risks of this third vaccine.

➔ **Keywords:** shared decision making; Covid-19; vaccines.